

АТОРВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА: КРИТЕРИИ ВЫБОРА ДОЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ПАЦИЕНТОВ

А.В. Сусеков

Лаборатория клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) продолжает являться одной из основных причин инвалидизации и смертности в ведущих странах, включая Российскую Федерацию. Статины (ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы) являются основными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Наряду со снижением уровня ХС-ЛПНП, статины различаются по их способности снижать уровень триглицеридов (ТГ) и повышать уровень ХС-ЛПВП. По данным фармакоэпидемиологических исследований, в настоящее время при лечении атеросклероза используются 3 основных статина: симвастатин, аторвастатин и розувастатин, как оригинальные, так и генерические. При выборе конкретного препарата важно ориентироваться как на доказательную базу, так и на индивидуальные особенности каждого пациента (функция почек, исходный липидный профиль, метаболические расстройства, гипотиреоз, сахарный диабет и т.д.).

Сравнение эффективности статинов

Аторвастатин (Липримар) – полностью синтетический статин третьей генерации, который наиболее хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях как с суррогатными, так и с инструментальными и, что особенно важно, твердыми конечными точками. Первые публикации об успешном применении аторвастатина в диапазоне доз 10–80 мг/сут появились

в 1995 г. [10]. Основные клинические исследования с использованием аторвастатина (Липримара) были запланированы в конце 1990-х гг. и завершены к середине 2000-х гг. (ACCESS, ASSET, CHALLENGE, CURVES, NASDAC и др.) [2, 12, 13–16].

В классическом рандомизированном исследовании CURVES [2] сравнивался эффект оригинального аторвастатина в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут с гиполипидемической эффективностью других статинов: ловастатина (20, 40, 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 мг/сут), правастатина (10, 20, 40 мг/сут) и флувастатина (20, 40 мг/сут). В исследование было включено 534 пациента в возрасте 18–80 лет с первичной гиперхолестеринемией. За 8 недель наблюдения в группе, получавшей аторвастатин, был получен дозозависимый эффект снижения уровня ХС-ЛПНП от 30 до 50%, что соответствует современным международным рекомендациям по лечению дислипидемий.

В ряде других рандомизированных исследований также были получены аналогичные результаты по снижению уровня ХС-ЛПНП на терапии оригинальным аторвастатином. К ним относятся такие исследования, как:

- ACCESS (достижение целевых уровней ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III) [6].
- ASSEST [7] (изучение эффективности и безопасности аторвастатина в дозах 10–80 мг/сут).
- CHALLENGE (сравнение гиполипидемической эффективности аторвастатина и сим-

вастатина в дозах 10 и 80 и 20 и 80 мг/сут соответственно) [13].

- NASDAC (гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10–80 мг/сут без титрации в течение 8 недель) [17].

В исследовании CHALLENGE приняли участие 1732 пациента в возрасте 18–80 лет из 60 центров. Они были рандомизированы в группы по приему аторвастатина и симвастатина в начальных (10 и 20 мг/сут соответственно) и максимальных дозах – до 80 мг/сут соответственно [13]. В этом исследовании изучалась липидснижающая эффективность статинов в течение 6 недель лечения. В группе больных, принимавших оригинальный аторвастатин (10 мг/сут), значительно снизился уровень ХС-ЛПНП по сравнению с другими группами больных, принимавших симвастатин 20 мг/сут (на 37,1% по сравнению с 35,4% соответственно, $p < 0,025$). В группе пациентов, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут) и симвастатина (80 мг/сут), было получено достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП на 53,4 и 46,7% соответственно [13].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании NASDAC также сравнивались эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут (без титрации). В нем приняли участие 919 больных с диагнозом *дислипидемия* из 51 центра США. Эти пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения оригинальным аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. К 8-й неделе терапии у этих больных было отмечено достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП на 35,7, 42,2, 48,6 и 52,2% соответственно ($p < 0,01$). При всех используемых дозировках аторвастатина максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП было отмечено уже к 4-й неделе лечения.

