

# АТОРВАСТАТИН ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клинические проявления атеросклеротического процесса лидируют среди причин смертности, заболеваемости и инвалидизации взрослого населения экономически развитых стран мира. В ходе многолетнего изучения была однозначно доказана связь между риском развития сердечно-сосудистых осложнений и повышенным уровнем холестерина крови. Многочисленные международные эпидемиологические исследования, такие как, например, Фрэммингское исследование [1] и INTERHEART [2], подводят под это утверждение серьезную доказательную базу. Более того, рандомизированные клинические исследования с применением гиполипидемических вмешательств последних 10–15 лет свидетельствуют о том, что более активное снижение холестерина сопровождается большим снижением риска развития осложнений.

*Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, статины, аторвастатин*

**В** настоящее время, наверное, уже ни у кого нет сомнений, что из всех изученных средств, снижающих холестерин, наибольшей гиполипидемической активностью обладают статины (ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А). Эти препараты доказали свою клиническую эффективность в большом числе клинических исследований, включая эталонные с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, с твердыми клиническими конечными точками (продолжительность жизни, смертность). Путь синтеза холестерина в организме и механизм действия статинов представлены на рисунках 1 и 2.

Снижение под воздействием статинов синтеза ХС в печени и снижение внутриклеточного ХС стимулируют образование рецепторов к ЛНП и приводят к быстрому потреблению ЛНП и ЛОНП из кровотока. Важно отметить, что статины в основном действуют именно в печени, а активность ГМГ-КоА-редуктазы подавляется не полностью. Таким образом, не нарушается синтез гормонов, предшественником

которых является холестерин, – кортикостероидов и половых гормонов.

Первый статин – ловастатин появился на рынке в 1987 г. За этот срок планка целевого уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП постоянно снижалась на основании все новых клинических данных. Естественно, что одновременно проводились поиски и исследования все более эффективных статинов.

После природного ловастатина были получены полусинтетические правастатин и симвастатин. Затем наступил черед полностью синтетических статинов: флувастатина, аторвастатина и церивастатина. Последним из клинически изученных и активно применяемых стал розувастатин. Но прогресс не стоит на месте: ведутся исследования новых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – гленвастатина, питавастатина и др. Какую нишу смогут (и смогут ли вообще) занять эти препараты, еще только предстоит выяснить в предстоящие несколько лет.

Несмотря на большое сходство между статинами, в их фармакокинетике есть и существенные различия, которые нельзя сбрасывать со счетов при экстраполяции данных ран-

Рисунок 1. Синтез холестерина

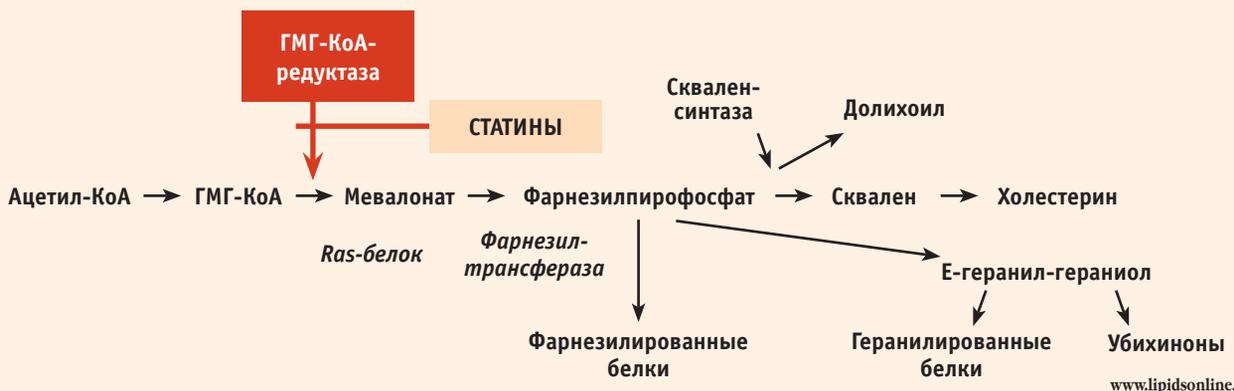


Таблица 1. Фармакокинетические особенности основных статинов [3]

Фактор	Питавастатин	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин	Правастатин	Флувастатин
Абсорбция, %	50	50	30	60–85	30	35	98
Биодоступность, %	60	20	12	<5	5	18	30
Время полувыведения, ч	10–13	20	7–20	2–5	2–5	1–3	1–3
Метаболизм через систему цитохромов CYP	ZC9/ZC8 +/-	2C9/2C19 +/-	3A4	3A4	3A4	-	2C9

доминированных клинических исследований (РКИ) на всю группу в целом (табл. 1). Знание пути метаболизма через определенную систему цитохромов позволит избежать нежелательных и потенциально опасных лекарственных взаимодействий.

