

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Противосклеротические препараты.

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии.

С.В. Дьяченко

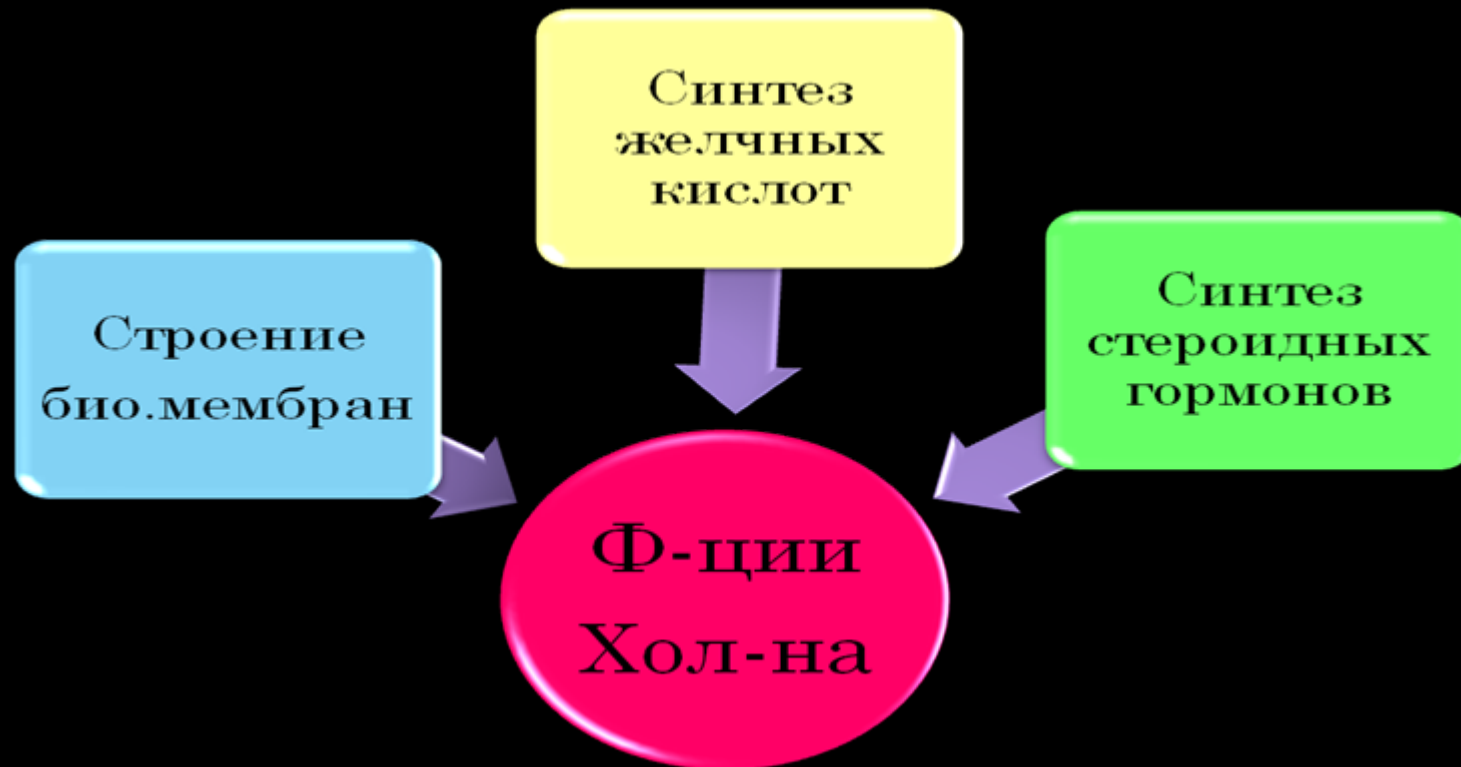
Хабаровск, 2014

**Тело - багаж,
который несёшь
всю жизнь.
Чем он тяжелее,
тем короче
путешествие**

Глазоу Арнольда



- **Холестерин** – природный липофильный спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех животных организмов.
- Стероидные гормоны синтезируются в надпочечниках и половых железах.
- Желчные кислоты синтезируются в печени и необходимы для мицеллообразования – необходимого для всасывания в кишечнике.



Определения

Дислипидемия:

- Разнообразные изменения спектра ЛП в плазме крови – повышение атерогенных и/ или снижение антиатерогенных фракций

Гиперлипидемия:

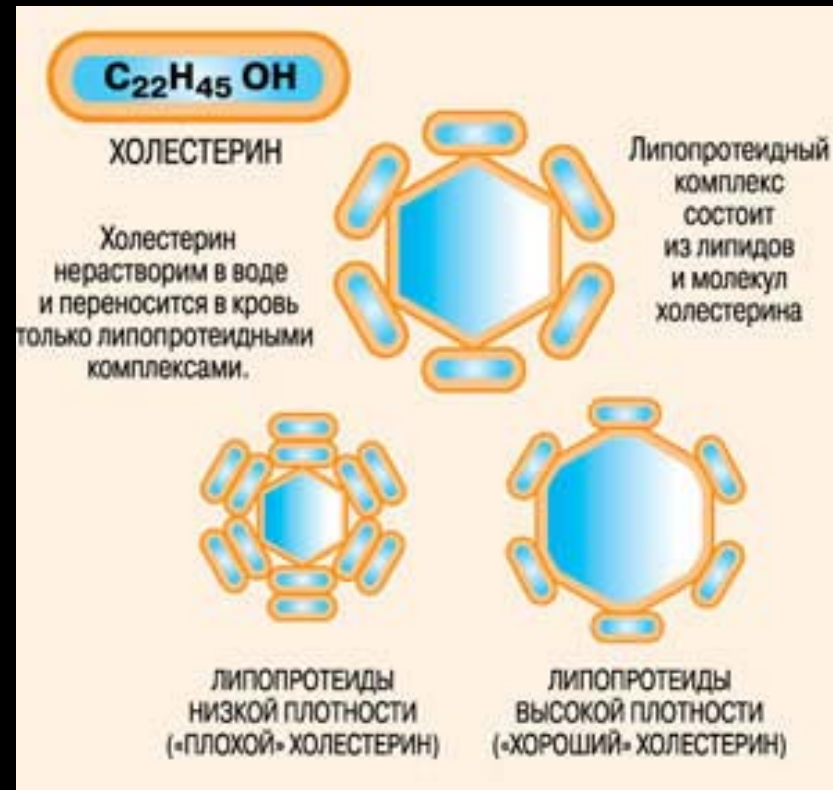
- Указывает на повышенное содержание в плазме крови липидов, среди которых наибольшее значение имеет увеличение уровня ХС и ТГ.

Атеросклероз:

- Заболевание, в основе которого лежит поражение аорты и ее магистральных ветвей за счет образования атеросклеротических бляшек, в разной степени суживающих просвет сосуда, что ведет к острому и хроническому снижению кровотока в жизненно важных органах.

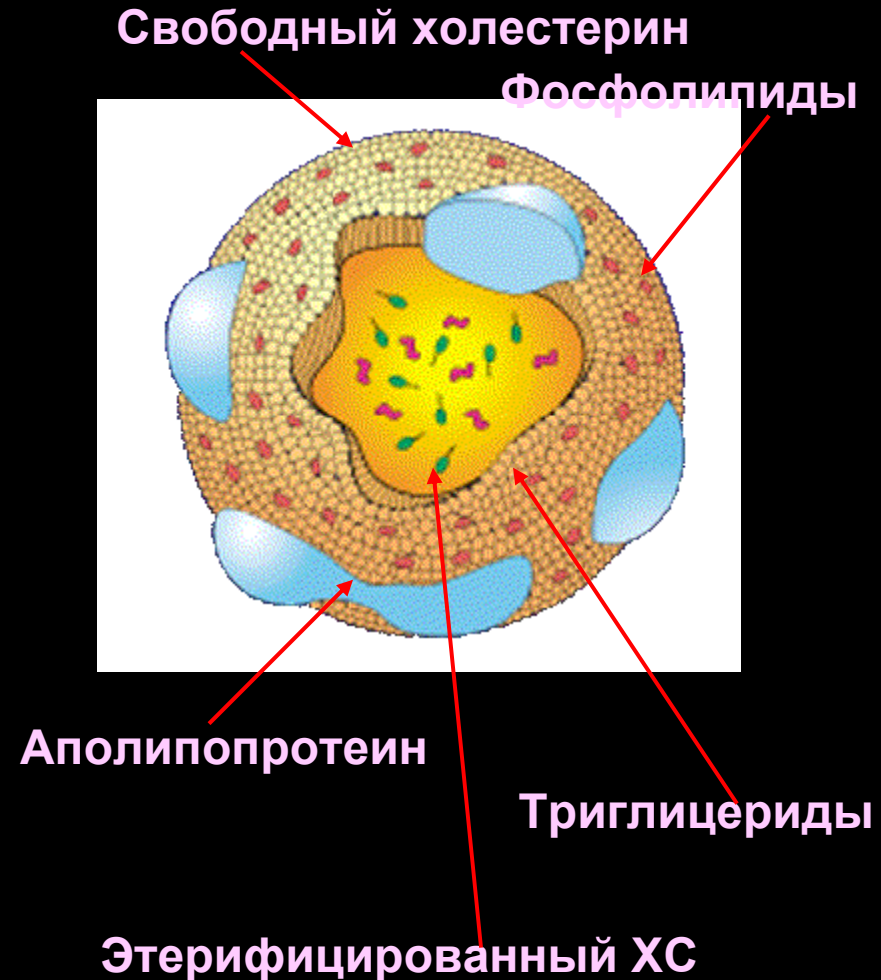
➤ Липиды в крови человека представлены триглицеридами, фосфолипидами и холестерином и находятся в связанной с белками форме — в составе липопротеинов (ЛП).

➤ Существуют также не связанные с белками жирные кислоты.



Структура липопротеина

- **Холестерин и триглицериды циркулируют в плазме крови в составе липопротеинов.**
- **Гидрофобное ядро липопротеинов содержит триглицериды и эфиры холестерина, а оболочка - фосфолипиды, холестерин и апопротеины.**

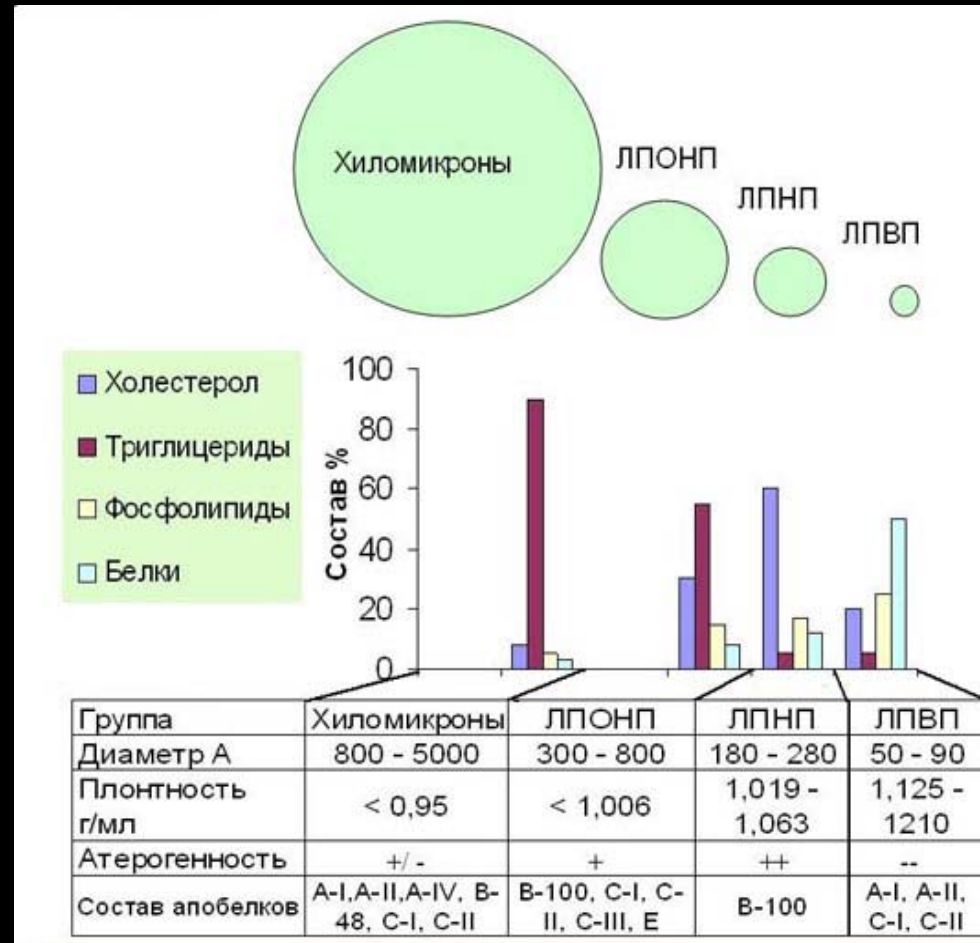


Структура липопротеина

- Апопротеины это белковые носители липопротеинов.
- В транспорте липопротеинов участвуют 2 типа белков - апо-А и апо-В.
- Липопротеины с *апо-В доставляют холестерин* в клетки и ткани.
- Липопротеины с *апо-А уносят холестерин* из клеток и из апо-В - содержащих липопротеины.
- Риск развития коронарного атеросклероза отражает содержание в крови апо - В.
- Установлено, что у 90% больных с ИБС содержание в крови апо-В повышено, а содержание в крови апо-А понижено.

Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих липидов и апобелков являются:

- Хиломикроны;
- ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП);
- ЛП низкой плотности (ЛПНП);
- ЛП промежуточной плотности (ЛППП);
- ЛП высокой плотности (ЛПВП).



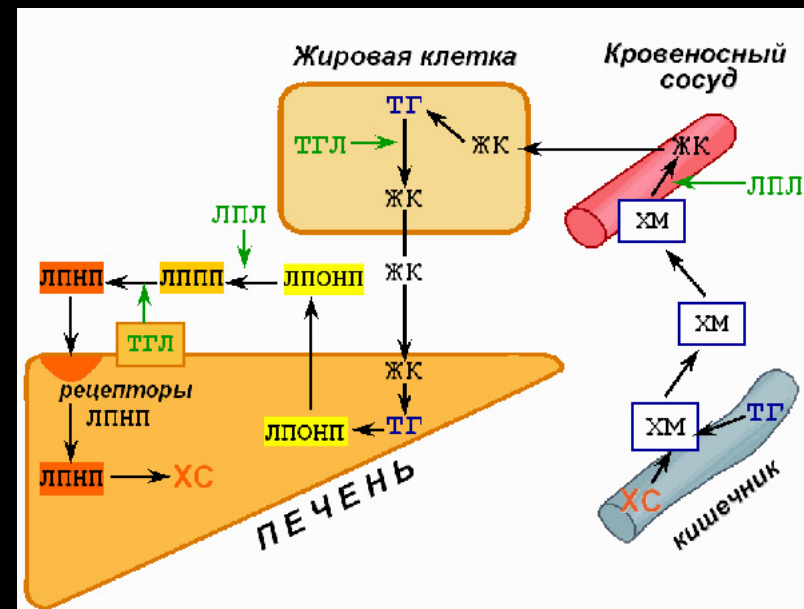
Все ЛП подразделяют на классы:

Лipopотеины	Диаметр (нМ)	Холестерин (%)	Триглицериды (%)	Атерогенность
ХМ	80-500	6	90	-
ЛПОНП	30-80	17	55	+
ЛППП	25-35	30	40	++
ЛПНП	18-28	55	8	+++
ЛПВП	5-12	20	5	Антиатерогенны

Холестерин

- - ХМ (самые крупные частицы с наименьшей плотностью) – они являются формой транспорта триглицеридов из кишечника к тканям.
- - ЛПОНП и ЛПНП – это форма транспорта холестерина из кишечника и печени к тканям.
- - ЛПОВП и ЛПВП – это форма транспорта холестерина к печени на его деградацию. Увеличение их концентрации уменьшает опасность развития атеросклероза.
- - ЛППП образуются под влиянием липопротеинлипазы при расщеплении части триглицеридов ЛПОНП.

ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП обладают атерогенностью.



Дислипидемии:

- **Первичные (генетические дефекты) – фармакологическая терапия неэффективна.**
- **Вторичные:**
 - **ожирение;**
 - **невротический синдром – повышает риск атеросклероза;**
 - **анорексия.**

Классификация гиперлиппротеидемий (ВОЗ)

Тип гиперлиппротеидемий	Повышен уровень ЛП	Холестерин	Триглицериды	Атерогенность	Встречаемость	Клинический синдром
I	Хиломикроны	Повышен	Повышены или в норме	Не доказана	< 1%	Увеличение массы тела, приступы кишечных колик, увеличение печени и селезенки
IIa	ЛПНП	Повышен	Норма	+++	10%	Липоидная дуга роговицы, ИБС, гипертоническая болезнь
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	Повышен	Повышены	+++	40%	
III	ЛППП	Повышен	Повышены	+++	< 1%	Липоидная дуга роговицы, увеличение массы тела, сахарный диабет, ИБС, гипертоническая болезнь, панкреатит, атеросклероз периферических сосудов
IV	ЛПОНП	Норма	Повышены	++	45%	Увеличение печени и селезенки, ИБС, гипертония
V	ЛПОНП и хиломикроны	Повышен	Повышены	+	5%	Приступы кишечных колик, увеличение печени и селезенки, повышение массы тела, ИБС (редко)

Дислипидемии:

- **Содержание в крови холестерина в норме не должно превышать 5,2 ммоль/л.**
- **При содержании холестерина от 5,2 до 6,5 ммоль/л говорят об умеренной,**
- **При содержании в крови более 6,5 ммоль/л - о выраженной гиперхолестеринемии.**

Дислипидемии:

- В 60-70% случаев развитие атеросклероза начинается с нарушения баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами.
- Для выявления этого баланса и его изменения предложено вычислять коэффициент атерогенности:

ХСЛПНП + ХСЛПОНП

К = -----

ХСЛПВП

- В норме этот коэффициент не должен превышать 2-2,5.
- Если он более 4, риск развития АС очень высок.

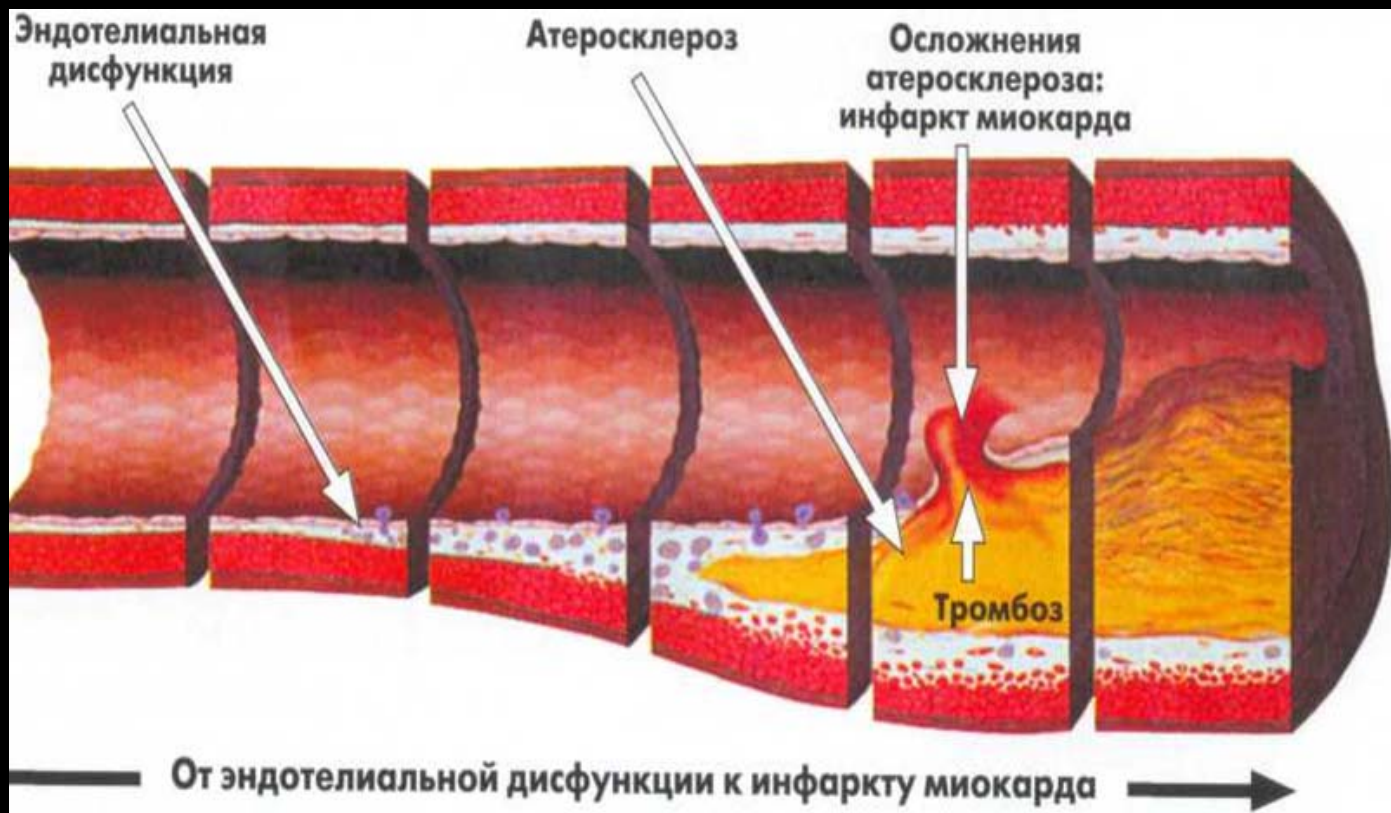
Дислипидемии:

Повышают риск атеросклероза:

- **Гормональные контрацептивы;**
- **Диуретики;**
- **β-адреноблокаторы
(неселективные);**
- **Глюкокортикоиды.**

АТЕРОСКЛЕРОЗ -

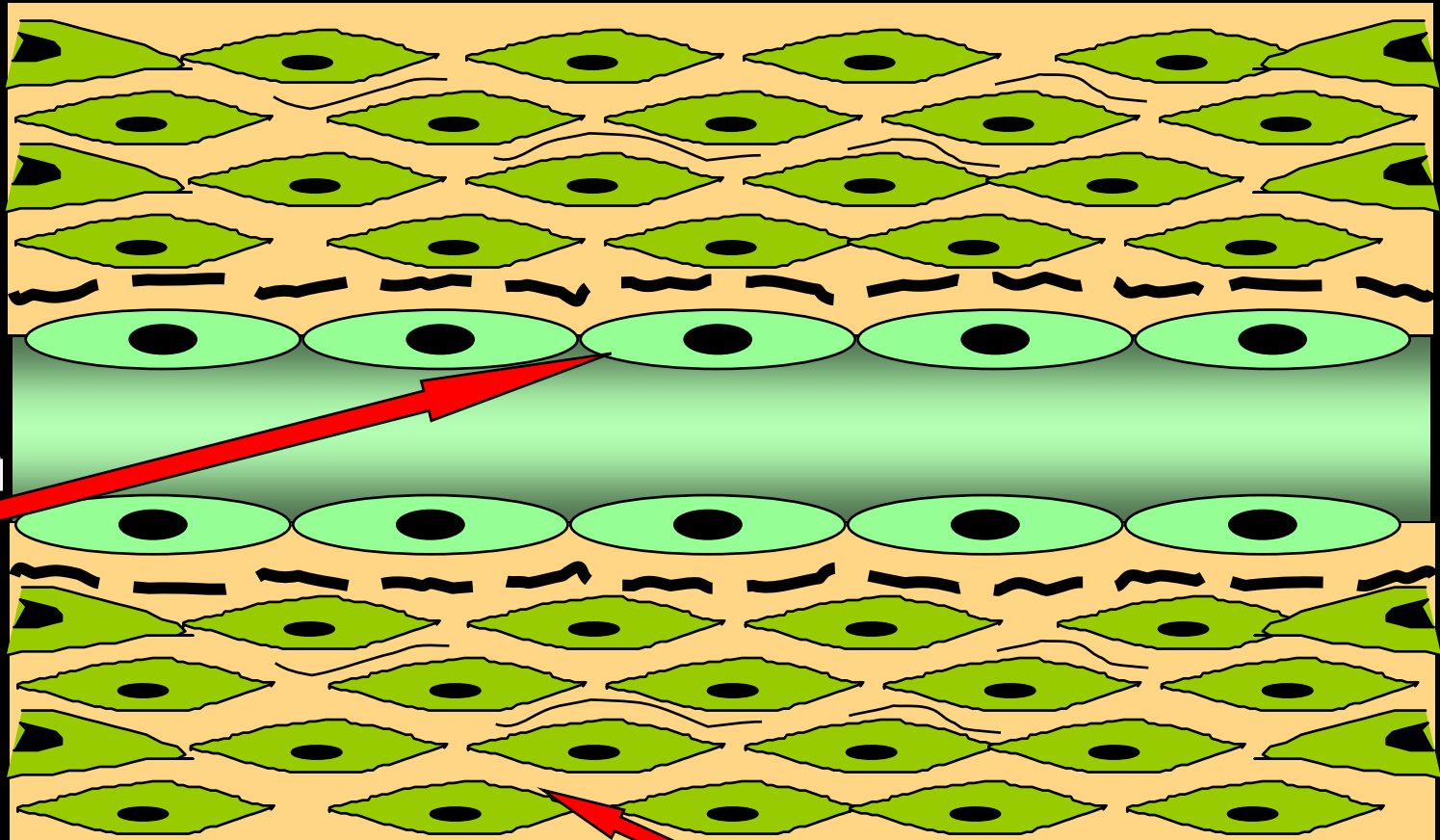
— хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интима сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных бляшек. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до облитерации (закупорки).