При оценке влияния статинов на показатели липидного профиля, по всей видимости, более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на данные крупных метаанализов [18]. В частности, в одном из наиболее цитируе-

мых метаанализов M.R. Law et al. (метаанализ 164 рандомизированных исследований, 38 303 больных) указано, что средний процент снижения уровня ХС-ЛПНП от исходных значений при лечении аторвастатином в дозе 5 мг/сут составил 31%, 10 мг/сут – 37%, 20 мг/сут – 43%, 40 мг/сут – 49% и 80 мг/сут – 55%, а розувастатином в дозах 5, 10, 20, 40 и 80 мг/сут – 38, 43, 48, 53 и 58% соответственно [18]. Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении уровня ХС-ЛПНП между двумя синтетическими статинами (аторвастатин и розувастатин) в высоких дозах, по данным метаанализа, получено не было.

Ретроспективный анализ исследования STELLAR [11] показал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать. К примеру, доза 10 мг аторвастатина обеспечивает снижение уровня ХС-ЛПНП от 5 до 60% [19]. Этот факт, наряду с последними мировыми тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных с ИБС, является одним из серьезных обоснований повышения доз статинов в клинической практике [34]. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER ($n = 32\,258$) снижение уровня ХС-ЛПНП при лечении розувастатином в дозах 5–40 мг/сут составило 39–55%, у пациентов, принимавших оригинальный аторвастатин в дозах 10–80 мг/сут, – 36–50% [20].

О влиянии терапии аторвастатином на другие параметры липидного спектра (ТГ и ХС-ЛПВП) можно судить по результатам классических сравнительных исследований, таких как STELLAR и CURVES [2, 11]. Например, в исследовании STELLAR в миллиграмм-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у пациентов, принимавших розувастатин в дозах 10–40 мг/сут и аторвастатин в дозах 10–80 мг/сут, было практически

одинаковым. Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит дозозависимого характера [21].

Основной гиполипидемический эффект статинов – снижение уровня «плохого» холестерина. Повышение уровня ХС-ЛПВП на фоне такого лечения – весьма желательный, но не обязательный эффект терапии статинами. По данным ретроспективного анализа «регрессионных» исследований с использованием метода внутрисосудистого ультразвука (ВСУ-ЗИ), снижение ХС-ЛПНП и повышение уровня ХС-ЛПВП существенно повышают шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [22].

Вероятно, влияние статинов на уровень ХС-ЛПВП носит вторичный характер и может быть обусловлено либо относительным его повышением при снижении уровня ХС-ЛПНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры холестерина (cholesteryl ester transfer protein, CETP).

В клинических исследованиях была показана способность оригинального аторвастатина в дозах до 40 мг/сут повышать уровень ХС-ЛПВП на 7–10% [23]. В ранее упомянутом метаанализе (164 рандомизированных исследования, 38 303 пациентов) [18] влияние всех статинов на повышение уровня ХС-ЛПВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (около 8%), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании АСТFAST изучалось достижение целевых уровней ХС-ЛПНП в разных дозах оригинального аторвастатина 10–80 мг/сут у 2117 больных ИБС и высокого риска [24]. Было установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС-ЛПВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7% (10 мг/сут), 7,2% (20 мг/сут), 8,7% (40 мг/сут) и на 8,1% (80 мг/сут), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС-ЛПВП такого эффекта не наблюдается.

В исследовании CURVES [2], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр,

исходные показатели ХС-ЛПВП были существенно выше нормы (1,28–1,37 ммоль/л), поэтому, вероятно, влияние монотерапии аторвастатином 10–80 мг/сут на этот показатель было весьма умеренным и составило в среднем около 5%. В метаанализе, посвященном роли ХС-ЛПВП в снижении смертности, указано, что статины в среднем повышают уровень этого липопротеина на 1,6% (62 исследования, 157 151 пациент) [25].

Доказательная база аторвастатина

Впервые возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами была продемонстрирована в исследовании 4S в 1994 г. [4]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с твердыми конечными точками. За последние 15 лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и эволюцию международных рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями и атеросклерозом [1].

