

В.И. ВОЛКОВ, д. мед. н., профессор

/Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины, Харьков/

Интенсивная гиполипидемическая терапия: «за» и «против»

Резюме

Интенсивна гіполіпідемічна терапія: «за» і «проти»

В.І. Волков

Стаття присвячена проблемі застосування статинів з метою комплексного зниження тотального кардіоваскулярного ризику. На основі аналізу результатів проведених численних світових клінічних досліджень показано, що статини на даний час є найбільш ефективними, стратегічно важливими препаратами у профілактиці серцево-судинних ускладнень (смертність, інфаркт міокарда, інсульт) атерогенного ґенезу. Проте питання щодо застосування доз препаратів та необхідності проведення так званої агресивної терапії статинами у хворих дуже високого ризику на сьогоднішній день залишається спірним і відкритим.

Ключові слова: терапія, статини, високі, середні і низькі дози статинів, серцево-судинні захворювання атерогенного ґенезу

Summary

Intensive Lipid-lowering Therapy: «Pro» and «Contra»

V.I. Volkov

The article deals with the use of statins with the aim of complex reducing of total cardiovascular risk. According to the analysis results of numerous international clinical studies, statins have been shown to be currently the most effective and strategically important medications in preventing atherosclerosis-related cardiovascular events (death, myocardial infarction, stroke). However, the question of its use and doses as well as the need for so-called aggressive statin therapy in very high risk patients is still controversial and open.

Key words: therapy, statins, high, medium and low doses of statins, atherosclerosis-related cardiovascular diseases

В настоящее время в комплексном снижении тотального кардиоваскулярного риска (КВР) статины занимают ведущее место. В контролируемых многоцентровых исследованиях достаточно хорошо изучены их эффективность, дозировка и побочные эффекты. Результаты исследований, проведенных за последние годы (преимущественно с высокими дозами статинов), легли в основу Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий [1], главным принципом которых является принцип «чем ниже, тем лучше», т.е. интенсивная (агрессивная) гиполипидемическая терапия. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендована сразу максимально агрессивная тактика с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8 ммоль/л. Если такого уровня достичь не удастся, следует снижать ХС ЛПНП на ≥50%.

К пациентам очень высокого риска относятся все лица, имеющие сердечно-сосудистые заболевания атерогенного генеза (ишемическая болезнь сердца – ИБС, поражение периферических артерий), пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней, пациенты с умеренной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и риском более 10% на 10 лет, рассчитанным по таблице SCORE [1].

Следовательно, подавляющее большинство как стационарных (больные с ИБС, периферическим атеросклерозом, СД 2-го типа, ХПН и риском по таблице SCORE >10%), так и поликлинических больных попадают в группу, требующую максимально интенсивного (агрессивного) лечения статинами (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг).

Возникает вопрос – каковы должны быть стартовые дозы статинов и всем ли данным пациентам необходимо назначать их максимально высокие дозы и снижать ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и ниже?

Практический врач при назначении высоких доз статинов всегда должен помнить о балансе между повышением эффективности и частотой побочных эффектов, учитывая при этом, что все побочные эффекты дозозависимы.

Кроме того, в реальных сегодняшних условиях в Украине не менее важным являются трудности в мониторинговании побочных эффектов и финансовые возможности приобретения препарата на длительный срок.

Обсуждая эти вопросы, хотелось бы напомнить о знаменитом исследовании 4S (Scandinavian Survival Study), результаты которого были опубликованы в 1994 году: симвастатин в дозе 20–40 мг

у лиц с верифицированной ИБС и умеренным повышением холестерина (т.е. у пациентов с очень высоким риском по сегодняшней классификации) снижал риск общей смертности на 30%, коронарной – на 42%, основных коронарных событий – на 34%, необходимости коронарной реваскуляризации – на 37% [2].

Эти выдающиеся клинические результаты были получены на фоне снижения уровня общего холестерина (ОХС) на 25%, ХС ЛПНП – на 35% и повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 8%. Средний срок лечения – 5,4 года. (средний уровень ХС ЛПНП к окончанию лечения составил 3,2 ммоль/л).

Показатели, близкие к этим результатам, были воспроизведены несколько позже в большом количестве исследований (CARE, LIPID, ALLEFT – LLT, PROSPER, ASCOT – LLA, CARDS, WOSCOPS и др.) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты основных плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых клинических испытаний по статинам, охватывающих 422 000 человеко-лет, с клиническим событием в качестве конечной точки

Клиническое исследование	Статин	Изменение уровня ХС ЛПНП, %	Изменение частоты коронарной смерти или нефатального инфаркта миокарда, %
4S	Simva 20-40	-35	-34
LIPID	Prava 40	-25	-24
CARE	Prava 40	-32	-24
HPS	Simva 40	-32	-27
ALLEFT	Fluva 40	-32	-35
ALLEFT – LLT	Prava 40	-17	-9
PROSPER	Prava 40	-27	-19
ASCOT – LLA	Atorva 10	-35	-39
LIPS	Prava 40	-27	-31
CARDS	Atorva 10	-31	-35
WOSCOPS	Prava 40	-26	-31
AFCARPS/ТехCARP	Lova 20-40	-25	-40
Average		-29,9	-29,2

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Как и в исследовании 4S, эти результаты были достигнуты на фоне умеренного снижения уровня ХС ЛПНП (в среднем на 30%) при использовании умеренных доз статинов (симвастатин 20–40 мг, правастатин 40 мг, аторвастатин 10 мг).

В 2002 году были опубликованы результаты HPS (Heart Protection Study) – исследование «Защита сердца». В этом исследовании участвовало более 20 тысяч больных с верифицированной ИБС и ее эквивалентами.