Основные этапы формирования атеросклеротической бляшки

Нормальная артериальная стенка

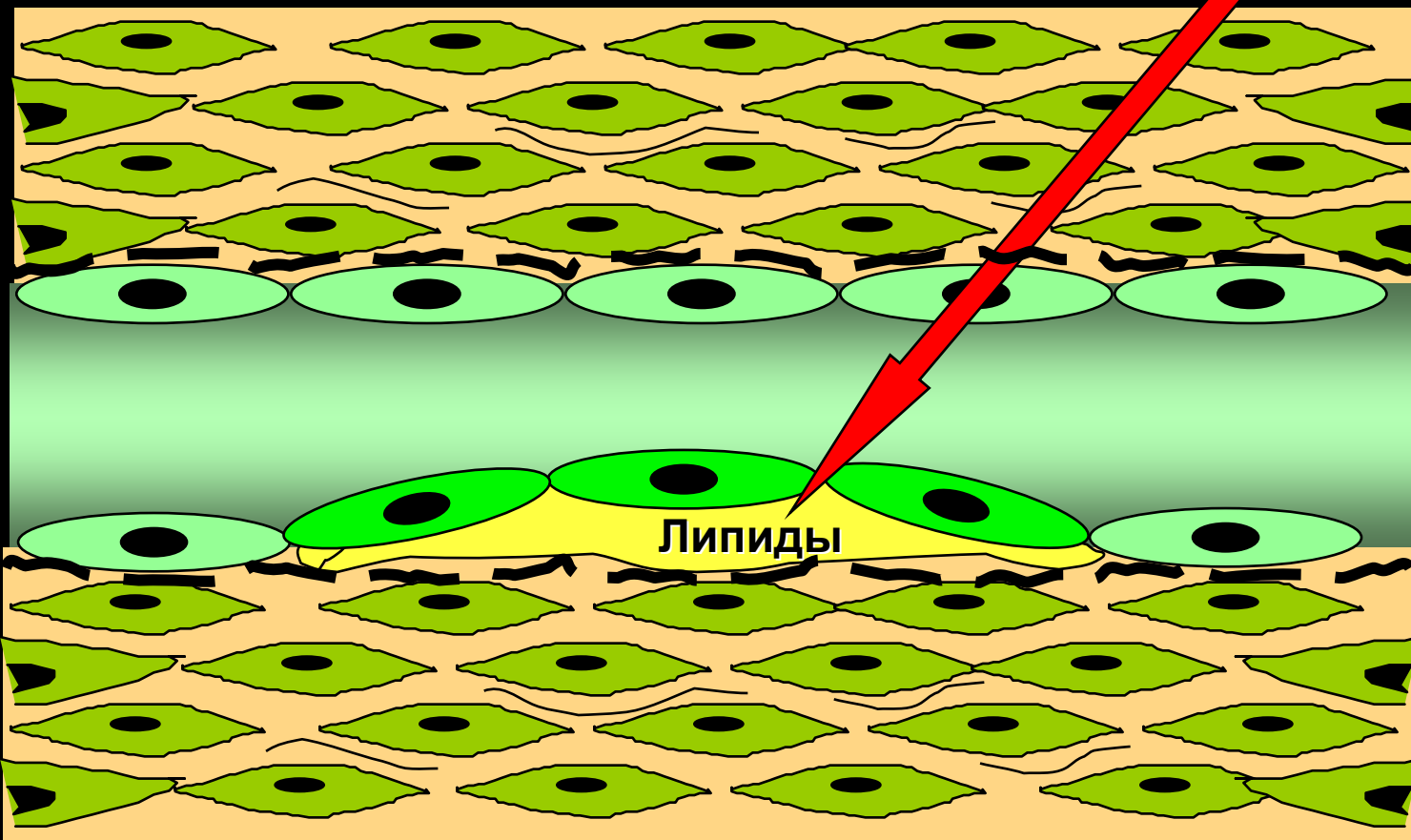
Эндотелий



Мышечные клетки

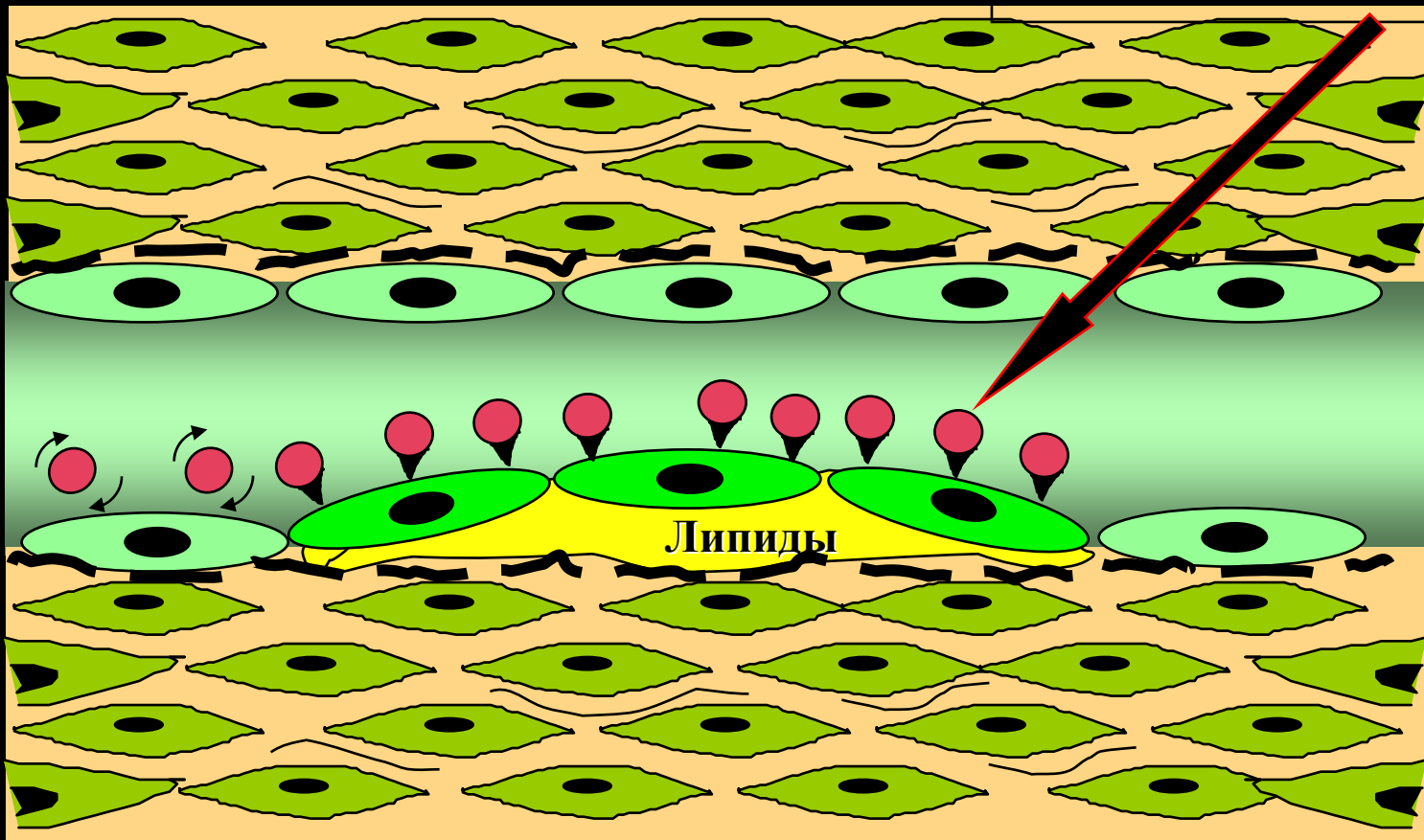
Ранние проявления атеросклероза

Скопление липидов под интимой, эндотелиальная дисфункция



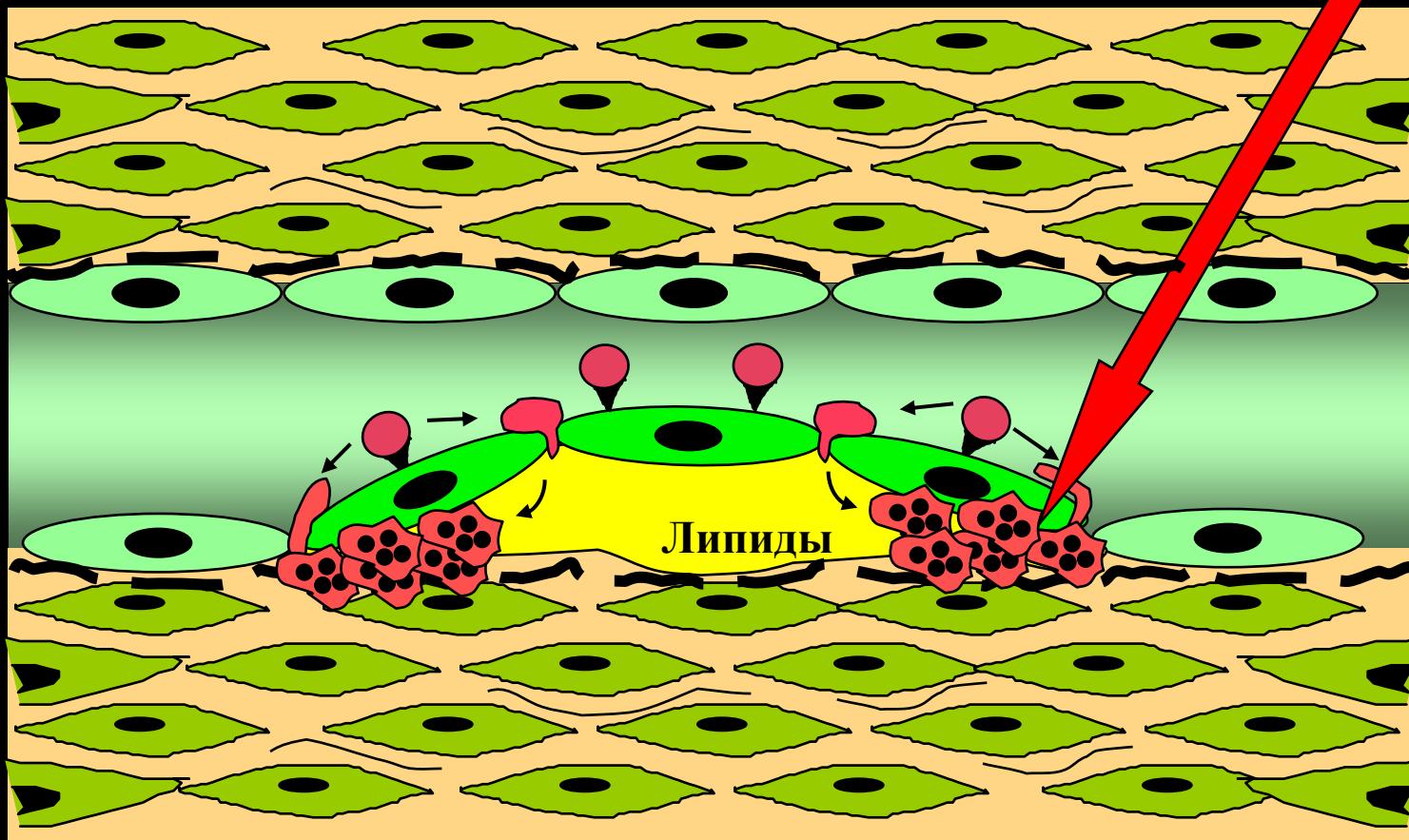
Ранние проявления атеросклероза

Клетки эндотелия экспрессируют молекулы адгезии и привлекают клетки воспаления, особенно **МОНОЦИТЫ**

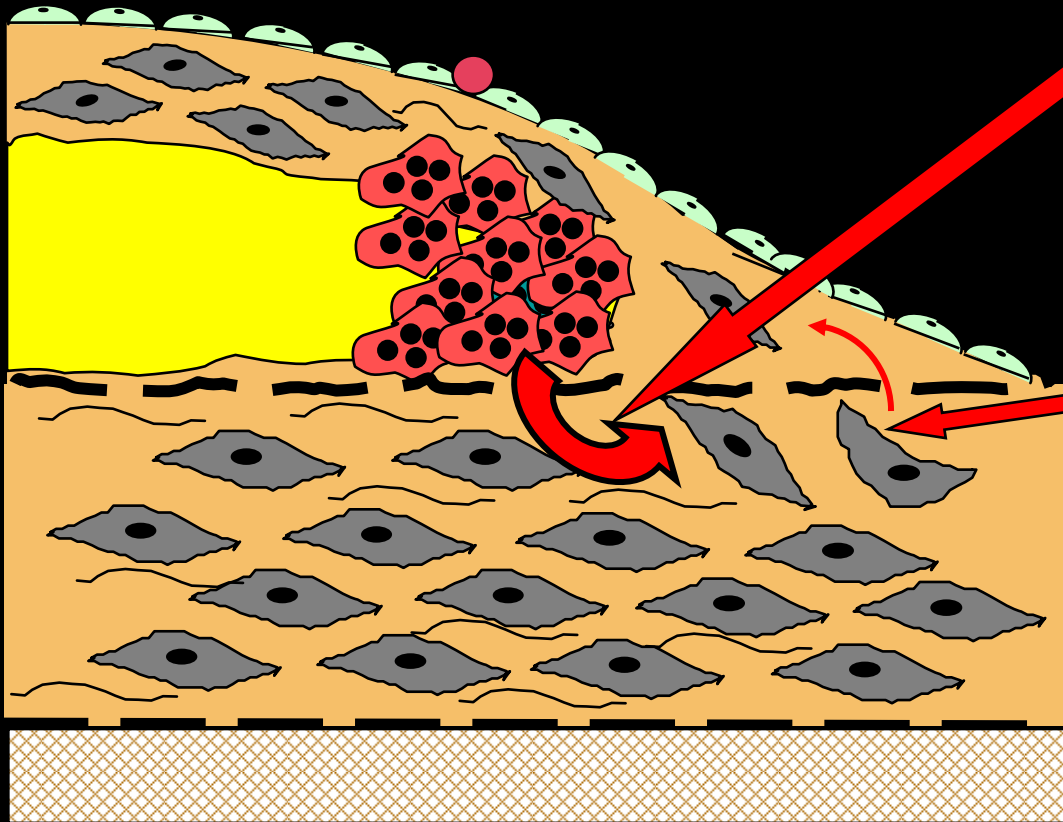


Ранние проявления атеросклероза

Моноциты мигрируют под интиму, дифференцируются в макрофаги, поглощают ЛПНП и становятся пенистыми клетками



