

Рандомизированное исследование ESCAPE¹: Зокор 20–80 мг у больных с семейной гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца. Часть 1. Гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость

А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Н.Б. Горнякова, Е.Ю. Соловьева, Т.В. Балахонова,
Б.Д. Кулев, О.А. Погорелова, А.Н. Рогоза, С.А. Бойцов, В.В. Кухарчук
Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия

Сусеков А.В. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Зубарева М.Ю. — к.м.н., младший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Рожкова Т.А. — к.м.н., научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Горнякова Н.Б. — к.м.н., младший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Соловьева Е.Ю. — к.м.н., научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Балахонова Т.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения функциональной диагностики; Кулев Б.Д. — к.м.н., научный сотрудник научно-диспансерного отдела; Погорелова О.А. — к.м.н., научный сотрудник отделения функциональной диагностики; Рогоза А.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики; Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; Кухарчук В.В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель отдела атеросклероза.

Контактная информация: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 3-я Черепковская улица, д. 15-а, Москва, Россия, 121552. Тел.: +7 (495) 414–69–92. E-mail: asus99@cardio.ru (Сусеков Андрей Владимирович).

Резюме

Основной целью рандомизированного исследования ESCAPE было изучение гиполипидемической эффективности, переносимости и влияние на сосудистую стенку разных доз симвастатина (20 и 80 мг/сут.) при лечении 50 больных с ишемической болезнью сердца и семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Исследование продолжалось 76 недель, и по его результатам лечение симвастатином (ЗокорTM, MSD) 20 мг в сутки сопровождалось снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 22–30 % по сравнению с исходными значениями, в группе больных, получавших 80 мг Зокора, — на 32,7 %, а в группе больных, получавших 80 мг препарата, — на 44,5 % ($p < 0,001$ для обеих групп). Длительное лечение симвастатином 20 и 80 мг/сут. у больных с СГХС переносилось хорошо, на протяжении курса лечения серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Ключевые слова: статины, симвастатин, семейная гиперхолестеринемия, липопротеиды низкой плотности, рандомизированное исследование, эффективность.

The ESCAPE randomized clinical trial: 20–80 mg of Zokor (Simvastatin) in patients with familial hypercholesterolemia in ischemia heart disease. Part 1. Hypolipidemic efficacy, safety and tolerance

A.V. Sussekov, M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, N.V. Gornyakova, E.Yu. Solov'eva, T.V. Balakhonova,
B.D. Kulev, O.A. Pogorelova, A.N. Rogoza, S.A. Boitsov, V.V. Kukharchuk
Russian Cardiology Scientific Production Complex, Moscow, Russia

Corresponding author: Russian Cardiology Scientific Production Complex, 15-a Third Cherepkovskaya st., Moscow, Russia, 121552. Phone: +7 (495) 414–69–92. E-mail: asus99@cardio.ru (Andrey V. Sussekov, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Age-Related Cardiovascular Diseases at Russian Cardiology Scientific Production Complex).

Abstract

Randomized trial ESCAPE addressed the lipid-lowering efficacy, safety and tolerability and vascular effects of simvastatin (ZOCOR[®], MSD) 20 and 80 mg/day in the long-term treatment of 50 patients with coronary heart disease and familial

¹ ESCAPE — Effect of Simvastatin on Carotid Plaque and Endothelial function — эффект симвастатина на каротидную бляшку и эндотелиальную функцию.

hypercholesterolaemia (FH). The study lasted for 76 weeks and demonstrated a reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) level by 32,7 % in patients treated with simvastatin 20 mg/day, and by 44,5 % in patients treated with simvastatin 80 mg/day ($p < 0,001$ for both groups). Long-term treatment with simvastatin 20 and 80 mg/day was well tolerated, there were no clinical significant adverse effects observed.

Key words: statins, simvastatin, familial hypercholesterolaemia, low-density lipoprotein, randomized trial, efficacy.

Статья поступила в редакцию: 10.09.09. и принята к печати: 02.10.09.