Применение симвастатина в дозе 40 мг в сутки по сравнению с плацебо снижало риск возникновения сердечно-сосудистой смертности на 17%, основных коронарных событий (инфаркт миокарда или смерть от ИБС) – на 27%, необходимость реваскуляризации миокарда – на 30%, инсульта – на 25%. Симвастатин

снижал частоту всех проявлений ИБС на 24% независимо от исходного уровня ИБС. Достигнутый уровень ХС ЛПНП был равен 2,3 ммоль/л.

Исследование продолжалось 5,5 лет, ежедневный прием 40 мг симвастатина при очень впечатляющих клинических результатах не вызывал статистически значимого повышения частоты развития миопатий и других побочных реакций. По своей значимости для практического здравоохранения это исследование и его результаты были причислены экспертами к разряду эпохальных (А.Н. Сусеков, 2001).

Несмотря на то, что в исследовании 4S и HPS была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность умеренных доз симвастатина (20–40 мг) в предупреждении клинических событий у больных с очень высоким риском, позже были проведены исследования с применением симвастатина в дозах 80 мг и даже 160 мг. Результаты этих исследований показали неоправданное и практически нецелесообразное увеличение дозы симвастатина более 40 мг.

Высокие дозы статинов

Впервые высокие дозы аторвастатина (80 мг) были использованы в исследовании MIRACLE [5].

Существует ли какое-либо объяснение, почему выбрана доза 80 мг, а не 40 мг или 20 мг?

В этом исследовании оценивалась гипотеза, что ранняя агрессивная терапия (80 мг) аторвастатином при остром коронарном синдроме (ОКС) (нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда (ОИМ) без зубца Q) по сравнению с плацебо может снизить риск смерти и ранних рецидивов ишемических событий. В течение всего периода исследования (16 недель) аторвастатин достоверно снижал только суммарный риск осложнений, входящих в состав комбинированной конечной точки, главным образом – за счет urgentных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. При этом отсутствовали достоверные различия в риске развития смерти, ОИМ и остановки сердца.

Следует отметить, что не выявлено связи между клиническими исходами и степенью гиполипидемического эффекта аторвастатина.

Исследование показало безопасность раннего назначения статинов при ОКС, однако результаты исследования MIRACLE недостаточно убедительны. Исследование было кратковременным, доза аторвастатина 80 мг не сравнивалась с другими дозами, стоимость лечения оказалась очень высокой (на одно предупреждение сердечно-сосудистых событий затрачено 34 000 долларов). Не было выявлено достоверного влияния на конечные точки – смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризацию миокарда.

В дальнейшем в многоцентровых клинических исследованиях было проведено изучение влияния высоких доз (80 мг) аторвастатина на клинические проявления и регресс коронарного атеросклероза по сравнению с 40 мг правастатина (REVERSAL, PROVE-IT) [6, 7] или с «низкими» дозами (10 мг) аторвастатина (ТНТ) и 20 мг симвастатина [9].

В исследовании «REVERSAL» у больных с коронарным атеросклерозом и повышенным уровнем ХС ЛПНП агрессивная гиполипидемическая терапия (аторвастатин 80 мг) ассоциировалась

со статистически достоверным снижением объема атеросклеротической бляшки по сравнению с более умеренной гиполипидемической терапией (правастатин 40 мг) [8].

Первичной конечной точкой был объем атеросклеротической бляшки, выявленной при внутрисосудистом ультразвуковом сканировании. Исследование не предусматривало анализ клинических событий и смертности.

Этой же теме (агрессивной гиполипидемической терапии при ОКС) были посвящены исследования «A to Z» (Aggrastat to Zocor Trial), «Princess» (Prevention of Ischemic Events by Early Treatment of Cerivastatin), «Prove-it» (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) [10, 12].

В исследовании «A to Z» при ранней агрессивной терапии пациентов с ОКС симвастатином (от 40 мг первые 30 дней с переходом на 80 мг) повторные сердечные атаки, инсульты, смерть и повторные госпитализации имели место у 14,4% больных по сравнению с 16,7% у тех, кто получал 20 мг симвастатина. Эта разница была статистически недостоверной.

Однако статистически достоверно реже в группе больных, получавших большие дозы симвастатина, развивалась застойная сердечная недостаточность.

Исследователи отмечают, что в группе агрессивной терапии чаще встречались случаи миопатии по сравнению с группой, получавшей лечение дозами 20 мг в сутки (один случай).

Наибольшее влияние в пользу концепции «чем ниже – тем лучше» при ОКС имели результаты исследования PROVE-IT, в котором было проведено исследование интенсивного (80 мг аторвастатина) и умеренного (40 мг правастатина) снижения уровня ХС ЛПНП после ОКС.

Интенсивное снижение ХС ЛПНП до 1,6 ммоль/л предупреждало большее количество сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация) по сравнению с обычным режимом липидсни-

жающей терапии. За время наблюдений средние уровни ХС ЛПНП снижались в группе аторвастатина до 1,6 ммоль/л (62 мг/дл), в группе правастатина – до 2,46 ммоль/л (95 мг/дл).

Однако, как и ожидалось, в группе леченных аторвастатином чаще встречались побочные эффекты: в 3 раза чаще, чем в группе правастатина в умеренных дозах, имело место 3-кратное по сравнению с нормой повышение уровня печеночных трансаминаз; 3,3% пациентов были вынуждены прекратить прием высоких доз аторвастатина из-за миалгии или повышения уровня креатинкиназы. Кроме того, в группе интенсивной терапии существенно ухудшился углеводный обмен (табл. 2).