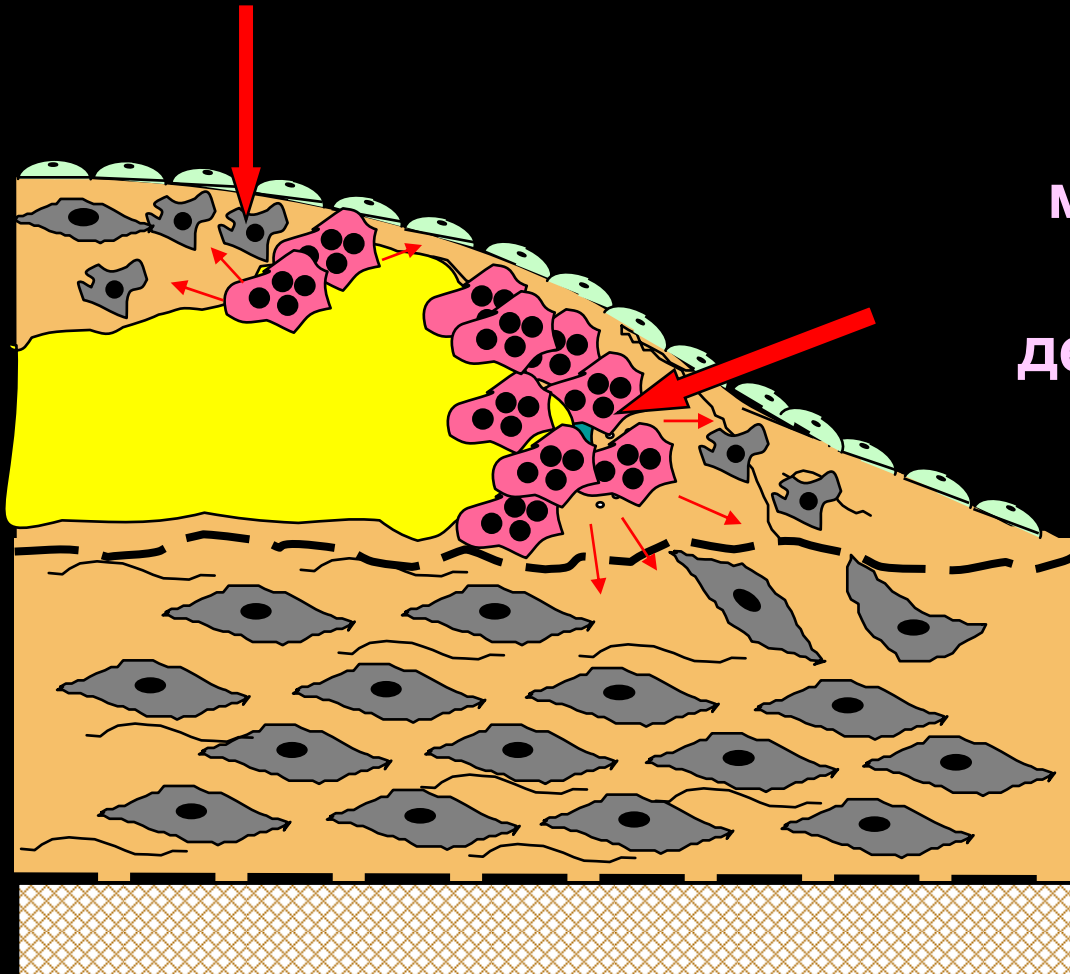
**Цитокины и фактор роста,
продуцируемые активированными
макрофагами, провоцируют
миграцию мышечных клеток в
интиму**



**Мигрировавшие
миоциты утрачивают
способность к
сокращению**

Выраженный атеросклероз

Миоциты деградируют



Активированные макрофаги вызывают гибель миоцитов и деградацию фиброзной крышечки бляшки

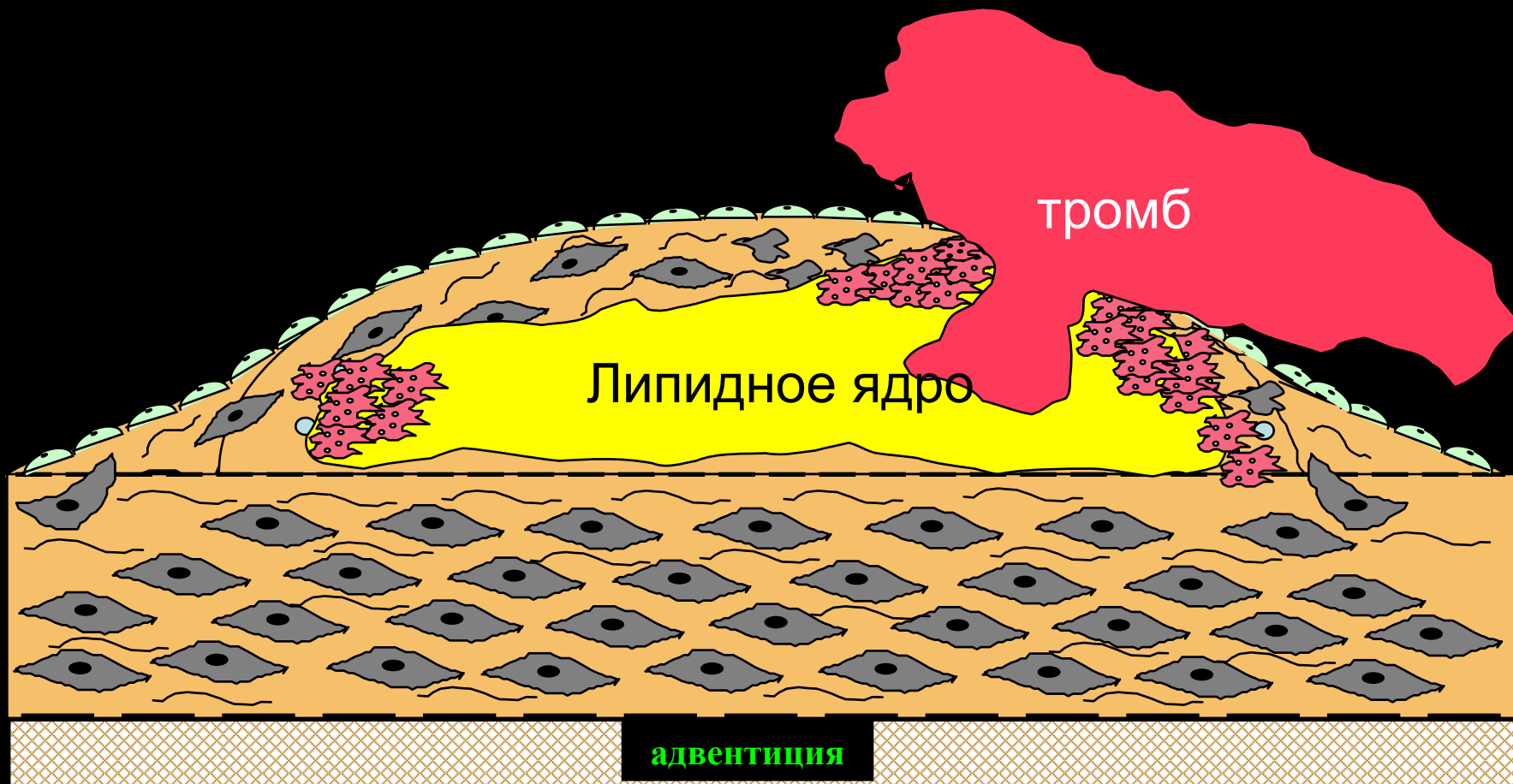
Острый коронарный синдром

Агрегация тромбоцитов в месте эрозии



Острый коронарный синдром

Формирование тромба на бляшке



Рост бляшки

**Старый
тромб**

**Вовлечение новых
гладкомышечных
клеток**

**Место прежнего
разрыва бляшки**

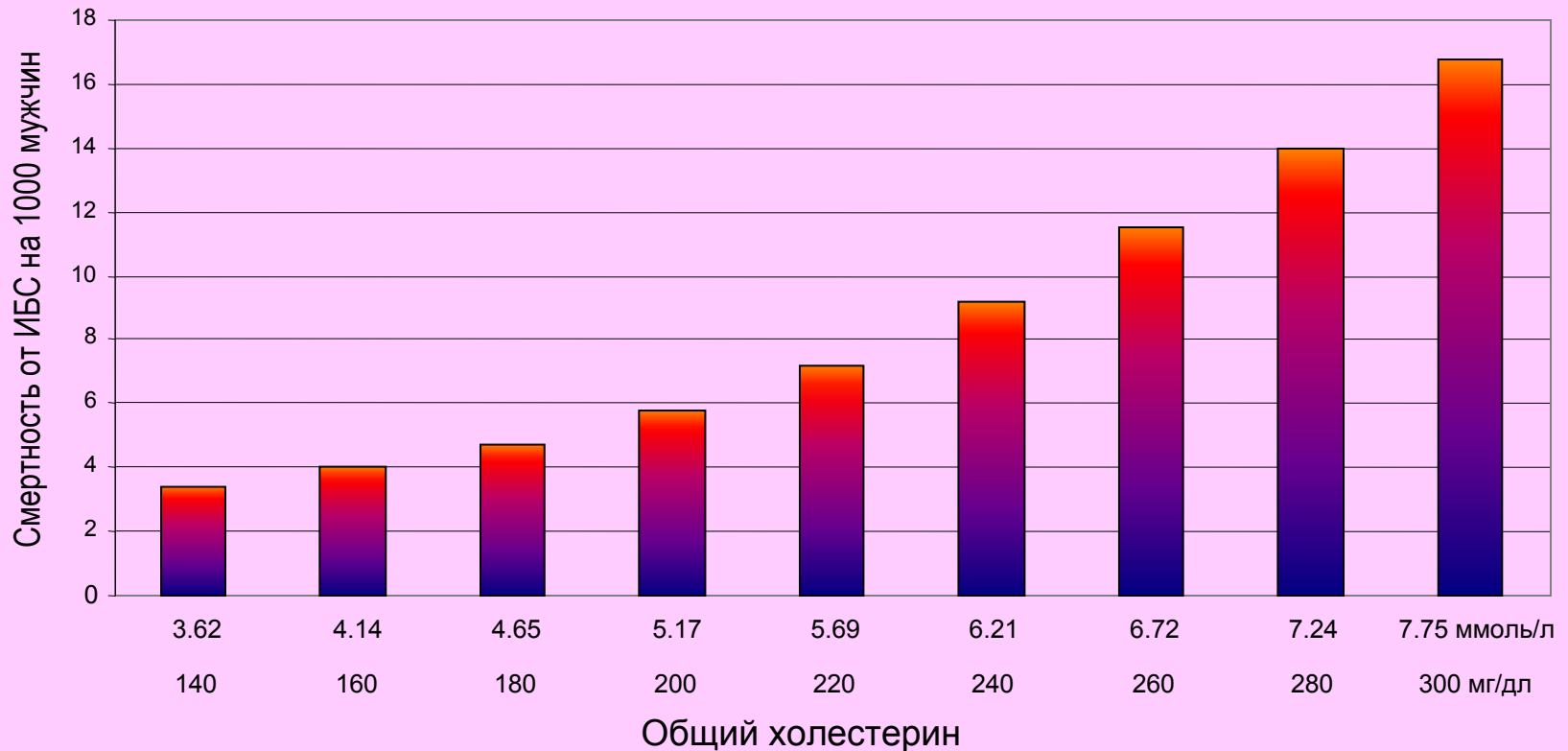
Липидное ядро

Адвентиция



Гиполипидемические средства

Гиперхолестеринемия как фактор риска ИБС



- При $5.2 < X_c < 6.2$ ммоль/л риск коронарной катастрофы увеличивается линейно (зона умеренного риска)
- При $X_c > 6.2$ ммоль/л риск увеличивается по экспоненте (зона высокого риска)

Гиполипидемические средства показаны:

- Больным атеросклерозом коронарных сосудов, атеросклерозом любой другой локализации, СД с Спл общего ХС $\geq 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) или ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) ^А.
- Их применение также показано у людей с высокой вероятностью возникновения ИМ, смерти от атеросклероза коронарных сосудов или атеросклероза другой локализации, обусловленной наличием множественных ФР (в т.ч. курение, АГ, наличие преждевременного атеросклероза коронарных сосудов в семье), когда диета с малым содержанием жиров животного происхождения оказалась неэффективной^А.
- Гиполипидемические средства применяют также при тяжелой гиперлипидемии независимо от наличия признаков атеросклеротического заболевания.