Введение

Снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в клинических исследованиях с ингибиторами гидроксигидрокси-метилглутарил-кофермент-А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) позволило существенно расширить показания для лечения этими препаратами у различных категорий пациентов [1–12]. По данным фармакоэпидемиологических исследований **EUROASPIRE III** [11], **REALITY** [12] и **LTAP-II** [13], назначение статинов в ведущих клиниках США, Канады, Южной Америки и Западной Европы достигает 80–90 %. В последнее время расширились показания для лечения этими препаратами больных с атеросклерозом сонных и периферических артерий, с сахарным диабетом тип 2 без ишемической болезни сердца (ИБС), с острым коронарным синдромом и пациентов высокого риска с нормальным уровнем холестерина [10]. Вместе с тем с учетом особенностей патогенеза заболевания и очень высокого риска осложнений ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы являются препаратами выбора для лечения первичной (наследственной) гиперхолестеринемии [14–16]. Симваstatин (Зокор™, MSD, Швейцария) — наиболее хорошо изученный полусинтетический статин, используемый в клинической практике более 20 лет. Для Зокора, по результатам контролируемых исследований, получена наиболее убедительная доказательная база (исследования **4S**, **HPS**, **IDEAL** [1, 8–9]).

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия Па типа (СГХС) — аутосомно-доминантное заболевание, при котором дефект или дисфункция рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) приводит к двух-трехкратному повышению уровня общего холестерина (ХС) в плазме крови и раннему развитию атеросклероза [14–15]. Положительные результаты по гипополипидемической эффективности и переносимости ловастатина, полученные в клинических исследованиях у больных с СГХС в начале 80-х годов, послужили дальнейшему развитию статинов как класса гипополипидемических средств и расширению показаний к их применению у больных даже с нормальными уровнями липидов [10].

Результаты нескольких контролируемых гипополипидемических исследований со статинами и эзетимибом у больных с СГХС [17–21] показали возможность замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у больных с СГХС. Несмотря на то, что подавляющее большинство первых сравнительных гипополипидемических исследований со статинами сделано на популяции больных с СГХС, данных о влиянии терапии статинами на сосудистую стенку пока не достаточно [17–19].

ESCAPE — открытое, проспективное, 76-недельное, рандомизированное, титрационное, сравнительное исследование влияния препарата Зокор в дозах 20 и 80 мг/сут.

на функциональное состояние артерий и липидный профиль у больных с СГХС и ИБС. В этой статье обсуждаются результаты гипополипидемической эффективности, переносимости и безопасности симваstatина в дозах 20 и 80 мг в сутки у больных с СГХС и ИБС. В последующих публикациях будут представлены результаты нашего исследования по влиянию симваstatина на уровни фибриногена и стероидных гормонов, а также показатели функции эндотелия, эластичность/жесткость сосудистой стенки, толщину комплекса интима-медиа и морфологию бляшек в сонных артериях. Основные результаты исследования были представлены на научных сессиях Американской Ассоциации Сердца в 2006 году [20].

Дизайн, критерии включения/исключения в исследование

В исследовании **ESCAPE** проверялись следующие гипотезы: 1) Симваstatин в суточной дозе 80 мг при лечении больных с СГХС и ИБС в течение 76 недель снижает уровни холестерина низкой плотности (ХС-ЛНП) не менее чем на 40 %; 2) переносимость симваstatина 80 мг/сут., оцениваемая по количеству лабораторных и клинических побочных эффектов, хорошая; 3) длительное применение высокой дозы симваstatина не влияет на уровни фибриногена, тестостерона и прогестерона; 4) лечение симваstatином 80 мг/сут. сопровождается улучшением функции эндотелия, уменьшением толщины комплекса интима-медиа, увеличением эластичности/уменьшением жесткости сосудистой стенки и уменьшением размера бляшек в сонных артериях; 6) по влиянию на «суррогатные» конечные точки агрессивная терапия симваstatином (Зокором) 80 мг в сутки в течение 1,5 лет более эффективна, чем лечение этим препаратом в начальной дозе 20 мг/сут. Это было открытое, проспективное, 76-недельное, сравнительное, рандомизированное, титрационное исследование по оценке влияния симваstatина 20–80 мг в сутки на липидный профиль, функциональное состояние артерий, параметры эластичности, жесткости и морфологию атеросклеротической бляшки в сонных артериях у пациентов с СГХС и ИБС. Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены Локальным Этическим Комитетом РКНПК МЗ России. Дизайн исследования представлен в таблице 1. Всего в скрининге для отбора в исследование участвовало 64 пациента с СГХС и ИБС. В исследование были включены 50 пациентов, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и отвечающие критериям включения. Текущая сердечно-сосудистая терапия в ходе всего исследования оставалась без изменений. Методом блоковой рандомизации (компьютерная программа **RANCODE**) 50 пациентов, включенных в исследование, были распределены на груп-