Следовательно, несмотря на, в общем, хорошую переносимость аторвастатина в дозе 80 мг, для того чтобы учитывать риск осложнений при назначении высоких доз статинов, необходимо тщательное мониторирование состояния пациентов, особенно функционального состояния печени.

Кроме побочных эффектов при назначении высоких доз статинов и высокой частоты выбывания участников из исследования (23% – в «Reversal») зарубежными специалистами поднимается крайне важный, даже для таких стран, как США, экономический вопрос.

В своей статье «Intensive Statin Therapy – a Sea-Change in Cardiovascular Prevention» («Интенсивная терапия статинами – много изменений в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», редакционная статья) профессор Э. Топполь, известный специалист в области атеросклероза, отметил, что для многих американцев, которые уже получают необходимое лечение от других заболеваний (АГ, сахарный диабет и др.), прием статинов в высокой дозе увеличивает стоимость лечения и создает проблему, трудно преодолимую даже для здравоохранения США.

Комментируя результаты исследования PROVE-IT, известный российский кардиолог Н.А. Грацианский (2004) подчеркнул, что широкое применение аторвастатина в дозе 80 мг у всех больных, перенесших ОКС, – не реально.

Результаты исследований интенсивной терапии по сравнению с умеренной при хронической ИБС менее убедительны, чем при ОКС.

В исследовании SEARCH [14] сравнивалась эффективность симвастатина в дозах 20 и 80 мг.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, применение высокой дозы симвастатина (80 мг в сутки) по сравнению с невысокой (20 мг в сутки) привело только к незначительному дальнейшему снижению уровня ХС ЛПНП и не повлияло на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, подтвердилось, что повышение дозы симвастатина до 80 мг в сутки повышает риск миопатии (Научная сессия Американской ассоциации сердца, 2008).

На основании этого и других наблюдений FDA рекомендует ограничить использование симвастатина в дозе 80 мг из-за повышенного риска повреждения мышц. Симвастатин в дозе 80 мг разрешено применять только у пациентов, которые принимают эту дозу в течение 12 месяцев без признаков миопатии. Симвастатин в дозе 80 мг не должны принимать новые пациенты, включая тех, которые уже принимают низкие дозы препарата.

Таблица 2. Статины и метаболизм глюкозы [16, 17, 32–35]

Статин	Доза	Исследование	Действие
Симвастатин	40 мг	HPS	Отличий от группы плацебо по частоте развития новых случаев СД не было. У больных СД не приводил к повышению уровня HbA _{1c}
Аторвастатин	10 мг	ASCOT	Отличий от группы плацебо по частоте развития новых случаев СД не было
	10 мг	CARDS	Не приводил к повышению уровня HbA _{1c} по сравнению с плацебо. Частота использования инсулина от группы плацебо не отличалась
	80 мг	PROVE-IT	Независимо от наличия СД повышал риск ухудшения контроля гликемии по сравнению с правастатином в дозе 40 мг
Правастатин	40 мг	WOSCOPS	Снижал частоту развития новых случаев СД
Розувастатин	20 мг	JUPITER	Приводил к повышению уровня HbA _{1c} по сравнению с плацебо. Повышал частоту новых случаев возникновения СД

Примечание: СД – сахарный диабет, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин.

Эти рекомендации были уточнены при обновлении инструкции по применению симвастатина.

Позже (август 2012 года) MHRA¹ привела доказательства по ограничению дозы симвастатина для тех пациентов, которые принимают амлодипин, дилтиазем, верапамил и амиодарон. В сочетании с этими препаратами, метаболизирующимися, как и симвастатин, посредством цитохрома 450, во избежание миопатии максимальная доза препарата не должна превышать 20 мг.

В случаях необходимости рекомендуется перевод с приема симвастатина на препараты, не метаболизирующиеся посредством цитохрома 450 (правастатин, флувастатин, розувастатин), или аторвастатин в дозе 10 мг. У последнего, хотя его метаболизм и связан с цитохромом 450, взаимодействие с амлодипином намного меньше, чем у симвастатина.

В исследовании TNT (Treating to New Target) [8] изучалась гипотеза о том, что снижение уровня ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л у больных ИБС с невысоким исходным уровнем ХС ЛПНП (менее 3,4 ммоль/л) под влиянием дозы 80 мг аторвастатина позволит получить лучший клинический результат по сравнению с аналогичной группой пациентов, получавших 10 мг препарата. Длительность наблюдения и лечения составляла 5 лет. Уровни ХС ЛПНП у больных, рандомизированных к аторвастатину в дозе 80 и 10 мг, составили 2,0 и 2,6 ммоль/л соответственно. Основным показателем эффективности лечения – конечная точка (смерть от ИБС, нефатальный и несвязанный с инвазивными процедурами инфаркт миокарда, оживление после остановки сердца, фатальный и нефатальный инсульт), возникла у 8,7% пациентов, получавших 80 мг, и у 10,9% больных, получавших 10 мг аторвастатина. Хотя разница и была статистически достоверной, однако она составляла всего 2,1% (при 8-кратном повышении дозы аторвастатина).

Подводя итоги этого исследования, можно сказать, что у данной категории больных (стабильная ИБС) в течение 5 лет были получены хорошие результаты при назначении 10 мг аторвастатина и несколько лучшие – при назначении 80 мг.

Известный зарубежный кардиолог В. Pitt (2005), комментируя результаты этого исследования, подчеркнул: для того чтобы рекомендовать снижение уровней ХС ЛПНП у больных стабильной стенокардией, полученных в TNT (2,0 ммоль/л), требуется дальнейшее подтверждение такого подхода. Как известно, пока такого подтверждения не получено.