«Клинические рекомендации по ведению больных с гиперлипидемией» на сайте ВНОК
www.cardiosite.ru,

«Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» на сайте www.athero.ru

Классификация гиполипидемических препаратов

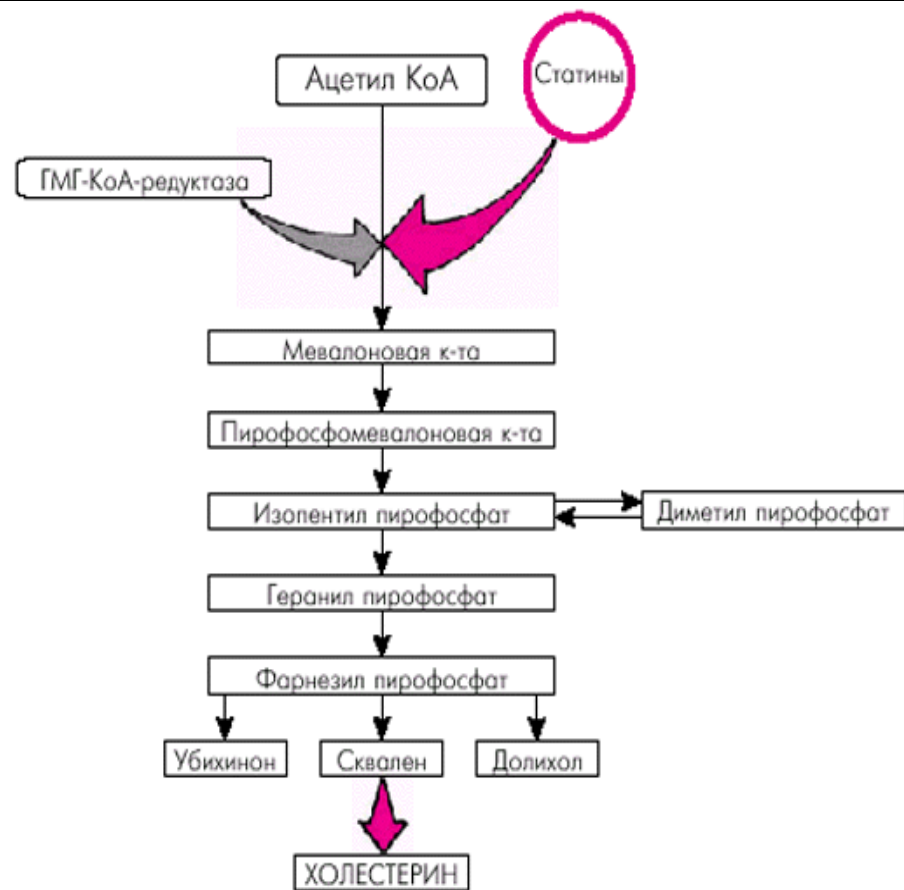
Гиполипидемические препараты	✓ Статины (ингибиторы 3-ОН-3-метилглутарил-Ко-А-редуктазы)	➤ Ловастатин ➤ Симвастатин ➤ Аторвастатин
	✓ Секвестранты желчных кислот	➤ Колестирамин
	✓ Фибраты (производные фиброевой кислоты)	➤ Гемифиброзил ➤ Фенофибрат ➤ Безафибрат
	✓ Ингибиторы липазы	➤ Орлистат
	✓ Ингибиторы транспорта холестерина в энтероцитах	➤ Эзетимиб
	✓ Кислота никотиновая (ниацин), витамин РР	

Выбор гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии

Тип гиперлипидемии	ЛС I ряда	ЛС II ряда	Комбинации ЛС
Гиперхолестеринемия (тип IIa)	Статины	Эзетимиб, никотиновая кислота	Статин + эзетимиб
Комбинированная (повышенный ХС и ТГ; типы IIb, III)	Статины, фибраты	Никотиновая кислота, омега-3 ПНЖК	Статин + фибрат
Гипертриглицеридемия (IV и V)	Фибраты, никотиновая кислота	Статины, омега-3 ПНЖК	Фибрат + статин, никотиновая кислота + статин

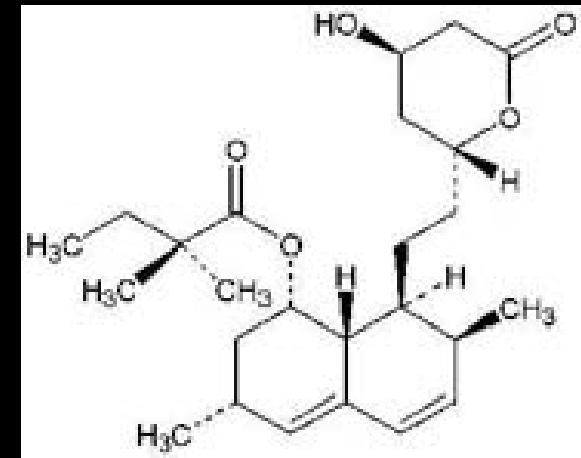
Статины

Это общее собирательное название группы лекарственных средств, тормозящих биосинтез холестерина в печени. (вообще, статины - различные по строению и по месту образования гормоны, физиологической функцией которых является торможение синтеза и секреции каких-либо других гормонов.)



В настоящее время наиболее широко используются следующие препараты:

- **Ловастатин (мевакор),**
- **Симвастатин (зокор),**
- **Аторвастатин (липримар),**
- **Розувастатин (крестор).**

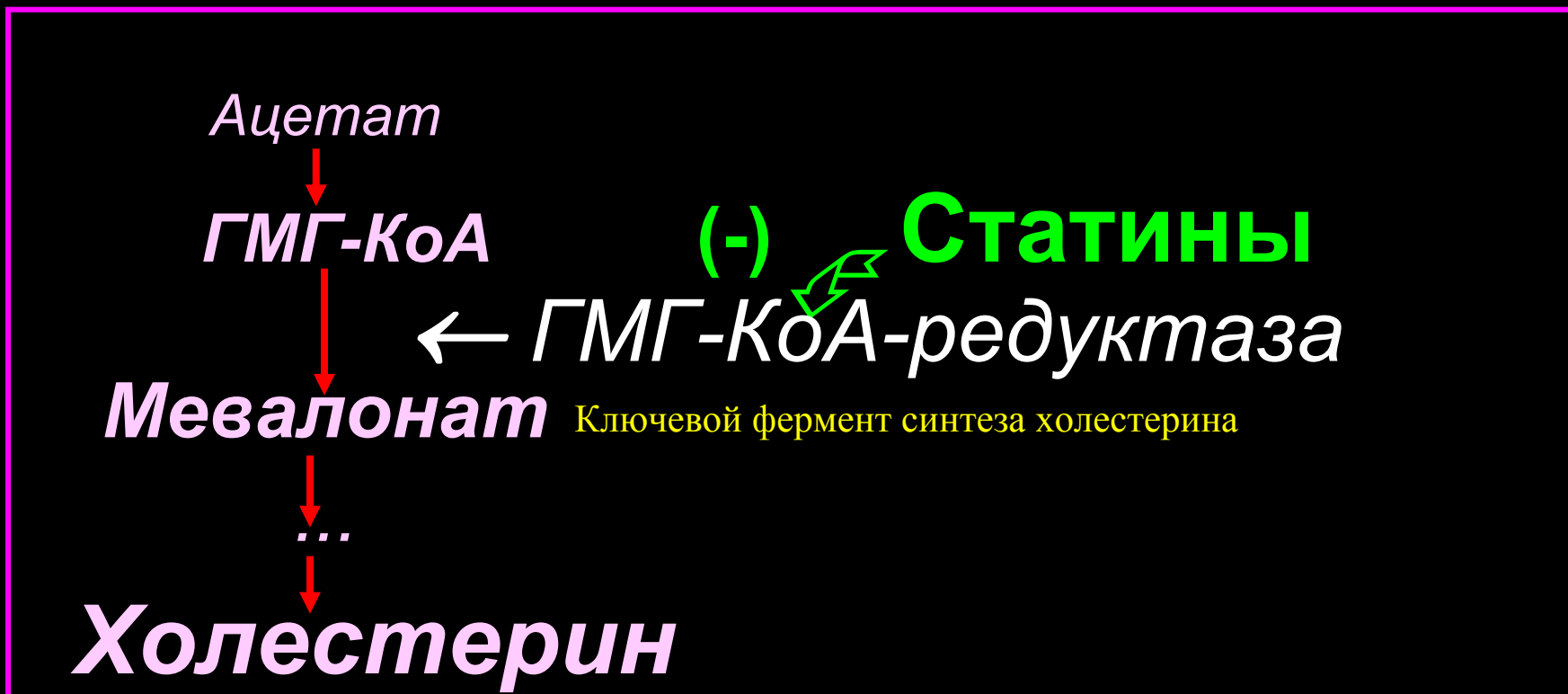


Simvastatin (Zocor)

Статины: основной механизм действия

- Будучи похожими по химической структуре на ГМГ-КоА редуктазу (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А), которая катализирует синтез холестерина из уксусной кислоты через образование мевалоновой кислоты,
- *Статины замещая собой истинный фермент, прерывают путь образования мевалоновой кислоты и тем самым подавляют синтез ЛПНП в печени, их уровень в крови падает.*

Статины: основной механизм действия



Основной механизм - ингибирование ключевого фермента в синтезе эндогенного холестерина

- Характеризует класс статинов в целом
- Хорошо изучен
- Наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП.

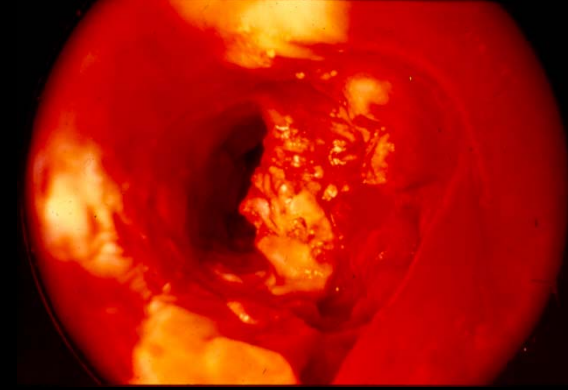
Статины: основной механизм действия

➤ Ингибирование синтеза холестерина в печени вызывает двойной компенсаторный ответ:

1) Гепатоциты синтезируют больше ГМГ-КоА редуктазы.

2) Компенсаторно увеличивается число ЛП - рецепторов в печени, что сопровождается снижением содержания ЛПНП в плазме крови, так как увеличивается их эндоцитоз и катаболизм.

Статины: механизм действия



Дополнительные механизмы – интенсивно изучаются

- **Обеспечивают так называемые «нелипидные» или «плейотропные» эффекты статинов;**
 - **Нормализация функции эндотелия;**
 - **Сосудорасширяющий эффект (активация NOS (NO-синтазы));**
 - **Противовоспалительный эффект (снижение повреждение эндотелия);**
 - **Дезагрегационный и антитромботический эффекты;**
 - **Ремодулирующий эффект (стимуляция апоптоза).**

Фармакокинетические свойства статинов

Свойства	Флува- статин	Симва- статин	Лова- статин	Аторва- стагин	Розува- статин
Происхождение	Син-кий	Из грибов	Из грибов	Син-кий	Син-кий
Пролекарство	нет	да	да	да	нет
Рекомендуемая сут. доза (мг)	20-40	10-40	20-80	10-80	5-40
Биодоступность (%)	29	<5	<5	30	20
Влияние пищи на абсорбцию	есть	нет	нет	есть	нет
Связывание с белками (%)	98	95	95	>98	88
Активные метаболиты	нет	есть	есть	есть	нет
Элиминация (%) печенью -почками	95 5	87 13	70 10	98 2	90 5
Период полувыведения (час)	0,5-3,1	4	15	14	19
Метаболизм системой цит. P-450		Да	Да	Да	Нет
Прохождение через ГЭБ	нет	да		нет	нет

Побочные эффекты статинов

- **Миопатии (миалгия, миозит, слабость (1,6%), острый некроз скелетных мышц – рабдомиолиз (повышение температуры, мышечные боли, необычная усталость или слабость) – может привести к почечной недостаточности, повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки).**
- **Запоры (2,3%), диарея (1,9%), метеоризм (1,9%), изжога (1,1%), боль в области желудка (3,2%), тошнота (1,3%), повышение уровня сывороточных трансаминаз.**
- **Головокружение, головная боль (3,5%).**
- **Импотенция, нарушение сна, кожная сыпь.**

Противопоказания к применению статинов

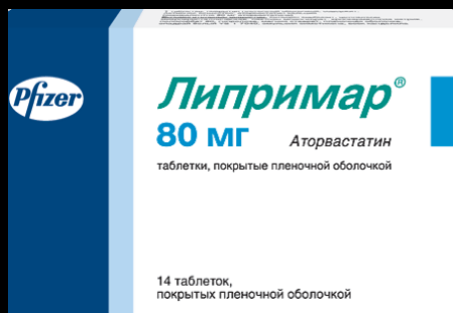
- **Активные заболевания печени,**
- **Гиперчувствительность,**
- **Беременность или период кормления грудью,**
- **Хроническая почечная недостаточность,**
- **Общее тяжелое состояние пациента,**
- **Детский возраст.**

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- возраст до 18 лет
- беременность.

в суточной дозе 5, 10 и 20 мг:

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- выраженные нарушения функции почек (С_л креатинина менее 30 мл/мин)
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- детский возраст до 18 лет;

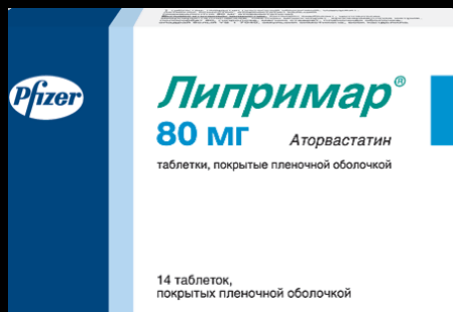


Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- возраст до 18 лет
- беременность.