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг Рандомизация: n = 64 А: Симвастатин 20 мг, n = 26 Б: Симвастатин 20 мг, n = 24			20 мг	40 мг	Симвастатин 80 мг →					
			Симвастатин 20мг →							
НЕДЕЛИ	-4	-1	0	6	12	28	40	52	64	76
ВИЗИТЫ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Липиды	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АСТ, АЛТ, КК	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фибриноген			+		+	+		+		+
Прогестерон			+		+	+		+		+
Тестостерон			+		+	+		+		+
Функция эндотелия			+		+	+		+		+
ТКИМ*			+		+	+		+		+
Эластичность артерий			+	+	+	+	+	+		+
Жесткость артерий			+	+	+	+	+	+		+
Морфология АСБ**			+			+				+
Комплаентность				+	+	+	+	+		+

Примечание: АСТ — аспартат-аминотрансфераза; АЛТ — аланин-аминотрансфераза; КК — креатинфосфокиназа; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; АСБ — атеросклеротическая бляшка.

пу активной терапии А (симвастатин 20–80 мг) и группы контроля Б (постоянная доза симвастатина 20 мг). В группе А первые 6 недель пациенты принимали симвастатин в дозе 20 мг/сут., в следующие 6 недель — 40 мг/сут. и с 12 недель — симвастатин 80 мг/сут. Критериями повышения доз симвастатина были хорошая переносимость препарата; отсутствие лабораторных побочных эффектов (повышение активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и/или аланин-аминотрансферазы (АЛТ) более 3 верхних пределов нормы (ВПН) и креатинфосфокиназы (КК) более 4 ВПН). Больные из группы Б в течение всего исследования постоянно принимали симвастатин 20 мг/сут. На каждом визите пациенты сдавали анализ крови на липиды (общий ХС, триглицериды (Тг), ХС-ЛНП, холестерин высокой плотности (ХС-ЛВП)). Биохимический анализ крови включал определение активности АСТ, АЛТ, КК, креатинина и уровня глюкозы крови на каждом визите.

Уровни фибриногена, тестостерона и прогестерона определялись исходно и затем через 12, 28, 52 и 76 недель лечения. В исследование были включены мужчины и женщины с СГХС возрасте 30–60 лет и документированной ИБС с уровнем общего ХС $\geq 7,8$ ммоль/л и Тг $\leq 4,5$ ммоль/л. Критериями исключения были активность АСТ и АЛТ более 1 ВПН, принятой в лаборатории клинической химии РКНПК МЗ РФ (25 Е/л), непереносимость статинов в анамнезе, инфаркт миокарда и операции реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное шунтирование (АКШ)), перенесенные ранее 6 месяцев до включения в исследование, кальцификация бляшек в сонных артериях по данным ультразвукового доплерографического исследования, а также курение сигарет более 5–6 в сутки и злоупотребление алкоголем.

Материалы и методы

Диагноз СГХС у больных, включенных в исследование, ставился с использованием бальной системы Датских Липидных Клиник [14–15]. Согласно этой системе, диагноз СГХС наиболее вероятен при сумме баллов более 8, возможен при 6–8 и вероятен при сумме баллов 3–5. В этом исследовании количество баллов по системе Датских Липидных Клиник на этапе отбора было не ме-

нее 6. Кровь для анализа на липиды бралась из локтевой вены натощак (12–14 часов голодания). Уровни ХС, триглицеридов определялись ферментативными методами на автоанализаторе Technicon RA-XT, США. Контроль качества проводился с использованием контрольных сывороток фирмы Boehringer Mannheim, Германия. Холестерин ЛВП определялся в супернатанте после осаждения других классов липопротеинов $MgCl_2$.