В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering) [9] высокие дозы аторвастатина (80 мг) сравнивались с обычной дозой симвастатина (20 мг в сутки). В исследование, которое продолжалось 5 лет, было включено 8888 больных, ранее перенесших ИМ. Среднее значение ХС ЛПНП в группе аторвастатина было 2,1 ммоль/л, в группе симвастатина – 2,69 ммоль/л. Достоверной разницы по частоте возникновения основных коронарных событий (смертность от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с последующей реанимацией) между группами не было. Многие авторы указывают на то, что в исследовании IDEAL так же, как

в исследовании TNT, был достигнут определенный предел, после которого снижение уровня ХС ЛПНП не приводит к дальнейшему снижению важнейших коронарных событий [9, 10].

Руководитель исследования IDEAL в своем докладе отметил: «...Результаты, возможно, показывают, что мы достигли предела в достижении уменьшения смертности при применении статинов».

Таким образом, несмотря на то, что установлен дозозависимый эффект статинов на уровень снижения ХС ЛПНП, мнения экспертов о преимуществах высоких доз статинов (аторвастатин от 40 до 80 мг) по сравнению с низкими и умеренными дозами (симвастатин от 20 до 40 мг и аторвастатин 10–20 мг) неоднозначны, особенно при хронической ИБС.

1. В исследованиях IDEAL и TNT не было разницы в смертности между группами с обычным и интенсивным (аторвастатин 80 мг) режимами лечения.
2. Некоторое снижение риска важных сердечно-сосудистых событий при лечении интенсивными дозами (аторвастатин 80 мг – IDEAL и TNT; симвастатин 80 мг – SEARCH) перекрывалось повышением риска осложнений (повышение уровня ферментов печени, миалгия) и высокой стоимостью лечения.
3. Действие статинов на снижение уровня ХС ЛПНП является дозозависимым, но эта зависимость носит не линейный характер: каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению ХС ЛПНП только на 6%. При этом дозозависимым является и наличие побочных эффектов.

Низкие и средние дозы статинов

В практической деятельности в подавляющем большинстве случаев назначаются низкие и средние дозы статинов (симвастатин 20–40 мг, аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг), что недостаточно для достижения рекомендуемых Европейским обществом кардиологов целевых уровней, т.е. не используются максимальные возможности статинов, что ведет к повышенному остаточному риску ССЗ. Теоретически это верно. Однако если вспомнить клинические эффекты, полученные при низких дозах (4S, HPS, ASCOT-LL, CARDS и др.) [2, 3, 16, 17], можно сказать: «Да, остаточный риск был, но был и эффект, о внедрении которого можно только мечтать».

В настоящее время, кроме упоминающихся ранее проведенных трайлов (GREACE, CARDS, ASCOT-LLA и др.), имеется достаточное количество постмаркетинговых исследований, в том числе международных, продемонстрировавших хорошие результаты при использовании низких и средних доз аторвастатина.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании АТЛАНТИКА (Россия) [18] проведена оценка эффективности и безопасности аторвастатина (10–80 мг) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией. Пациенты (665 человек) были рандомизированы на три группы: А – терапия аторвастатином в фиксированной дозе 10 мг, В – титрация дозы аторвастатина от 10 до 80 мг; С – обычное лечение, включая гиполипидемическую терапию. Продолжительность лечения составила 24 недели. Снижение уровня общего холестерина (ОХС) в группе А – 23,1%, в группе В – 28,6%, в группе С – 18,2%.

¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – Британское агентство по контролю за качеством лекарственных средств и медицинской продукции.

По результатам исследования установлено, что для достижения целевого уровня (нормы 2008 года) у пациентов высокого риска средняя доза аторвастатина составила 28,6 мг. Гиполипидемическая активность 10 мг аторвастатина была сопоставима с результатами международных исследований CARDS, ASCOT-LLA и др. Следует отметить, что во всех трех группах отмечалось достоверное повышение уровня ХС ЛПВП (на 6,2% – в группах А и В, на 5,2% – в группе С). Это повышение ХС ЛПВП следует считать принципиально важным, так как в литературе имеются сообщения о снижении ХС ЛПВП при использовании 80 мг оригинального аторвастатина.

В исследовании ASCOT-LLA на фоне лечения по схеме амлодипин + периндоприл + аторвастатин относительный риск снижения развития нефатального ИМ и фатальной ИБС составил 48%, а фатального и нефатального инсульта – 44%.

В исследовании ATRACT1V [19], которое по дизайну напоминало исследование ASCOT, было показано, что применение комбинации аторвастатина с амлодипином или периндоприлом снижало сердечно-сосудистый риск на 45%. Аторвастатин продемонстрировал эффективность в отношении всех показателей липидного спектра (снижение ОХС на 24%, ХС ЛПНП – на 23%, ТГ – на 26% и повышение уровня ХС ЛПВП на 5%). Стартовая доза аторвастатина была 10 мг, в динамике средняя доза препарата увеличилась до 16–17 мг в сутки.

В проведенных авторами исследованиях (в рамках Межотраслевой комплексной программы «Здоровье нации») установлено, что у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа аторвастатин в дозах 10–20 мг (средняя доза – 13,5 мг) оказывает значимые плейотропные эффекты (противовоспалительный, антиоксидантный, эндотелийзависимый), тормозит прогрессирование каротидного атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий) и эффективно предупреждает развитие острых сердечно-сосудистых событий [20].