На основании прямых сравнительных клинических исследований были установлены эквивалентные по гиполипидемической активности дозы статинов, представленные в таблице 2. Как видно, эффект этих препаратов существенно зависит от дозы.

Если в отношении снижения уровней ОХ и ХС ЛПНП сомнений нет, то мнение исследователей о воздействии статинов на уровни ХС ЛПВП довольно противоречивы. Это отражают и большие интервалы изменений для этого показателя. Существуют различные теории, объясняющие механизмы воздействия статинов на ЛПВП, включая мнение, что более активный статин или более высокие дозы приводят к снижению уровня ЛПВП. Тем не менее на настоящий момент не существует сколько-нибудь убедительных клинических данных, свидетельствующих о связи клинической эффективности статина и влияния на ЛПВП. Более того, есть обоснованные сомнения в пользу дополнительного повышения ЛПВП другим препаратом на фоне приема статинов [5].

Подтверждением клинической эффективности статинов служит серьезная доказательная база по применению статинов как в первичной, так и вторичной профилактике. Наиболее важные РКИ приведены в таблице 3 отдельно для групп вторичной профилактики ИБС.

Рисунок 2. Механизм действия статинов



Таблица 2. Сравнительная гиполипидемическая эффективность статинов [4]

Доза	Правастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
10 мг	22%	30%	39%	46%
20 мг	32%	38%	43%	52%
40 мг	34%	41%	50%	55%
80 мг	НД	47%	60%	НД

Примечание. По Jones PH, 2003, с изм.

При выборе статина для конкретного пациента не нужно принимать во внимание сведения о многочисленных плеiotропных, или, как их еще называют, нелипидных, эффектах статинов, которые изучались в эксперименте или на очень небольших с точки зрения статистики выявления клиниче-

Таблица 3. Сводные данные по некоторым результатам вторичной профилактики ИБС с помощью статинов

Число больных	Название исследования, статин, длительность лечения	Снижение риска, %
4 444	Скандинавское исследование 4S [6], симвастатин, 5,4 года	Общая смертность – 30 Коронарная смерть – 42 «Крупные» коронарные инциденты – 34
4 159	CARE [7], правастатин, 5 лет	Фатальная КБС или нефатальный ИМ – 24 Все случаи ИМ – 25
9 014	LIPID [8], правастатин, 5 лет	Коронарная смерть – 24 Общая смертность – 23 Фатальный и нефатальный ИМ – 29 Потребность в АКШ – 24
20 536	Heart Protection Study [9], симвастатин, 6 лет	Общая смертность – 12 Все сердечно-сосудистые инциденты – 24, инсульт – 27
3 086	MIRACL [10], аторвастатин (Липримар), 4 мес.	Смерть, нефатальный ИМ и другие кардиальные инциденты – 16 Фатальный и нефатальный инсульт – 50 Прогрессирующая стенокардия с госпитализацией – 26
1 600	GREACE [11], аторвастатин (Липримар), 3 года	Общая смертность – 43 Нефатальный инсульт – 47 Фатальный ИМ – 57

Таблица 4. Целевые уровни ХС ЛПНП мг/дл (ммоль/л) на основании рекомендаций ЕКО [12] и РКО [13]

Категории риска	Целевой уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)	Терапевтическая коррекция образа жизни при ХС ЛПНП: (ммоль/л)	ХС ЛПНП, при котором назначают лекарство (ммоль/л)
ИБС или эквивалент или риск по SCORE > 5% за 10 лет	<2,5 (<1,8) #	>2,5 *	>3,0 (>2,5) #
≥ 2 факторов риска, риск по SCORE < 5% за 10 лет	<3,0	>3,0 *	>3,5 *
0–1 фактор риска	<3,0	>3,5 *	≥4,0 *

\* Если после коррекции образа жизни в течение 3 мес. целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, назначается гиполипидемическое средство. – # Для пациентов с очень высоким риском.