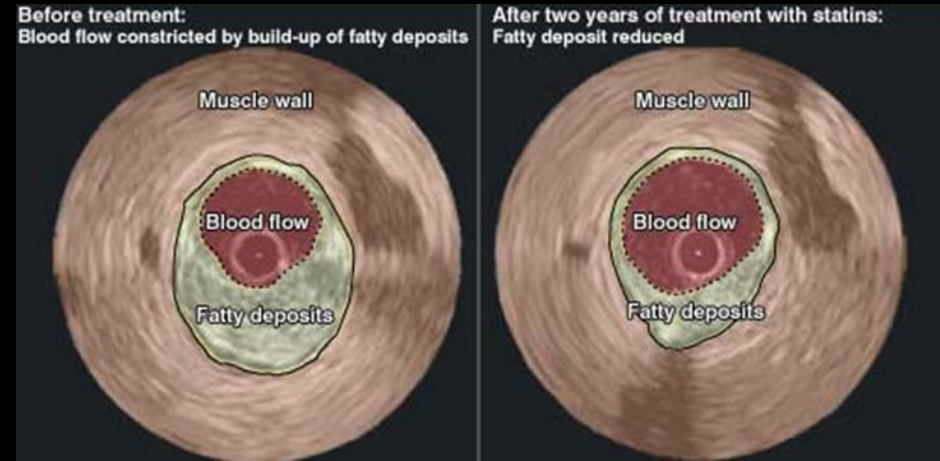
в суточной дозе 40 мг:

- пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно:
 - почечная недостаточность средней степени тяжести (Cl креатинина менее 60 мл/мин);
 - гипотиреоз;
 - личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
 - миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
 - чрезмерное употребление алкоголя;
 - состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
 - одновременный прием фибратов;
 - пациенты монголоидной расы.



Показания к применению

- Первичная гиперхолестеринемия с высоким содержанием ЛПНП типа IIa и IIb (некорректируемая) — снижение ЛПНП на 25–31%^A,
- Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия,
- Коррекция липидного профиля у больных неосложнённым СД 1–2 типа,
- Гиперлиппротеинемия (не корректирующаяся специальной диетой и физической нагрузкой),
- Атеросклероз^A;
- Нет убедительных доказательств эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для лечения болезни Альцгеймера^A



Рекомендации Национальной образовательной программы США по холестерину NCEP

Категория риска	Целевое содержание Хс-ЛПНП, мг/дл	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется изменение образа жизни, мг/дл	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется фармакотерапия, мг/дл
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	<100	≥100	≥130
			(100–129: возможна фармакотерапия) ¹
Более 2 факторов риска (10-летний риск ≤20%)	<130	≥130	10-летний риск 10–20%: ≥130
			10-летний риск <10%: ≥160
0–1 фактор риска ²	<160	≥160	≥190
			160–189: назначают препарат, снижающий содержание Хс-ЛПНП

¹ Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих содержание Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его содержания до уровня <100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, таким как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

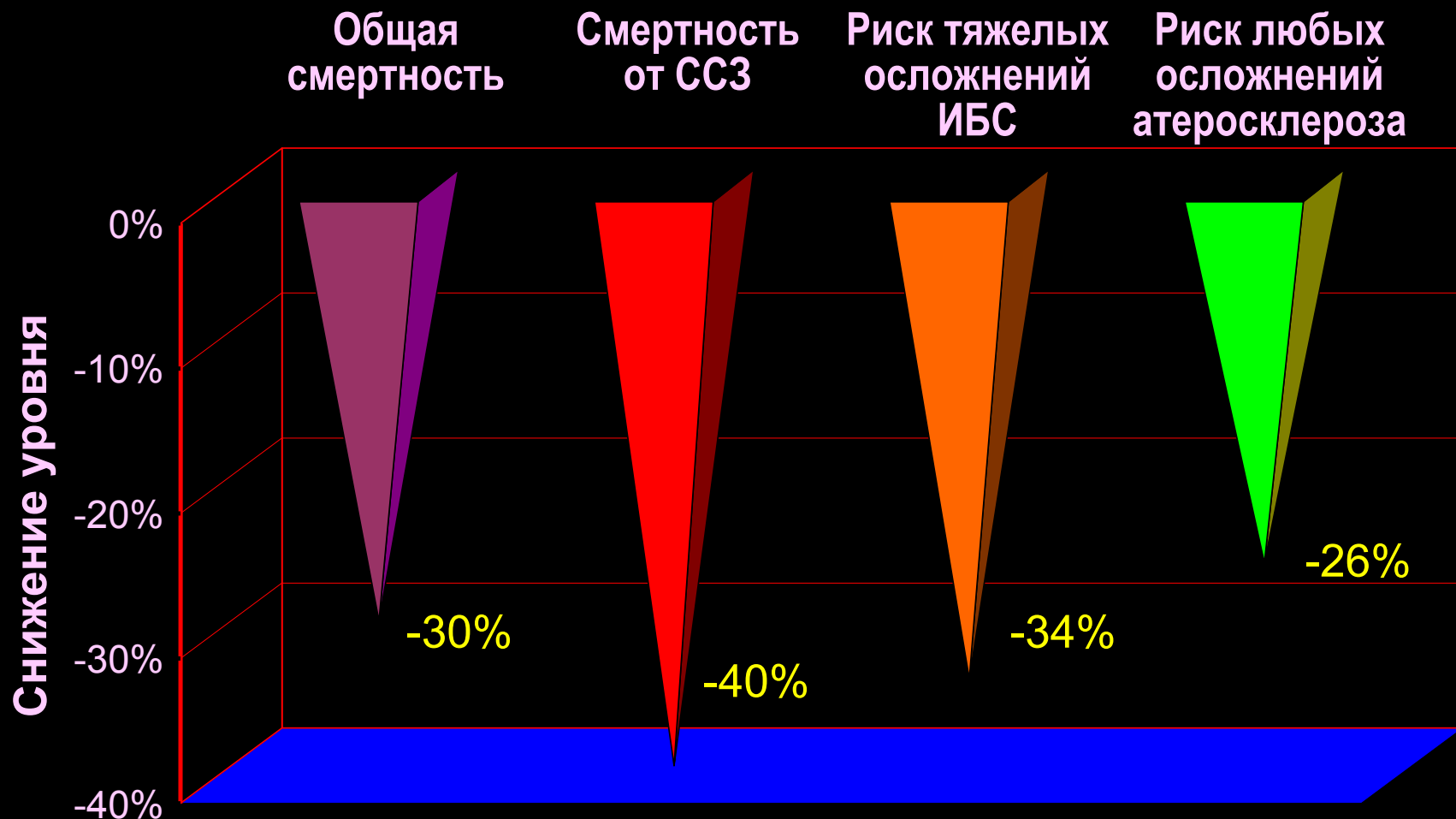
² При отсутствии факторов риска или наличии только одного фактора риска практически у всех людей 10-летний риск — <10%, поэтому его оценка не требуется.

Если достигнуто целевое содержание Хс-ЛПНП, а содержание ТГ сохраняется ≥200 мг/дл, то вторичная цель терапии — снижение содержания холестерина, исключая Хс-ЛПВП (общий холестерин — Хс-ЛПВП), до уровня, превышающего целевое содержание Хс-ЛПНП на 30 мг/дл в каждой категории риска.

Рекомендации Европейского общества атеросклероза

- У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и у пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью терапии является снижение содержания Хс-ЛПНП до уровня ниже 3 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общего холестерина до уровня ниже 5 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).

Результат терапии статинами



Цель терапии статинами:

- предотвращение ССО,
- снижение потребности в первичных / повторных реконструктивных операциях на сердце и сосудах,
- уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности,
- увеличение продолжительности жизни.

Целевые уровни ХС ЛПНП:

- чем ниже, тем лучше
- менее 1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР;
- менее 2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР;
- если целевого уровня достичь невозможно, то следует снижать уровень ХС ЛПНП на 50% и более от исходного.

Статины

- Продолжительность терапии статинами: **неопределенно долго.**
- Терапию статинами у пациентов высокого и очень высокого ССР следует **проводить** в максимально переносимых **дозах** (ESC/EAS рекомендации по дислипидемии, 2011)

Симвастатин (зокор, вазилип, эпстатин, синвинолин).

- Симвастатин является пролекарством.
- Биодоступность – 5%.
- Биотрансформация в печени с образованием активного метаболита. связь с белками крови 95%.
- Период полувыведения около 2 часов, через ЖКТ выводится 60%, почками 13%.
- Доза: начальная - 10 мг, максимальная - 40 мг.

Отличительные характеристики симвастатина

- Симвастатин снижает риск смертельного исхода от всех причин, от сердечно-сосудистой патологии, снижает риск инфаркта миокарда и необходимость реваскуляризации миокарда.
- Симвастатин (10, 20 мг/сут) превосходит ловастатин (20, 40 мг/сут), правастатин (20 мг/сут) и флувастатин по степени снижения ЛПНП^А.
- 525 КИ с 1986 г.

Аторвастатин (липримар)

- Биодоступность при пероральном применении составляет 14%, связь с белками плазмы крови более 98%.
- Биотрансформация в печени с образованием активных и неактивных метаболитов, характерна энтерогепатическая циркуляция.
- Период полувыведения около 14 часов.
- Элиминация через ЖКТ – 90%, почками – 2%.
- Доза: начальная - 10 мг/день, поддерживающая - 20-40 мг/день. Максимальная - 80 мг/день.

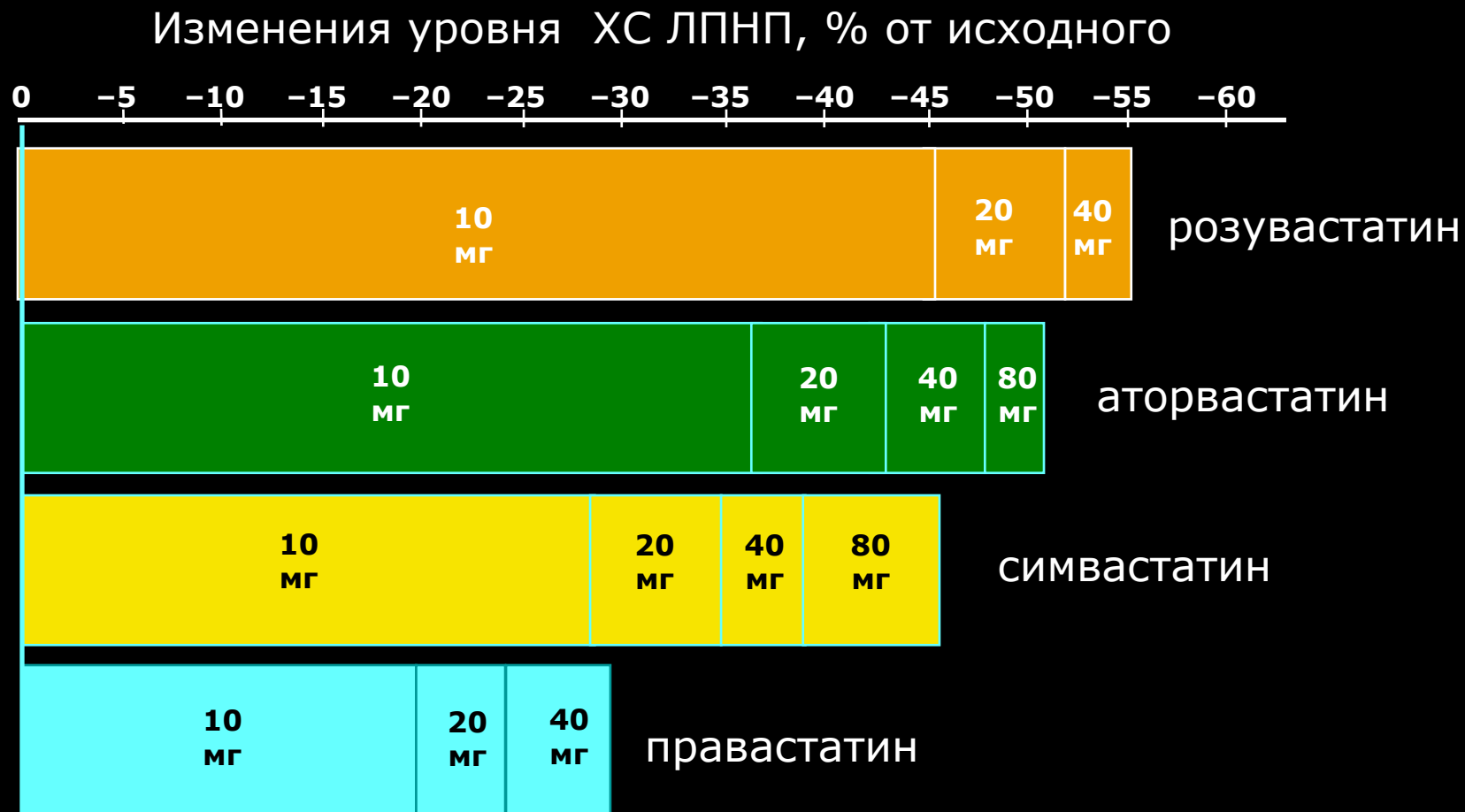
Отличительные характеристики аторвастатина