Учитывая высокую долю назначения статинов в низких дозах, в России этой проблеме был посвящен специальный Консенсус Совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) [19]. Российские эксперты констатировали крайне низкую назначаемость статинов, использование низких доз и крайне низкий процент (4%) достижения целевых уровней ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л), рекомендуемых Европейским обществом кардиологов. Основными причинами этого положения Совет экспертов признает опасения врачей относительно развития побочных эффектов и считает, что реальная практика требует дифференцированного подхода к выбору статина и его дозы и особенно остро ставит вопрос об определении групп пациентов, которым достаточно назначение низких доз статинов. По мнению экспертов НОА, назначение низкой дозы статинов должно соответствовать исходным показателям липидного спектра крови и возможности достижения при приеме этой дозы целевых уровней ХС ЛПНП в соответствии с исходным сердечно-сосудистым риском.

Для снижения уровня ХС ЛПНП на 40% достаточно назначить очень низкую дозу розувастатина (5 мг), или низкую дозу (10 мг) аторвастатина, или среднюю (20–40 мг) – симвастатина. Низкая стартовая доза розувастатина позволяет достаточно быстро достичь снижения ХС ЛПНП до целевого уровня.

По результатам одного из последних мета-анализов (VOYAGER, 2010) [20] розувастатин в дозе 5 мг снижает уровень ХС ЛПНП на 39%, а доза 10 мг – на 44%; аторвастатин в дозе 10 мг – на 36%, а в дозе 20 мг – на 42%. И, наконец, симвастатин в дозе 10 мг снижает уровень ХС ЛПНП на 27%, в дозе 20 мг – на 33%, в дозе 40 мг – на 39%.

Можно ли, учитывая эти данные, считать назначение розувастатина в дозе 5–10 мг, аторвастатина в дозе 10–20 мг, а симвастатина в дозе 20–40 мг не лечением, а имитацией лечения (по мнению некоторых авторов)? Естественно, эти эффекты получены при продолжительном, а не курсовом (несколько месяцев) лечении.

Безопасность и переносимость статинов

Статины, как правило, хорошо переносятся и по сравнению с другими гиполипидемическими препаратами очень редко обуславливают серьезные побочные эффекты. Наиболее серьезным побочным эффектом, связанным со статинами, является миопатия, которая может перейти в острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз) и привести к острой печеночной недостаточности. Основным маркером повреждения мышц является повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), превышающим в 5 раз верхнюю границу нормы [1].

Частота миопатий низкая – <1 случая на 1000 пациентов. Миопатия без повышения уровня КФК в клинической практике встречается чаще (у 5–10% больных) [1]. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного информирования врача при появлении неожиданной боли в мышцах или их слабости. Пациенты с болью в мышцах без повышения уровня КФК могут продолжать прием статинов, если боль слабо выражена (терпима) и не прогрессирует. Если симптомы достаточно выражены и боль прогрессирует, препарат должен быть отменен. Риск развития рабдомиолиза ничтожен, но существует [30]; поэтому, чтобы не допускать его, следует помнить, что вероятность развития миопатии с повышением уровня КФК наибольшая при сочетании статинов с другими препаратами (фибраты, амиодарон и антагонисты кальция – для симвастатина), у пациентов пожилого возраста и при лихорадочных состояниях.

С целью уменьшения риска побочных эффектов такие сильнодействующие препараты, как аторвастатин и розувастатин, могут быть использованы с перерывами [1].

Что касается ферментов печени, трехкратное повышение их уровня встречается крайне редко, чаще всего носит транзиторный характер. В связи с этим FDA и ряд экспертов предлагают на сегодняшний день отказаться от рутинного контроля печеночных ферментов, поскольку такой подход был признан неэффективным в выявлении и профилактике трудно предсказуемых поражений печени, ассоциированных с терапией статинами. Отмена препарата или снижение дозы рекомендуется при наличии симптомов в виде документированного поражения печени, повышения уровня билирубина или при появлении желтухи. То есть, речь не идет о полном снятии контроля, особенно при назначении сильнодействующих статинов в высоких дозах [1].

По данным FDA (март 2012) анализ нескольких крупных исследований показал, что прием статинов в высоких дозах коррели-

рует с повышением риска развития новых случаев сахарного диабета [14, 15, 27].

В исследовании JUPITER среди пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, риск развития сахарного диабета составил 27% по сравнению с плацебо. Ухудшение углеводного обмена под влиянием высоких доз аторвастатина отмечено также в исследовании PROVE-IT-TIMI [22]. Имеются данные о снижении уровня ХС ЛПВП при использовании 80 мг аторвастатина. И хотя, по мнению некоторых авторов, преобладание снижения коронарных событий существенно снижает клиническую значимость выявленного повышения риска сахарного диабета, оценка ряда других авторов данной ситуации – неоднозначна.

В эпоху, когда применение статинов становится более широким, существуют мнение, что у определенной категории больных риск появления побочных эффектов при применении данных препаратов в высокой дозе может превышать пользу от их применения.

Так, в исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [21] удалось получить выраженное снижение частоты ишемических событий на 35%, частота же геморрагического инсульта в группе лечения аторвастатином в дозе 80 мг оказалась выше – 55 эпизодов против 33 в группе плацебо.

В крупном популяционном исследовании CNODES (Canadian Network for Observational Drug Effect Studies, 2013) [24] использованы данные, полученные от официальной системы здравоохранения по наблюдению за 2 млн человек для оценки связи между назначением статинов в высоких дозах и госпитализацией в связи с острым повреждением почек у пациентов без предшествующих хронических заболеваниями почек. В этом исследовании выявлено значительное относительное увеличение (на 34%) частоты госпитализаций по поводу острого повреждения почек в течение первых 120 дней от начала лечения среди пациентов, получавших высокие дозы статинов, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы.