ских исходов выборках. Все эти сведения должны интересовать исследователей, аспирантов и разработчиков новых лекарств. Практикующий врач должен основываться на данных по безопасности и эффективности препарата из рандомизированных исследований с клиническими конечными точками (желательно твердыми, такими как инфаркт, инсульт, внезапная смерть, а в идеале – общая смертность).

Принципы доказательной медицины говорят, что основанием для принятия решения о применении того или иного препарата для лечения должны быть:

- результаты рандомизированных контролируемых исследований с твердыми «клиническими» конечными точками;
- продолжительность таких исследований должна быть сопоставима с ожидаемой длительностью вмешательства;
- результаты исследований могут быть распространены только на состояния, отвечающие критериям включения в эти исследования.

К сожалению, исследования по прямому сравнению статинов практически отсутствуют или не отвечают требованиям доказательной медицины (т. е. учитывают не твердые клинические, а суррогатные конечные точки) либо в них сравниваются не эквивалентные дозы разных статинов.

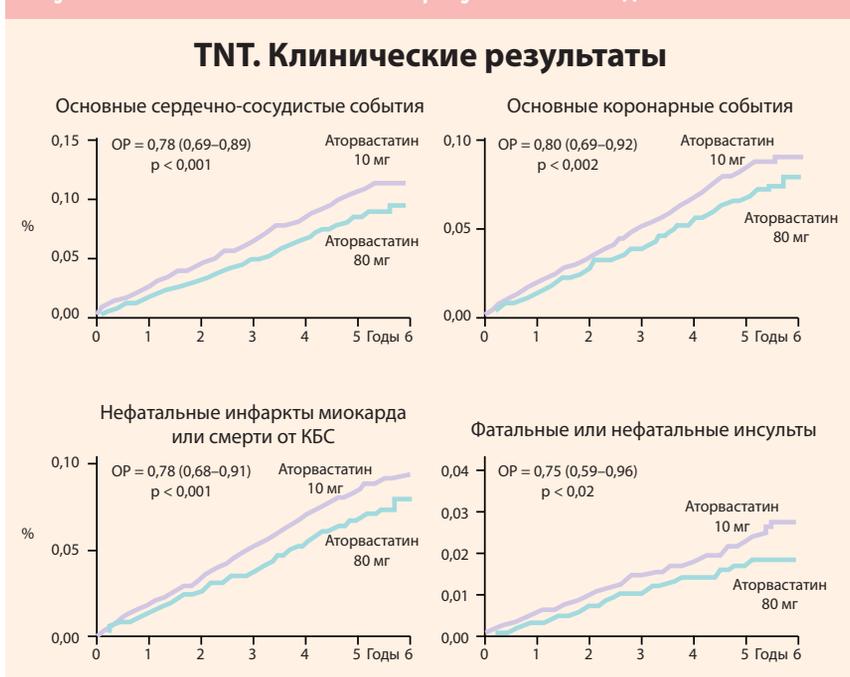
Поэтому при выборе статина приходится основываться на доказанной эффективности в сравнении с плацебо (практически для всех статинов). В современных рекомендациях представлены целевые уровни липидов, которые были выявлены в ходе многочисленных исследований и к которым нужно стремиться, назначая статин. Зная величину, на которую снижает холестерин определенная доза того или иного статина, можно подобрать подходящий вариант. В *таблице 4* приведены целевые уровни липидов для разных клинических ситуаций.

В исследовании по прямому сравнению гиполипидемических свойств статинов CURVES [14] у больных с гиперхолестеринемией оригинальный аторвастатин (Липримар) в дозах от 10 до 80 мг вызывал более выраженное (38–54%) снижение уровня ХС ЛПНП, чем эквивалентные дозы других статинов. Эффект аторвастатина развивается очень быстро – в течение первых 2 нед. приема липиды снижаются на 80% от максимального эффекта данной дозы.