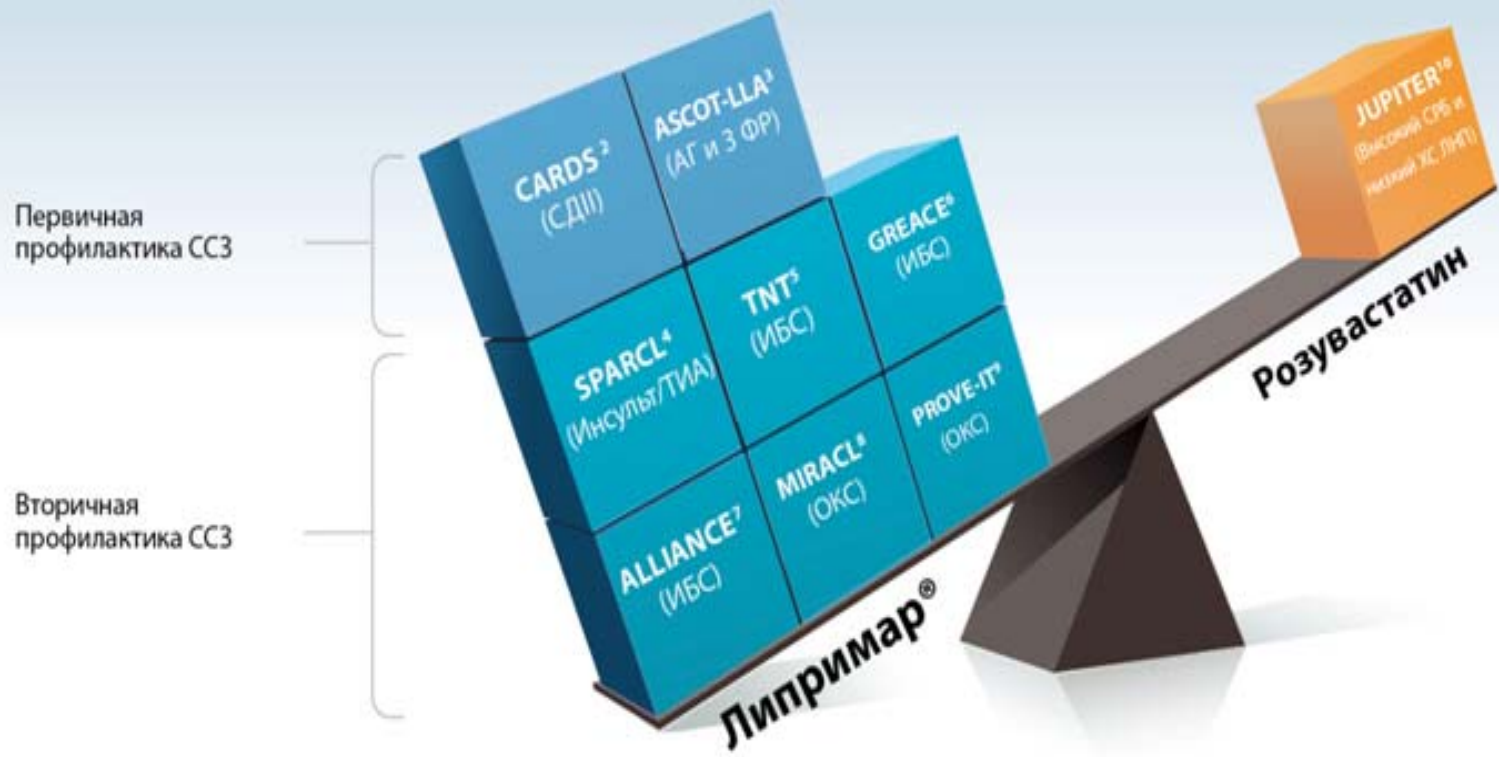
- Аторвастатин (10 мг/сут) превосходит симвастатин (10 мг/сут) по степени снижения ЛПНП (37,2 и 29,6%), общего холестерина (27,6 и 21,5%), триглицеридов (21,1 и 16,0%) при длительности терапии 54 нед у больных со смешанной дислипидемией^B.
- Аторвастатин (80 мг/сут), назначенный в первые 24–96 ч лечения не влияет на риск развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, необходимость реваскуляризации, развитие сердечной недостаточности, степень утяжеления стенокардии^B.
- Аторвастатин у больных с низким риском и значительным стенозом коронарной артерии способствовал снижению признаков ишемии на 36% и увеличению срока до первого ишемического события по сравнению с чрескожной коронарной ангиопластикой^B.
- Аторвастатин повышал содержание фибриногена, а фенофибрат снижал^B.
- 112 КИ с 1995 г.

Розувастатин (крестор)

- Розувастатин в дозе 10–40 мг^В превосходит аторвастатин 10–80 мг^В, симвастатин 20–80 мг^В, правастатин 10–40 мг^В.
- В дозе 5–10 мг эффективно снижает уровень холестерина в плазме у женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию^В.
- 63 КИ с 2001 года.

STELLAR: сравнительная эффективность статинов





Доказательная база Липримара – это более 400 клинических исследований с участием более чем 80 000 пациентов¹¹

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Пер. удостовер. П №014014/01 2. Colhoun H.M. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96 3. Sever P. S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58 4. Amarenco P. et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Eng J Med*, 2006; 355: 549-559 5. LaRosa J. C. et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Eng J Med*, 2005; 352: 1425-1435 6. Athyros V. G. et al. Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program Goal Versus Usual Care in Secondary Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18: 220-228 7. Koren M. J. et al. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients with Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics: the ALLIANCE Study. *The American Journal of Cardiology* 2004; 44: 1772-1779 8. Schwartz G. G. et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes – The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718 9. Cannon Ch. P. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495-1504 10. Ridker P. M. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein (JUPITER). *N Engl J Med* 2008;359:2195-207 11. Заключение Совета Экспертов ВНОК, РФК 2011 7(2):107-109

Показания к применению

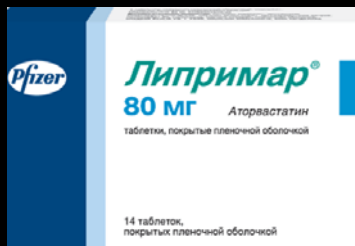
- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону) ;
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;

➤ первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;

➤ вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

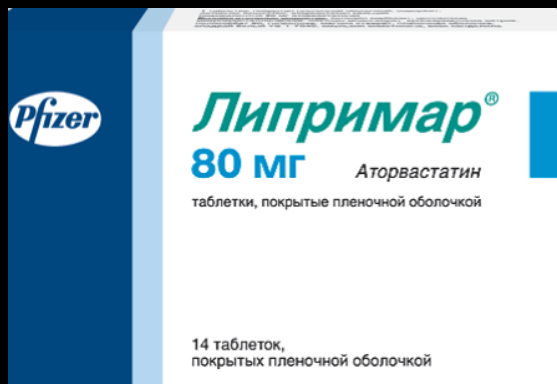
➤ первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС.

➤ для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина (ХС) и ХС-ЛПНП.



Показания к применению

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону);
 - комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону) ;
 - дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете);
 - семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете;
 - гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
 - первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;
 - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.
- гиперхолестеринемия:
 - - первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия (дополнительно к диете и при неэффективности других немедикаментозных мероприятий (физическая нагрузка и снижение массы тела));
 - - гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия (дополнительно к специальной диете и гиполипидемической терапии, например аферезу ЛПНП), или при неэффективности этих мер.
 - **сердечно-сосудистая профилактика:**
 - - **уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с клиническими проявлениями атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или сахарным диабетом;** при нормальном или повышенном уровне холестерина **и в качестве дополнительной меры к коррекции других факторов риска и кардиопротективной терапии.**





- Для снижения сывороточных уровней общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у пациентов: с первичной гиперлипидемией (типов IIa и IIb по Фредриксону); семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией; смешанной гиперлипидемией;
- для снижения в плазме крови повышенных уровней общего холестерина, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.



- первичная гиперхолестеринемия (по Фредриксону тип IIa);
- комбинированная гиперлипидемия (по Фредриксону тип IIb);
- гетерозиготная и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (в качестве дополнения к диете).

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В Новом целевом исследовании (TNT), оценивали эффект аторвастатина в дозах 80 мг/сут на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клинически подтвержденной ИБС.

Осложнения	Аторвастатин 80 мг
Первичная конечная точка	
Первое важное сердечно-сосудистое осложнение (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	8,7%
инфаркт миокарда нефатальный, не связанный с процедурой	4,9%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2,3%
Вторичная конечная точка	
Первая госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	2,4%
Первое шунтирование коронарной артерии или другие процедуры реваскуляризации	13,4%
Первая документированная стенокардия	10,9%

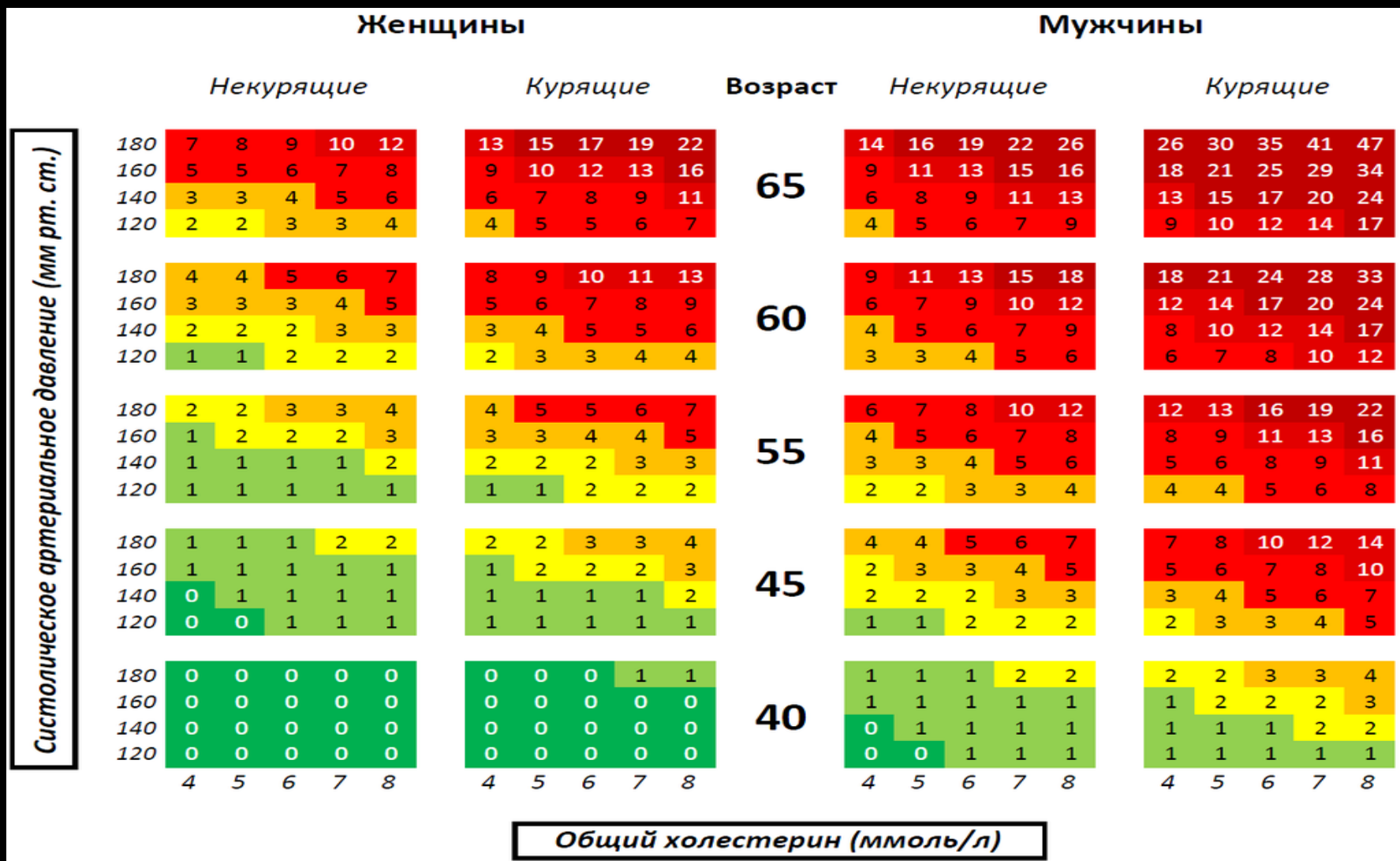
Стратегия применения аторвастатина в отдельных группах пациентов

Спл ХС ЛПНП (в ммоль/л), при которых нужно начинать лечение, и целевые Спл ХС ЛПНП у больных с различными категориями риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (Заключение экспертов ВНОК, 2007).

Категория риска	Начало немедикаментозной терапии	Начало применения ЛС	Спл ХС ЛПНП – целевые п-ли для оценки эффективности
Очень высокий риск: Обострение КБС, реконструктивные операции на крупных артериях в анамнезе, суммарный риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет >10%;	>2,0	>2,0	<2,0
Высокий риск: любые неострые проявления КБС или эквиваленты КБС;	>2,5	>2,5	<2,5
Умеренный риск: лица без клинических проявлений атеросклероза, у которых риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет составляет 1–4% или имеетсяотягощенный семейный анамнез;	>3,0	>3,5	<3,0
Низкий риск: риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет <1%.	>3,5	>4,0	<3,5

Суммарный кардиоваскулярный риск по шкале SCORE позволяет оценить вероятность развития фатальных (влияющих на прогноз) сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт) в последующие 10 лет.

Цифра в ячейке соответствует 10-летнему суммарному риску смерти от ССЗ. Риск менее 1 % считается низким, в пределах > 1 до 5 % – повышенным, в пределах > 5 до 10 % - высоким, >10 % – очень высоким.



Общий холестерин (ммоль/л)

Группы больных очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РосОКР-2010, ESC/EAS Guidelines-2011).

Группы больных очень высокого ССР:

- осложненные формы ИБС: ОКС и острый инфаркт миокарда (ОИМ);
- перенесенный инфаркт миокарда;
- неосложненные стабильные формы ИБС;
- эквиваленты ИБС по риску развития ССО: аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным ультразвуковой доплеркардиографии (УЗДГ) каротидный атеросклероз;
- перенесенный ишемический церебральный инсульт;
- перенесенная ТИА;
- перенесенные реконструктивные операции на сердце и сосудах;
- семейная гиперхолестеринемия с клиническими проявлениями атеросклероза;
- умеренные и тяжелые поражения почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м³);
- СД типа 2 в сочетании с СС3 или заболеваниями почек, а также при их отсутствии, но при наличии 1 или более факторов риска (ФР) или поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);
- СД типа 1 в сочетании с СС3 или заболеваниями почек или поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);
- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE ≥ 10%.