В настоящее время отмечается тенденция к ограничению использования высоких доз статинов, связанных с вопросами безопасности побочных эффектов и стоимости, которая коснулась, в первую очередь, симвастатина 80 мг и даже 40 мг в сочетании с амиодароном, амлодипином и другими антагонистами кальция. Относительно других статинов хорошо известно, что риск развития хоть и редко встречающихся осложнений (миопатия с повышением уровня КФК, новые случаи сахарного диабета, поражение почек, геморрагический инсульт) является дозозависимым. Это обстоятельство, несомненно, требует тщательного биохимического и клинического контроля при назначении высоких доз статинов [14, 15, 17, 23, 25, 27].

Выводы

Статины являются наиболее эффективными, стратегически важными препаратами в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (смертность, инфаркт миокарда, инсульт) атерогенного генеза. Это особенно важно для Украины, где смертность от этих заболеваний существенно превышает аналогичную в экономически развитых странах.

Частота назначений статинов в странах постсоветского пространства, конкретно в Украине (по данным литературы – и в России), – очень низкая, продолжительность лечения точно неизвестна, лечение часто прерывается как по вине пациентов, так и по инициативе врачей [28, 29]. Стартовые дозы не корректируются, а высокие – не назначаются из-за боязни побочных эффектов и исходя из финансовых соображений.

Кроме того, одной из причин редкого назначения статинов (в общей популяции, а не в крупных стационарах, где, как правило, соблюдается стандарт лечения) может являться отсутствие у них влияния на качество жизни (отсутствие непосредственного эффекта, как у блокаторов β -адренорецепторов, ингибиторов АПФ, диуретиков и т.д.). По-видимому, чаще нужно подчеркивать, что в ряде исследований (ATOP, ATRACTIV, ASCOT-LL) доказан гипотензивный эффект аторвастатина в дозе 10 мг, а в исследовании DUAL – антиишемический эффект, равный эффекту амлодипина.

Имеет значение и настойчивые рекомендации применять агрессивное лечение у пациентов с очень высоким риском (а это – большинство наших больных, подлежащих вторичной профилактике) до достижения целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, что требует назначения высоких доз статинов (80 мг аторвастатина или 40 мг розувастатина).

Даже чисто технические возможности (наличие лабораторий, загруженность врачей практического здравоохранения, отсутствие диспансеризации и т.д.) делают весьма проблематичным достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л у больного.

После первого назначения препаратов необходимы повторные контрольные исследования (через 6 недель от начала лечения), после каждого увеличения дозы до достижения целевого уровня. При достижении целевого уровня биохимические анализы проводятся каждые 6 месяцев.

Реально ли осуществлять в ближайшее время такую тактику лечения в широких масштабах в нашей стране, при отсутствии финансовой поддержки со стороны государства и при отсутствии диспансеризации кардиологических больных?

Результаты трайлов, на которых базируется доказательная медицина, и рекомендации не должны быть догмой по многим причинам. По крайней мере, выполнение этих рекомендаций зависит от реальных условий жизни и организации системы здравоохранения (возможность мониторинга положительных и побочных эффектов статинов и т.д., что в настоящее время различно в разных странах даже в пределах Европы).

Что касается целевых уровней в соответствии с интенсивной гиплипидемической терапией, следует подчеркнуть, что к настоящему времени нет ни одного большого клинического исследования, которое продемонстрировало бы, что снижение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л влияло на прогноз, т.е. приводило бы к снижению смертности от инфаркта, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. Есть только доказательства того, что при снижении уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л начинается уменьшение объема атеросклеротической бляшки [31].

В настоящее время не продемонстрировано четкой связи между уменьшением объема атеромы (основной маркер регресса атеросклеротического процесса) с прогнозом ИБС, свидетельством чего являются результаты стентирования при хронической ИБС.

Настойчивые рекомендации по применению высоких доз статинов, несомненно, отразится на приверженности к лечению из-за увеличения стоимости лечения и побочных эффектов, которые, как известно, являются дозозависимыми. Поэтому назначение интенсивной терапии не должно быть шаблонным (всем больным), а должно быть тщательно продуманным с учетом клинической ситуации (ОКС, агрессивное течение болезни, уровень ОХС >8,0 ммоль/л, ХС ЛПНП >6,0 ммоль/л) и материальных возможностей пациента (возможность покупать препарат в течение длительного периода).

У большинства больных среднедозовая монотерапия статинами (симвастатин 40 мг, аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг) позволяет снизить уровень ХС ЛПНП в среднем на 30–45%. Этой стратегии, с точки зрения доказанной эффективности и безопасности, целесообразно придерживаться в реальной жизни. Сконцентрировав внимание на частоте назначений, продолжительности лечения этими, а не максимальными дозами, можно рассчитывать на получение тех хороших результатов (или хотя бы приблизиться к ним), которые были получены в перечисленных выше исследованиях при использовании низких и умеренных доз статинов (практически не требующих или требующих менее тщательно мониторингования, чем при назначении высоких доз статинов).