Аторвастатин (Липримар) является единственным среди статинов, который показал высокую эффективность в широком диапазоне дозировок (10–80 мг/сут), что чрезвычайно важно при подборе агрессивной гиполипидемической терапии, как, например, в исследовании TNT. В него включались больные от 35 до 75 лет (n = 10 001) с явной ИБС. На 8-й нед. у них отменялась вся гиполипидемическая терапия, затем в течение 8 нед. они «открыто» получали по 10 мг/сут аторвастатина. И только после этого больных с ХС ЛПНП менее 3,4 ммоль/л рандомизировали в группы терапии аторвастатином (Липримар) 80 и 10 мг/сут. Длительность такого двойного слепого лечения составила 4,9 года. В течение исследования средние уровни ХС ЛПНП в группах больных, рандомизированных к аторвастатину 80 и 10 мг, составили 2,0 и 2,6 ммоль/л соответственно. Клинические исходы представлены на графиках на *рисунке 3*.

Основной вывод из исследования – это то, что интенсивное снижение липидов в большей степени защищает больных с ИБС от смерти и других сердечных осложнений, чем стандартный режим

Рисунок 3. Основные клинические результаты исследования TNT



назначения статинов. Такие больные получают пользу от раннего и длительного снижения уровня ХС ЛПНП менее общепринятого (<2,6 ммоль/л).

А вот в другом исследовании AtoZ [15], где сравнивали стандартную дозу симвастатина (20 мг) с высокой (от 40 мг повышали до 80 мг), результат оказался другим. При отсутствии достоверного различия по первичной конечной точке, которая была довольно «мягкой» (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, регоспитализация с ОКС, инсульт), выявились проблемы с безопасностью (табл. 5).

**Таблица 5. Безопасность применения симвастатина в зависимости от дозы в исследовании AtoZ**

Побочный эффект	Плацебо/симвастатин 20 мг (%)	Симвастатин 40–80 мг (%)
Отмена из-за повышения трансаминаз > 3 норм	0,4	0,9
Отмены из-за побочных явлений, связанных с мышцами	1,5	1,8
Миопатия (КФК > 10 норм)	n = 1 (на фоне приема плацебо)	n = 9 (все на фоне 80 мг симвастатина)
Рабдомиолиз (КФК > 10 000 Ед/л)	–	3

Наконец, тот же симвастатин использовали в исследовании SEARCH [16] (6 031 пациент после инфаркта миокарда, гипохолестеринемическая ветвь) в дозах 20 мг (контрольная группа) и 80 мг/сут (вмешательство). И вновь не было выявлено достоверного эффекта на конечную точку в виде основных сосудистых событий, а вот число миопатий было существенно больше: 0,9 против 0,02% в контроле и 11 случаев рабдомиолиза только в группе вмешательства.

Таким образом, подтвердилось мнение, что наращивание дозы любого статина для достижения минимального уровня ЛПНП не всегда оправданно и что к выбору препарата надо подходить исходя из соотношения его эффективности и безопасности, с учетом величины, на которую придется снизить холестерин у конкретного больного.

Однако далеко не всегда контролируемые исследования могут помочь в оценке безопасности, поскольку в них включаются «чистые», строго отобранные пациенты, без серьезной сопутствующей патологии. Кроме того, если осложнение редкое, то в РКИ различие между группами может и не выявиться, во время как в рамках миллионной популяции больных, принимающих статины, это соотношение может оказаться довольно существенным. И здесь определенную помощь могут оказать сами врачи. В таких странах, как США, Великобритания, очень хорошо налажена система добровольного информирования врачами надзорных органов о возможных серьезных побочных эффектах, развившихся, по их мнению, из-за приема определенного препарата. Именно таким образом и формируются отчеты (табл. 6). В частности, на основании таких данных был запрещен церивастатин.

С момента появления на рынке розувастатина – наиболее активного с точки зрения воздействия на уровень липидов статина – не утихают споры, можно ли только на основании гипохолестеринемической активности без достаточной доказательной базы в РКИ назначать его всем подряд.

Если посмотреть на доказательную часть, окажется, что за розувастатином есть только одно контролируемое исследование с положительным эффектом на твердые конечные точки – это ЮПИТЕР (JUPITER) [18]. Что касается вторичной профилактики, то многочисленные исследования с этим препаратом либо не показали эффективность (например, CORONA или GISSI-HF), либо не могут быть расценены как надежные доказательства с точки зрения доказательной медицины, такие как MERCURY, STELLAR, METEOR, поскольку в них используются суррогатные конечные точки и/или нет контрольной группы [19].