Группы больных высокого ССР:

- значительно выраженный один ФР, например гиперхолестеринемия (общий ХС ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л), или уровень артериального давления (АД) (≥ 180/110 мм рт. ст.);
- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE ≥ 5%, но менее 10%;
- подтверждение субклинического атеросклероза сонных артерий;
- СД типа 2 при отсутствии СС3, заболеваний почек или ФР (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011, ESC/EASD Guidelines, 2007);
- СД типа 1 при отсутствии СС3 и заболеваний почек, но с ФР и/или микрососудистыми осложнениями (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007).

Мужчины, европеоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	163	152	141	132	123	114	107	1
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	2
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	3а
120	75	69	65	60	56	52	49	3б
130	68	63	59	55	51	48	44	
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	
200	40	37	35	33	30	28	26	4
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	5
330	22	20	19	18	17	15	14	
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

Острый коронарный синдром

- Аторвастатин 80 мг/сут (без титрации);
- Начало терапии: **в первые 4 дня после госпитализации (желательно с 1-го дня) при любом уровне ХС ЛПНП (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011);**
- Продолжительность терапии: **минимум 24 нед, в дальнейшем продолжение терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут (предпочтительно) или переход на дозу 40 мг/сут. Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. (MIRACLE – G.Schwartz, 2001; PROVE-IT – C.Cannon, 2004);**
- Снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано.
- Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (MIRACLE – G.Schwartz, 2001; PROVE-IT – C.Cannon, 2004; F.Colivicchi и соавт., 2010);
- **Тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ОКС: прием статинов прерывать категорически не рекомендуется. Доза статина должна быть скорректирована до рекомендуемой (аторвастатин 80 мг/сут).**

Операции реваскуляризации миокарда

При подготовке к операции реваскуляризации миокарда:

- Аторвастатин до операции (ангиопластики): 80 мг за 12 ч, 40 мг за 2 ч;
- Цель терапии: **улучшение клинических исходов и снижение риска пери- и постоперационных осложнений** (данные ARMYDA ACS – G.Patti, 2003, 2007, 2011; M.Thielmann et al, 2007; ARMYDA-RECAPTURE – G.Sciascio, 2009; Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010);
- Не рекомендуется отменять статины перед выполнением аортокоронарного шунтирования (ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2011).
- **Аторвастатин 40 мг/сут в течение 7 дней до операции аортокоронарного шунтирования может уменьшать риск развития постоперационной фибрилляции предсердий** (Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010; ARMYDA-3, 2006).

После операции реваскуляризации миокарда:

- Аторвастатин в дозе 80 мг/сут показан всем больным при любом уровне ХС ЛПНП (**Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010**);
- Продолжительность терапии: **максимально длительный срок, в дальнейшем продолжение терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут или переход на дозу 40 мг/сут.**
- Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л.
- Снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано.
- Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (F.Colivicchi и соавт., 2010).

Операции вне сердечно-сосудистой системы у пациентов очень высокого и высокого ССР.

При подготовке к операции:

- аторвастатин: доза от 20 до 80 мг/сут с учетом целевого уровня ХС ЛПНП;
- тактика назначения: **перед операцией оптимально не менее чем за месяц или, по крайней мере, за 7 дней до вмешательства;**
- цель терапии статинами: **снижение заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде** (Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery ESC/ESA Guidelines, 2009; K.Hindler, 2006; O.Schouten, 2005; A.Durazzo, 2004).

После операции:

- продолжить терапию статинами в дозе, поддерживающей уровень ХС ЛПНП в пределах целевого значения согласно величине ССР (ESC/ESA Guidelines, 2009).

Пациенты с неосложненными стабильными формами ИБС, эквивалентами ИБС (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным УЗДГ каротидный атеросклероз), суммарным 10-летним риском по шкале SCORE \geq 10%:

- аторвастатин 40 мг/сут;
- продолжительность терапии: **максимально длительный срок;**
- при хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью **дополнительного снижения риска ССО** (ALLIANCE – M.Kore, 2004; AVERT – B.Pitt, 1999; GREACE – V.Athyros, 2004; IDEAL – T.Pedersen, 2005; TNT– J.LaRosa, 2005).

Пациенты с ИБС и исходно низким уровнем ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л)

- Аторвастатин 20 мг/сут;
- Продолжительность терапии:
максимально длительный срок.

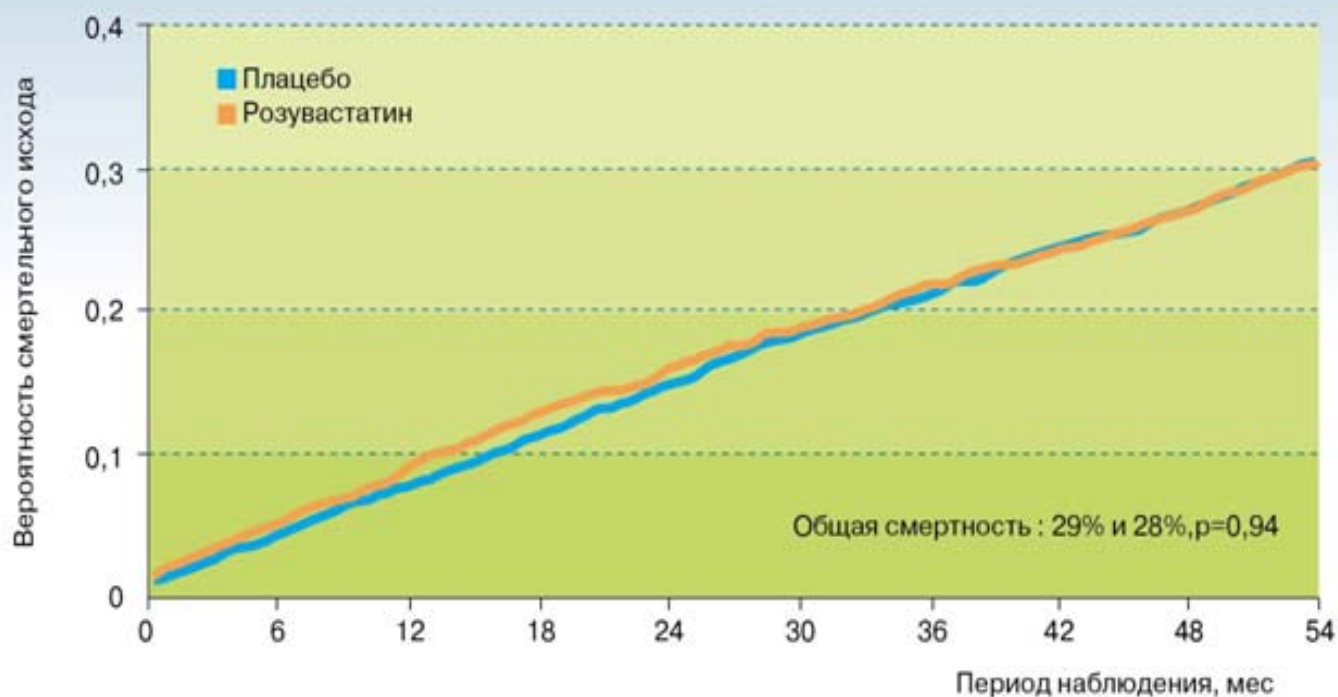
Лица без ИБС, но с высоким ССР по шкале SCORE (5% или более, но менее 10%), или доказательствами субклинического атеросклероза сонных артерий, или с одним, но выраженным ФР:

- аторвастатин: доза 20 мг/сут, титрация дозы до 80 мг/сут с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л и снижения величины ССР;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок.

Сердечная недостаточность (СН):

- Терапия статинами снижает риск развития СН у пациентов с ИБС; аторвастатин в дозе 80 мг/сут показал большую клиническую пользу (ESC/EAS Guidelines, 2011; MIRACAL, 2001; PROVE-IT, 2004; TNT, 2007);
- Больным с СН I–II функционального класса (ФК) по NYHA на фоне неосложненной стабильной ИБС рекомендован аторвастатин в дозе 40 мг/сут. При хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска ССО.
- Продолжительность терапии: неопределенно долго (ESC/EAS Guidelines, 2011);
- Статины не показаны при клинически выраженной (III–IV ФК по NYHA) хронической СН (ESC/EAS Guidelines, 2011).

По данным клинического исследования GISSI, розувастатин не повлиял на общую смертность и госпитализации по поводу СС заболеваний



По данным рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования GISSI-HF, изучающего эффект оригинального розувастатина у пациентов с ХСН¹

Достоверных различий по первичной конечной точке (смерть по любой причине, госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания) в группе розувастатина и группе контроля не получено¹

Острое нарушение мозгового кровообращения – церебральный ишемический инсульт и ТИА:

- Цель терапии статинами: снижение риска повторного ишемического инсульта, в том числе фатального, и предупреждение развития других ССО.
- Начало терапии: как можно раньше после стабилизации гемодинамических показателей (оптимально после первых 48 ч NICE);
- Аторвастатин: доза 80 мг/сут, без титрации (SPARCL – P.Amarengo, 2006);
- Большую клиническую пользу от приема статинов имеют пациенты с доказанным некардиоэмболическим инсультом или ТИА (ESC/EAS Guidelines, 2011; AHA/ASA Guidelines, 2011);
- Продолжительность терапии дозой 80 мг/сут не менее 5 лет (SPARCL, 2006), в дальнейшем адаптация дозы статина к поддержанию целевого уровня ХС ЛПНП в пределах менее 1,8 ммоль/л;
- Не рекомендуется снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут (SPARCL – P.Amarengo, 2006; TNT A.Waters, 2006);
- Тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ишемического инсульта и ТИА: прием статинов прерывать не рекомендуется.

Пациенты с острым геморрагическим инсультом и/или геморрагическим инсультом в анамнезе:

- Статины не показаны, особенно при отсутствии ССЗ, обусловленных атеросклерозом;
- По данным вторичного анализа исследования SPARCL (P.Amarengo и соавт., 2009) повышенный риск геморрагического инсульта наблюдался только у пожилых мужчин с высоким уровнем АД (160/100 мм рт. ст.), получавших антиагрегационную терапию и имевших геморрагический инсульт в анамнезе;
- Риск развития геморрагического инсульта не связан со значительным (более 50%) снижением уровня ХС ЛПНП (менее 1,0 ммоль/л) на терапии аторвастатином 80 мг/сут (SPARCL – P.Amarengo и соавт., 2009).

Пациенты с СД очень высокого ССР:

СД типа 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, а также при их отсутствии, но при наличии 1 или более ФР или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011).

СД типа 1 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011):

- цель терапии: **уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л;**
- аторвастатин 40 мг/сут с титрацией до 80 мг для **достижения целевого уровня ХС ЛПНП;**
- при исходно низком уровне ХС ЛПНП (**менее 1,8 ммоль/л**) аторвастатин в дозе 20 мг/сут **неопределенно долго.**
- продолжительность терапии: **неопределенно долго;**

Пациенты с СД высокого ССР:

СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР: назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011).

СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и микрососудистыми осложнениями (нефропатия, ретинопатия, гиперхолестеринемия, метаболический синдром, преждевременное развитие ССЗ в семье): назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007):

- аторвастатин 20 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;
- цель терапии: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л;
- продолжительность терапии: неопределенно долго;

СД типа 1 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек, ФР и микрососудистых осложнений: назначение статинов всем пациентам в возрасте 40 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guide lines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011):

- аторвастатин 10 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;
- цель терапии: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л;
- продолжительность терапии: неопределенно долго.

Стандарт медицинской помощи больным с легочно- артериальной гипертензией (при оказании стационарной помощи)

Категория возрастная: все

Пол: все

Фаза: любая;

Стадия: любая;

Осложнение: вне зависимости

Вид медицинской помощи: специализированная;

Условие оказания: стационарная;

Форма оказания медицинской помощи:

Продолжительность лечения (дней): 15

Код по МКБ X*

Нозологические единицы

I27.0 Первичная легочная гипертензия

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

I27.9 Легочно-сердечная недостаточность неуточненная

C10AA	ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		0,75			
C10AA		Симвастатин		мг	20	400
C10AA		Аторвастатин		мг	10	200

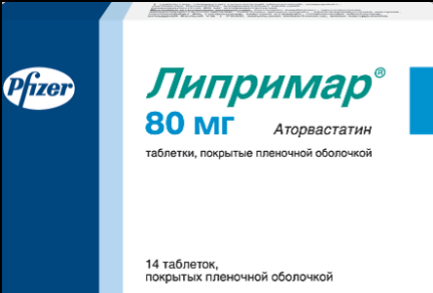
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ
от 9 ноября 2012 г. N 708н
ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА
ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ)

С10 АА	Ингибиторы ГМГ- КоА-редуктазы		1			
		Аторвастатин		мг	10	100
		Розувастатин		мг	10	100

Выводы:

- Не все статины имеют одинаковые показания к применению.
- Препараты аторвастатина различных производителей также имеют различные показания к применению.

+



вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС

- В настоящее время рекомендуется использовать высокие дозы аторвастатина – 40 - 80 мг. / сут., у которого отсутствует необходимость в титрации дозы.
- Препараты аторвастатина не требуют коррекции дозы от показателей клиренса креатинина.
- Переносимость аторвастатина не зависит от возраста, расовой принадлежности и сопутствующей патологии.



**Вообще в жизни
- в любой ситуации:
рабочей и жизненной,
личной и политической,
религиозной
и философской,
всегда
значительно легче
ставить вопросы,
чем находить на них
правильные
ответы...**

**ВАЙНБЕРГ
Зиновий
Соломонович**