В конце 70-х гг. прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT, LRC–CPPT, Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study, CLAS способствовали публикации первых американских рекомендаций NCEP ATP I в 1988 г., в которых был сделан акцент на необходимости контролировать уровень ХС-ЛПНП. Результаты ангиографических регрессионных исследований статинов первой генерации и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты метаанализов Ingmar Holme привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [28]. И наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TEXCAPS и других рандомизированных исследований легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран последние 10 лет. Несколько позднее (в 1994, 1998, 2003 и 2007 гг.) публиковались Европейские рекомендации по профи-

лактике и лечению больных с атеросклерозом [29]. В 2007 г. европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень ХС-ЛПНП у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС и более 2 больших факторов риска атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут сыграли особую роль в формировании и эволюции международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х гг. прошлого века во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80–160 мг/сут и розувастатином в дозах до 80 мг/сут.

Программа повышения доз статинов в клинической практике позволила реализовать крупные исследования с высокой дозой аторвастатина: MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОКС) [8, 19], SPARCL [7] (пациенты после инсульта/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут как альтернатива ангиопластике). В большинстве исследований с использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сут был достигнут очень низкий уровень ХС-ЛПНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) – 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением статинами дополнительное снижение СС-осложнений в исследованиях с аторвастатином в дозе 80 мг/сут составило 11–22% [7, 9, 19].

В 2013 г. вышли достаточно радикальные канадские рекомендации (январь 2013 г.), консенсус ESC и EAS по семейным гиперхолестеринемиям (EAS/ESC Consensus in FH, август 2013 г.), независимая концептуальная статья IAS по дислипидемиям (IAS Position Paper – Global recommendations for the management of dyslipidemia, 2013) и рекомендации Ме-

ждународной федерации для больных семейной гиперхолестеринемией (International FH Foundation Guidelines for FH, 2013) [35, 36].

Отдельный интерес представляет выход новых американских рекомендаций ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (NCEP ATP IV). В этих рекомендациях вообще отменены целевые уровни ХС-ЛПНП и выделены 4 группы пациентов, для которых рекомендовано назначение статинов в высоких и умеренных дозах, а именно:

- Пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза в сонных, коронарных и периферических артериях.
- Пациенты с уровнем ХС-ЛПНП > 4,1 ммоль/л.
- Пациенты с СД в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС-ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л.
- Пациенты без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета (возраст 40–75 лет) с 10-летним риском осложнений атеросклероза более 7,5%.

В рекомендациях, содержащихся в концептуальной статье, вышедшей под эгидой Международного общества атеросклероза (IAS), для первичной профилактики рекомендованы следующие целевые уровни:

- ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль,
- ХС не-ЛВП < 3,4 ммоль/л,
- Апо В < 90 мг/дл.

Рекомендации IAS особенно актуальны для стран очень высокого СС-риска, к которым относится и Российская Федерация.

Опыт применения аторвастатина (Липримара) в России

В лаборатории клинической липидологии, в лаборатории гемодиализа и плазмафереза ФГБУ РКНПК за последние 20 лет было проведено более 30 исследований с различными статинами и другими липидснижающими препаратами. Из них в 6 исследованиях изучалась высокая доза аторвастатина 80 мг/сут. Это исследование MRL-129-01 (1998), исследование у больных

с семейной гиперлипидемией (1999), исследование RESPOND с аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут (2002) и т.д. В 2001 г. в одном из исследований оценивались липидснижающие эффекты оригинального симвастатина (Зокора) и аторвастатина (Липримара) в дозе 80 мг/сут у 12 больных с семейной гиперлипидемией в течение 36 месяцев (MRL-153–01).

Отечественный опыт применения высоких доз аторвастатина (Липримара) как в лаборатории клинической липидологии, так и в отделе атеросклероза под руководством профессора В.В. Кухарчука включает более 100 пациентов, которые получали высокодозовую терапию Липримаром в течение длительного периода времени (до 36 недель). В настоящее время в Лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК Минздрава России под рутинным наблюдением находится много больных с семейной дислипидемией, которые получают терапию статинами, включая Липримар 80 мг/сут в комбинации с эзетимбом 10 мг/сут. Эти пациенты хорошо переносят лечение, серьезных побочных эффектов за последние 10–15 лет на таком лечении получено не было.

Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, ИБС и АГ

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике была доказана в нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

CARDS (Collaborative AtovRastatin Diabetes Study) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием не менее одного фактора риска ИБС (артериальная гипертензия, курение, альбуминурия, ретинопатия). Согласно критериям включения эти больные были рандомизированы в группы приема аторвастатина 10 мг/сут или плацебо.

Необходимо отметить, что в это исследование включались пациенты с уровнем ХС-ЛПНП 4,14 ммоль/л и менее. Исследование было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явным преимуществом оригинального аторвастатина. У 75% больных на фоне приема аторвастатина удалось добиться снижения уровня ХС-ЛПНП до 2,47 ммоль/л и ниже. В группе аторвастатина отмечалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 40% в сравнении с группой плацебо, уровня триглицеридов – на 19% соответственно. Уровень ХС-ЛПВП плазмы крови почти не менялся и оставался одинаковым в обеих группах в течение всего исследования.

Применение оригинального аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки: относительный риск инсультов был ниже на 48%, частота ОКС – на 36%, частота реваскуляризации – на 31% [31].

Таким образом, клиническая эффективность аторвастатина у пациентов с СД 2-го типа и несколькими факторами риска ИБС проявляется не только при повышенном уровне «плохого» холестерина, но и при уровне ХС-ЛПНП, еще недавно считавшемся целевым (2,6 ммоль/л).

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm). В этом исследовании приняли участие 19342 пациента в возрасте от 40 до 79 лет с АГ, а также еще несколькими факторами риска. Уровень холестерина при включении в это исследование составлял $\leq 6,5$ ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в группу приема аторвастатина 10 мг или группу плацебо. Исследование было прекращено также досрочно через 3,3 года при планируемой продолжительности 5 лет.

Основные выводы исследования ASCOT-LLA: через 1 год приема аторвастатина уровень общего холестерина снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года – еще на 1,1 ммоль/л. За время наблюдения частота фатального и нефатального инфаркта миокарда снизилась на 36% ($p = 0,0005$), число операций реваскуляризации – на 21%, частота инсультов – на 27%, смерти

от любой причины – на 13%. В обеих группах исследования не было зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов, а также клинически значимого повышения активности ферментов печени.

DALI (The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention) – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Как известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с СД 2-го типа является гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС-ЛПВП. В этом исследовании проверялась гипотеза, что снижение уровня триглицеридов у пациентов с СД 2-го типа может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной когорты больных. В исследование были включены 217 пациентов с СД 2-го типа и уровнем триглицеридов от 1,5 до 6,0 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в группы лечения аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. В обеих группах отмечалось значительное снижение уровня триглицеридов крови (на 35 и 25% соответственно, $p < 0,001$). В группе лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут отмечалось увеличение уровня ХС-ЛПВП на 5%. Побочные эффекты приема препарата были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, назначение аторвастатина ведет к значимому снижению уровня триглицеридов в крови у пациентов с СД 2-го типа. Вместе с тем в современных рекомендациях для лечения больных с СД 2-го типа есть указания, что основной целью коррекции липидного обмена у таких пациентов должен быть ХС-не-ЛВП [32].

Применение аторвастатина при хронической ИБС

Пациенты с хронической ИБС, согласно международным и российским рекомендациям, должны обязательно получать статины в дозах, обеспечивающих достижение и поддержание уровня ХС-ЛПНП не более 1,8 ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективно-

сти, переносимости и снижению СС-осложнений при лечении оригинальным аторвастатином у данной категории пациентов [5, 27].

Основной целью исследования ALLIANCE была оценка эффективности «агрессивной» липидснижающей терапии при титрации дозы аторвастатина от 10 до 80 мг/сут при достижении целевого уровня ХС-ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (NCEP ATP III) по сравнению со стандартным лечением. В этом проекте приняли участие 2442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией, которые перенесли острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или операцию аортокоронарного шунтирования или коронарную ангиопластику. Условием участия больных в этом исследовании был уровень ХС-ЛПНП от 3,36 до 6,46 ммоль/л при отсутствии лечения статинами и от 2,84 до 5,17 ммоль/л у тех больных, которые уже получали липидснижающие препараты. Первичной конечной точкой исследования было время до первого сердечно-сосудистого события. Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП на фоне терапии аторвастатином составило 34,3%, при стандартной терапии – 23,3% ($p < 0,0001$).