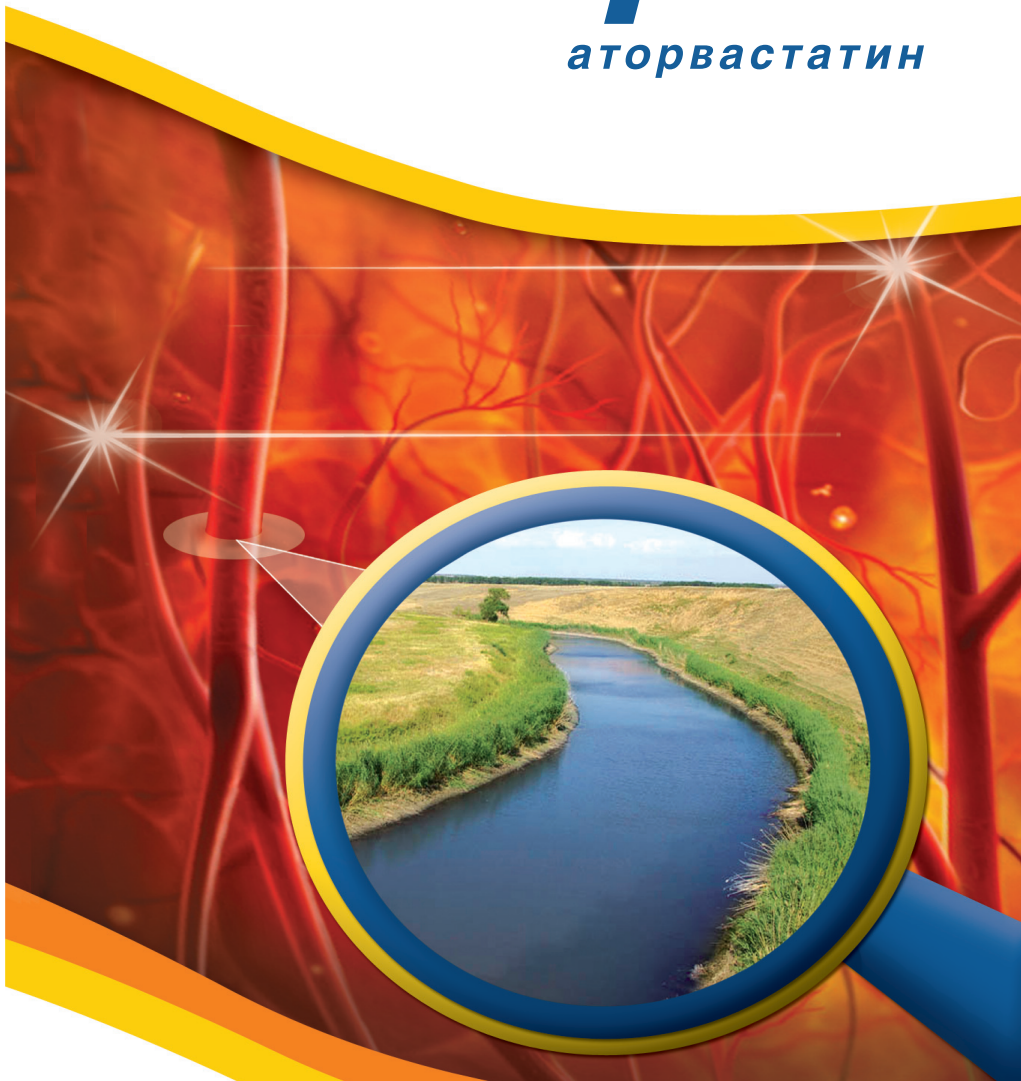
Сейчас, не достигнув «хороших» результатов, мы стараемся получить лучшие при помощи агрессивной гиполипидемической терапии. Вот уж действительно «лучшее – враг хорошего»: «Стремясь к лучшему, мы часто порти́м хорошее» (У. Шекспир).

Список использованной литературы

- ESG/EAS Guidelines for the management // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–818.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin 20536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360 (93-26). – P. 7–22.
- Аронов Д.М. Симвастатин (новые данные и перспективы). – М.: «Трида-Х», 2002. – 80 с.
- Schwartz G.G., Olson A.G., Ezekowitz et al. Myocardial ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigator. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a Randomized controlled trial // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48 (12). – P. 2482–2485.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *Jama.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071–1080.
- Loffi A., Schweiger M.J., Giugliano G.R. et al., on behalf of the TIMI 22 Investigators. Disclosures High-dose Atorvastatin Does Not Negatively Influence Clinical Outcomes Among Clopidogrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients – A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Analysis // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (5). – P. 954–958.
- Waters D.E., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 54–58.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein I.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *Jama.* – 2005. – Vol. 294 (19). – P. 24–45.
- Рудык Ю.С. Статины с позиции доказательной медицины // *Рациональная фармако-терапия.* – 2006. – №1. – С. 62–68.
- Ong H.T., Cheah J.S. High-dose statins and the ADEAL study // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, №21. – P. 2476–2477.
- Atoz trial investigators. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1307–1316.
- LaBlanche J.-M., Wright R.S., Wouter J. et al. Reductions in early recurrent coronary ischemia from early administration of statin therapy upon admission for myocardial infarction: results of the PRINCESS trial // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 498.
- Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154 (5). – P. 815–823.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators (CARE) // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335 (14). – P. 1001–1009.
- Colhoun H.M., Ollson D.I., Durrington P.N. et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the collaborative ATORVASTATIN DIABETES STUDY (CARDS) // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48 (13). – P. 1711–1718.
- Sever P., Pouller N. 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 Arm (ASCOT-LIA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 363. – P. 1149–1158.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др., от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА // *Кардиология.* – 2008. – №11. – С. 4–13.
- Ческа П., Митченко Е.И. Глобальный сердечно-сосудистый риск: как его снизить // *Здоровье Украины.* – 2010. – №1. – С. 3–4.
- Волков В.И., Серік С.А. Симвастатин і аторвастатин в лікуванні ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2-го типу: ліпідні та плейотропні ефекти і вплив на перебіг захворювання // *Наукові засади Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації»: збірка наукових праць.* Випуск 2 / За ред. А.М. Сердюка. – К.: Фірма «Деркул», КЖД «Софія», 2009. – С. 22–42.
- Amarencu P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 1405–1409.
- Консенсус Совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиологической реабилитации и вторичной профилактики (Рос. ОКР) «Место низких доз статинов в современной клинической практике». – www.can-med.ru.
- Nicols S. et al. Meta-analysis of Comparative Efficacy of increasing dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels atherogenic Lipids (from VOYAGER) // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 69–75.
- Colin R.D., Brenda R.H., Michael P. et al (GNODES) Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of admistative Joanne Foody. Statin use associated with increased risk of cataract, myopathy, liver dysfunction and acute renal failure with varying number needed to harm // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2197.
- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus «usual» care in secondary coronary heart diseases prevanyion: the Grec Atorvastatin and Coronary – heart diseases Evaluation Study (GREASE) // *Cur. Med. Res. Obin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220–228.
- Golomb B.A., Evans M.A. Statin Adverse effects. A review of the literature and Evidence for a mitochondrial Mechanism // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2008. – Vol. 8 (6). – P. 373–418.
- Лугай М.И. Гиполипидемическая терапия у пациентов с ИБС: рекомендации и реалии // *Здоровье Украины.* – 2012. – №6. – С. 3.
- Сиренко Ю.Н. Кто виноват и что делать? или Статины как эффективный инструмент сердечно-сосудистой профилактики // *Здоровье Украины.* – 2013. – №3 (28). – С. 17–18.
- Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы. – М.: Трида-Х, 2002. – 80 с.
- Гиляревский С.П., Арутюнов Г.П., Драпина О.М. Новые целевые уровни: миф или реальность. – www.internist.ru/session.
- Collins R., Armitage J., Parish S. et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361 (9374). – P. 2005–2016.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350 (15). – P. 1495–1504.
- Freeman D.J., Norrie J., Sattar N. et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (3). – P. 357–362.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (21). – P. 2195–2207.