Оригинальный аторвастатин позволяет достичь целевого уровня холестерина в подавляющем большинстве случаев при лучшем профиле безопасности у различных групп больных как при первичной, так и при вторичной профилактике. По гипохолестеринемической активности аторвастатин лишь немного уступает представителю последнего поколения – розувастатину. Однако нужно отметить, что розувастатин имеет существенно более слабую доказательную базу с точки зрения твердых клинических конечных точек (особенно в отношении вторичной профилактики ИБС) и скорее должен рассматриваться как резерв для тяжелых гиперлипидемий.

**Таблица 6. Известные случаи рабдомиолиза со смертельным исходом и число рецептов, выданных в США с начала применения статинов [17]**

Показатель	Ловастатин	Правастатин	Симвастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Церивастатин	Всего
Сообщения о случаях рабдомиолиза со смертельным исходом *	19	3	14	0	6	31	73
Число рецептов, выданных с момента начала продаж	99,197 млн	81,364 млн	116,145 млн	37,392 млн	140,360 млн	9,815 млн	484,273 млн
Частота сообщений о рабдомиолизе со смертельным исходом (на 1 млн рецептов)	0,19	0,04	0,12	0	0,04	3,16	0,15

\* Количество случаев сообщений об этих событиях может быть меньше их истинного количества.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аторвастатин (Липримар) – активный гиполипидемический препарат, приводящий к существенному снижению общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови. Данные крупных рандомизированных исследований с твердыми конечными точками доказали, что у больных с проявлениями атеросклероза использование аторвастатина сопровождается достоверным клиническим эффектом. Положительный эффект препарата у больных наблюдается не только при явно повышенном уровне холестерина, но и при практически нормальных значениях этого показателя.

Благодаря высокой эффективности и лучшему профилю безопасности аторвастатин обладает преимуществами перед таким хорошо изученным и широко применяемым препара-

том, как симвастатин. С другой стороны, с точки зрения доказательной медицины аторвастатин предпочтителен во вторичной профилактике, чем более активный розувастатин, поскольку за этим лекарством нет таких убедительных клинических исследований с твердыми конечными точками.

В настоящее время на российском рынке присутствует несколько генериков аторвастатина, что делает возможным их назначение практически всем пациентам, нуждающимся в нем, но при выборе препарата и доктора необходимо иметь в виду и информировать пациентов, что, несмотря на несколько более высокую цену оригинального препарата, все данные по клинической эффективности получены в исследованиях именно с оригинальным препаратом. А для одобрения генерического препарата достаточно пары десятков человек для определения биоэквивалентности препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 1987, 257: 2176-2180.
2. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364, Issue 9438: 937-952.
3. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin.*, 2011, 27(8): 1551-1562.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. For the 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: 152-160.
5. Nofer JR. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: HDL, inflammation and surprising results of AIM-HIGH study. *Curr Opin Lipidol.* 2012, 23(3): 260-2.
6. 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, 344: 1383-1389.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996, 355: 1001-1009.
8. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998, 339: 1349-1357.
9. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2000, 343: 317-326.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2002, 360: 7-22.
11. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001, 285: 1711-1718.
12. 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) study.
13. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. *Curr Med Res Opin.* 2002, 18(4): 220-8.
14. ESC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011, 32(14): 1769-1818, doi: 10.1093/eurheartj/ehr158 & Atherosclerosis, 2011, Jul, 217(1): 3-46, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
15. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007 (6), 3.
16. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998, 1, 81(5): 582-7.
17. A to Z 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, 15, 292(11): 1307-16.
18. Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH).
19. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.*, 2002, 14, 346 (7): 539-540.
20. Kappagoda CT, Amsterdam EA. Another look at the results of the JUPITER trial. *Am J Cardiol.*, 2009, 104 (11): 1603-1605. Epub 2009 Oct 14.
21. GALAXY lipid studies 1. Lablanche J-M et al. *Atherosclerosis Supplements.* 2006, 7(3): 578, Abs.