Преимущество «агрессивного» подхода в лечении статинами, по данным исследования ALLIANCE, выразалось в 17%-ном снижении частоты СС-осложнений по сравнению с контрольной группой. Средняя доза аторвастатина в группе «агрессивной» липидснижающей терапии составила 40,5 мг/сут [26].

В другом открытом рандомизированном исследовании – GREACE изучалась гиполипидемическая эффективность аторвастатина уже в возрастающих дозировках от 10 до 80 мг/сут (средняя доза аторвастатина составила 24 мг/сут) в сравнении с обычной терапией. В этом исследовании оценивался эффект лечения аторвастатином на повторные осложнения у больных с документированной ИБС. В ходе наблюдения на протяжении 3 лет в исследовании GREACE уровень ХС-ЛПНП в группе активного лечения аторвастатином был 2,6 ммоль/л, в группе пациентов, получающих

обычную терапию, – 4,4 ммоль/л. «Агрессивная» терапия оригинальным аторвастатином сопровождалась существенным улучшением прогноза: снижением общей смертности на 43%, смертности от ИБС – на 47%, случаев нестабильной стенокардии – на 52% [5].

Результат другого крупного исследования – TNT (Treating to New Target), в которое включены 10 001 пациент с документированной стабильной ИБС с использованием аторвастатина, был опубликован в 2005 г. [9].

Больные с ИБС были распределены в группы приема аторвастатина в дозах 10 и 80 мг/сут. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный инсульт. В группе аторвастатина 80 мг риск основных сердечно-сосудистых событий (СС-смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, фатальный и нефатальный инсульт) был на 22% ниже, чем в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), при этом между обеими группами не отмечалось значимой разницы в смертности по общим причинам.

В проспективном рандомизированном открытом слепом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС-ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным инфарктом миокарда ($n = 8888$). Первичной конечной точкой исследования IDEAL явилась сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 20 мг/сут. При анализе в группе аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого инфаркта миокарда была ниже на 11% (ОШ 0,89;

95% ДИ 0,78–1,01; $p = 0,07$) в сравнении с группой симвастатина. У пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено достоверное снижение количества нефатальных инфарктов миокарда и любых сердечно-сосудистых событий (16%, $p < 0,001$) [6].

Таким образом, результаты исследований ALLIANCE, GREACE, TNT, IDEAL демонстрируют эффективность и безопасность лечения Липри-маром больных со стабильной ИБС.

Аторвастатин у пациентов с ОКС

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивался эффект разового назначения 80 мг аторвастатина за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг перед операцией по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. Конечной точкой этого исследования было развитие инфаркта миокарда, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 дней после завершения исследования. В этом исследовании было отмечено различие по первичной конечной точке в 5 и 17% в группе аторвастатина и плацебо соответственно ($p = 0,01$). В большей степени эта разница наблюдалась за счет уменьшения новых случаев развития инфаркта миокарда (5 против 15% в группах аторвастатина и плацебо соответственно). Таким образом, разовое назначение высокой дозы оригинального аторвастатина перед инвазивным вмешательством приводит к уменьшению риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 88% (ОШ 0,12; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,50; $p = 0,004$) и, вероятно, может улучшать прогноз у пациентов с ОКС. Эта гипотеза была успешно проверена в двух крупных рандомизированных исследованиях с аторвастатином: MIRACL и PROVE IT-TIMI 22.

Так, в рандомизированное двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) включали пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, $n = 3086$). Пациенты были рандомизированы в группу приема аторвастатина в дозе 80 мг/сут или плацебо в первые 24–96 ч после госпитализации.

Первичными конечными точками являлись смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов исследования в группе лечения аторвастатином отмечалось достоверное снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16%. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином (80 мг/сут), начатая через 24–96 ч после госпитализации у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 недель, в основном за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) – самое цитируемое исследование со статинами у больных с ОКС. В исследование были включены 4162 пациента с ОКС, которые в случайном порядке после рандомизации стали принимать аторвастатин в дозе 80 мг/сут или правастатин в дозе 40 мг/сут в течение 24 недель после манифестации ОКС. При анализе проведенного исследования выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе аторвастатина была на 16% меньше, чем в группе лечения правастатином. За время наблюдения в рамках исследования PROVE IT-TIMI 22 средний уровень ХС-ЛПНП составил 2,46 и 1,6 ммоль/л в группах приема правастатина и аторвастатина соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, оригинальный аторвастатин является более эффективным липидснижающим препаратом в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС по сравнению со стандартной липидснижающей терапией.