Сторвас

аторвастатин



У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для зменшення ризику¹

- нефатального інфаркту міокарда
- фатального та нефатального інсульту
- процедур ревазуляризації
- госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності
- стенокардії

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників і призначена виключно для дипломованих спеціалістів медичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Склад: діюча речовина: atorvastatin; 1 таблетка містить кальцієву сіль аторвастатину, еквівалентно аторвастатину 10 мг, 20 мг. **Фармакофармацевтична група.** Препарати, що знижують рівень холестерину (тригліцеридів у сироватці крові, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. **Побічні реакції.** Побічні реакції, які описані у 2 % пацієнтів у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях аторвастатину, незалежно від визначення причини, наведені нижче. **Організм у цілому:** біль у грудній клітці, набряк обличчя, гарячка, ригідність шиї, нездухання, фотосенсібілізація, генералізований набряк, астения. **З боку травного тракту:** нудота, гастроентерит, порушення функції печінки, коліти, блювання, гастрит, сухість у роті, ректальна кровотеча, езофагіт, відрижка, запалення язика, розвиток виразки в роті, анорексія, підвищення апетиту, стоматит, біль у печінці, хейліт, дуоденальна виразка, дисфазія, ентерит, мелена, кровоточивість ясен, розвиток виразки у стравоході, тенезми, виразковий стоматит, гелатит, панкреатит, холестагична жовтяниця, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм. **З боку дихальної системи:** бронхіт, риніт, пневмонія, задишка, астма, носова кровотеча. **З боку нервової системи:** безсоння, запаморочення, парестезія, сонливість, порушення сну, зниження лібдо, емоційна лабільність, порушення координації, периферична нейропатія, кривощия, лицевий параліч, гіперкінез, депресія, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, інсомнія, головний біль. **З боку кістково-м'язової системи:** артрит, судороги м'язів, міалгія, міопатія, судороги м'язів. **З боку шкіри:** свербіж, контактний дерматит, алопеція, висипи, суцільна шкіри, підвищена пігментація, акне, екзема, себорея, виразка шкіри. **З боку сенсорної системи:** інфекція сечовидільної системи, гематурія, альбумінурія, часте сечовипускання, цистит, імпотенція, дизурія, камні у нирках, ніктурія, епідидиміт, фіброаденоматоз молочної залози, кровотеча з піхви, збільшення молочної залози, метрорагія, нефрит, нетримання сечі, порушення еякуляції, маткова кровотеча. **З боку органів чуття:** амблопія, давні у вухах, сухість очей, порушення рефракції, крововилив у око, глухота, глаукома, паросмія, втрата смаку, зміна смаку. **З боку серцево-судинної системи:** відчуття серцебиття, вазодилатація, синкопе, мігрень, постуральна гіпотензія, флебіт, артімія, стенокардія, артеріальна гіпертензія. **Інші:** анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипи (включаючи мультиформну еритему). Не всі наведені прояви мали тісний причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням Сторвасу. **Педіатричні пацієнти (10–17 років).** Найбільш загальним побічним проявом, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції. У постмаркетингових дослідженнях виникали такі побічні ефекти: крові і лімфатична система: тромбоцитопенія; імунна система: алергічні реакції (включаючи анафілаксію); травми, отруєння: розриви сухожилля; метаболізм: збільшення маси тіла; нервова система: гіпестезія; біль у спині; загальні прояви: біль у грудній клітці, периферичні набряки, нездухання, втомиленість. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком терапії Сторвасом слід визначити рівень гіперхолестеринемії на фоні відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування Сторвасом пацієнтам слід дотримуватися стандартної антихолестеринової дієти. Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від приймання їжі. Сторвас і підтримує дозу може бути індивідуалізована відповідно до вихідного рівня ХС ЛПНП, завдань терапії та її ефективності. Через 2–4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Сторвасу слід визначити лідограму і відповідно до неї скоригувати дозу. Увага! Є протипоказання. Перед призначенням слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування даного лікарського засобу. Інструкція для медичного застосування препарату Сторвас. Р.П. UA/0778/01/02 від 13.05.2009.