Безопасность терапии статинами

Аторвастатин, как уже было отмечено ранее, – наиболее хорошо изученный статин среди других препаратов этого класса, особенно в дозе 80 мг/сут. О этом свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и ряда метаанализов [2–25].

Так, при вторичном анализе исследования GREACE было показано, что даже у лиц с повышенным уровнем АЛТ и АСТ Липримар в средней дозе 24 мг/сут позволил дополнительно снизить СС-риски на 68% даже у лиц с пограничными значениями активности ферментов печени АЛТ и АСТ. Наиболее часто встречающийся побочный эффект применения статинов – миопатия, но для Липримара в дозе 80 мг/сут частота миопатий не превышает 0,04%. Более тяжелое осложнение, такое как рабдомиолиз, встречается не чаще чем в 0,05% случаев.

С. Newman et al. в 2006 г. опубликовали результаты по безопасности лечения аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут по данным 49 клинических исследований у 14236 пациентов [30]. В этом метаанализе 30% пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более 1 года и более 34% – в дозе 10 мг/сут. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10 и 80 мг/сут.

Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов, связанных с лечением, была низкой: для группы пациентов, получавших 10 мг/сут, составила 2,4%, для 80 мг/сут – 1,8%, в группе плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила 1,2%. Частота серьезных, нефатальных побочных эффектов для этих групп составила 6,2, 8 и 5,6% соответ-

ственно; статистической разницы между этими группами отмечено не было.

Подход к выбору дозы аторвастатина

Аторвастатин имеет низкую абсорбцию (в пределах 30%), но из-за высокой степени связывания с белками (>98%) время достижения его максимальной концентрации в крови короткое (1–2 ч). Прием пищи не влияет на гиполипидемическую активность аторвастатина, и его можно принимать в любое время суток. Этот препарат растворяется в жире (липофильный статин) и активно метаболизируется. Его ингибирующий эффект в отношении ГМГ-КоА-редуктазы на 70% обусловлен активными метаболитами. В отличие от других статинов у аторвастатина большой (14 ч) период полувыведения, а у его метаболитов – 20–30 ч. Аторвастатин и его метаболиты преимущественно выводятся печенью (98%). Поскольку заболевания почек не оказывают влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови, то у больных с нарушением их функции изменения дозы препарата не требуется. Как и другие липофильные статины, аторвастатин биотрансформируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 – CYP 3A4. Отличительным свойством аторвастатина является отсутствие его взаимодействия с циметидином и варфарином.

Этот препарат эффективен при первичной ГХС, включая гомозиготную и гетерозиготную форму семейной ГХС, комбинированной ГЛП (по Фредриксону IIa и IIb типы), ГЛП IV типа, первичной дисбеталипопротеидемии (по Фредриксону III тип ГЛП). Применение аторвастатина в широком диапазоне доз (от 10 до 80 мг/сут) позволяет добиться стабильной коррекции ГЛП и ДЛП с достижением целевых уровней липидов в крови, в первую очередь ХС-ЛПНП, у большинства пациентов (до 85%) [11]. Как уже было показано, оригинальный аторвастатин имеет убедительную, самую большую доказательную базу среди других статинов, включающую в себя крупные рандомизированные плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с твердыми конечными точками. По мнению большинства российских экспертов, с выходом американских рекомендаций 2013 г. практикующим врачам следует использовать двойную стратегию: достижение целевых уровней ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л у больных очень высокого риска (Европейские рекомендации, 2011), при этом должны использоваться умеренные или высокие дозы статинов (как описано в американских рекомендациях) (табл.). Таким образом, лечение статинами в адекватных дозировках, в первую очередь оригинальным аторвастатином в дозах 40–80 мг/сут, позволит большему количеству пациентов достигать целевых уровней ХС-ЛПНП,

Таблица
Определение низких, умеренных и высоких доз статинов [33]

Интенсивная терапия статинами	Умеренная терапия статинами	Терапия статинами, низкая интенсивность
Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП ≥ 50%	Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП на 30–50%	Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП < 50%
Аторвастатин (40) 80 мг	Аторвастатин 10 (20) мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20 (40) мг	Розувастатин (5) 10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40 (80) мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг x 2 p/сут	
	Питавастатин 2–4 мг	

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Зарегистрирован в **118 странах**.
Изучен более чем у **80000 пациентов**
в рамках **400 клинических исследований**



Только **ЛИПРИМАР®** предлагает пациентам
три преимуществ, важные у статинов

СИЛА

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ХС ЛНП > 50%¹

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

**ДОКАЗАННОЕ УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ
У ШИРОКОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ^{2,3,4}**

УВЕРЕННОСТЬ

**ПРОВЕРЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ, КОТОРОМУ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ⁵**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **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 диеты 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 35 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, а тч. 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. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. **С осторожностью** применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочное действие: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд, миалгия; миопатия; пациентам необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

1. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423. 2. Sever PS et al. *Lancet* 2003; 361: 1149–58. 3. Shepherd J et al. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220–1226. 4. Colhoun HM et al. *Lancet*. 2004; 364: 685–696. 5. Newman CB, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670–676



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

и такой подход, по мнению многих российских экспертов, позволит снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране.

Литература

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285 (19): 2486-2497.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D., for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998; 81 (5): 582-587.
- Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004, 20 (5): 627-637.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294: 2437-2445.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. 3rd et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004, 350:1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005, 352 (14):1425-35.
- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995, 15: 678-682.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92 (2):152-60.
- Andrews T.C., Ballantyne C.V., Hsia J.A. et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*, 111 (3), 185-91.
- Karalis D.G., Ross A.M., Vacari R.M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002, 89 (6): 667-71.
- Jones P.H., McKenney J.M., Karalis D.G. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evide Based Cardiovasc Med* 2005, 9 (2):98-101.
- Schrott H., Fereshetian A.G., Knopp R.H. et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998, 3 (2): 119-124.
- Michael J., Haller1., Jennifer M. et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2009, 22: 65-68.
- Pfizer Inc. Data on file. New York, NY; 2002.
- Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol

- concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994, 308: 367-372. 7.
19. Pedro-Botet J., Schaefer E.J., Bakker-Arkema R.G. et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001, 158 (1): 183-93.
20. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010, 51 (6): 1546-53.
21. Stein E.A. Adult treatment panel III and the management of dyslipidemia risk factors. *Postgrad Med* 2002, 112 (4 Suppl): 12-7.
22. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007, 297 (5): 499-508.
23. Insull W., Kafonek S., Goldner D., Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001, 87: 554-559
24. Martineau P., Gaw A., de Teresa E. et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis*. 2007 Mar, 191 (1): 135-46.
25. Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009, 338: b92.
26. Forrest M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *British Journal of Pharmacology* 2008, 154: 1465-1473.
27. Mullins C.D., Rattinger G.B., Kuznik A., Koren M.J. Cost-Effectiveness of Intensive Atorvastatin Treatment in High-Risk Patients Compared with Usual Care in a Postgeneric Statin Market: Economic Analysis of the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. *Clin Ther.*, 2008, 30: 2204-2216.
28. Kanamitsu M., Ebisuzaki W., Woollen J. et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bull of the Atmos Met Soc* 2002, 83: 1631-1643.
29. Di Pasquale G. Presentation: European practice guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008, 9 (1): 9-10.
30. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative Safety of Atorvasatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006, 97: 61-67.
31. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. 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.
32. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ремнантный холестерин нЛВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? *Медицинский совет*, 2013, 9; 50-55.
33. The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/01.circ.0000437738.63853.7a/-/DC1>.
34. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. *Терапевтический архив*, 2001. 76-80.
35. Expert Dyslipidemia Panel (Scott M. Grundy). An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 2013, 7, 561-565.
36. Gerald F. Watts et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8, 148-172.