Характеристика пациентов

Для отбора в исследование было приглашено 64 пациента с СГХС, которые регулярно наблюдались в лаборатории гемодиализа и плазмафереза РКНПК МЗ РФ. Характеристика больных представлена в таблице 2. Средний возраст больных составил 52 года. Большинство этих пациентов имели клинические признаки СГХС — ксантомы и ксантелазмы, утолщение ахилловых сухожилий более 1 см или сочетание двух или трех этих признаков. Треть больных перенесли инфаркты миокарда в анамнезе, пятая часть — операции на сосудах сердца.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ
В ИССЛЕДОВАНИЕ (N = 50)**

	N (%) или M (SD)
Мужчины/женщины, n	20/30
Средний возраст, годы	52,1 ± 6,76
Ксантоматоз, n (%)	35 (70 %)
Ксантелазмы, n (%)	11 (22 %)
Утолщение ахилловых сухожилий, n (%)	32 (64 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (32 %)
Операция АКШ в анамнезе, n (%)	9 (18 %)
Общий холестерин, ммоль/л	10,4 (2,49)
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,03)
ХС-ЛНП, ммоль/л	8,4 (2,53)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,0 (0,27)
АСТ, Е/л	21,5 (5,97)
АЛТ, Е/л	17,7 (5,64)
КК, Е/л	63,5 (51-92)*
Фибриноген, г/л	3,7 (1,62)

Примечание: АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АСТ — аспартат-аминотрансфераза; АЛТ — аланин-аминотрансфераза; КК — креатинфосфокиназа; * — медиана (верхне-нижний квартиль).

Таблица 3

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА 80 МГ/СУТ. В ГРУППЕ А (N = 20), М (SD)

Ммоль/л	Исходно	28 нед.	52 нед.	64 нед.	76 нед.
Общий ХС	10,64 (2,08)	6,25 (1,07) -40,5 %*	6,52 (1,31) -37,6 %*	6,03 (0,93) -42,2 %*	6,68 (1,16) -36,1 %*
Тг	2,32 (0,53)	1,51 (0,53) -35,0 %*	1,69 (0,43) -27,8 %*	1,56 (0,62) -29,7 %*	1,67 (0,65) -28,8 %*
ХС-ЛНП	8,44 (2,21)	4,5 (0,82) -45,9 %*	4,77 (1,18) -41,3 %*	4,21 (0,93) -48,6 %*	4,72 (0,98) -42,0 %*
ХС-ЛВП	1,04 (0,25)	1,07 (0,23) + 4,1 %	1,08 (0,29) + 9,3 %	1,10 (0,93) + 9,3 %	1,23 (0,37) + 14,7 %

Примечание: ХС — холестерин; Тг — триглицериды; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,05$.

Таблица 4

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА 20 МГ/СУТ. В ГРУППЕ Б (N = 20), М (SD)

Ммоль/л	Исходно	28 нед.	52 нед.	64 нед.	76 нед.
Общий ХС	9,99 (2,2)	7,27 (1,98) -30,0 %*	7,58 (1,93) -26,7 %*	7,56 (2,14) -22,6 %*	7,02 (1,79) -30,7 %*
Тг	1,49 (1,29; 2,17)	1,28 (0,96; 1,62) -23,1 % #	1,11 (0,9) -18,2 % #	1,38 (0,9) -7,4 % нд	1,19 (0,9) -33,8 % #
ХС-ЛНП	8,01 (2,01)	5,48 (1,96) -39,2 %*	5,8 (1,92) -28,8 %*	4,9 (3,72) -29,7 %*	5,25 (1,18) -34,2 %*
ХС-ЛВП	1,00 (0,23)	1,12 (0,33) + 2,8 % нд	1,18 (0,33) + 19,3 % #	1,19 (0,31) + 20,9 % **	1,12 (1,01) + 12,4 % нд

Примечание: ХС — холестерин; Тг — триглицериды; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; # — $p < 0,05$.

У больных, включенных в исследование, был высокий средний уровень общего ХС (10,28 ммоль/л), уровень Тг и ХС-ЛВП был практически в норме (2,11 и 1,01 ммоль/л соответственно). Исходные показатели АСТ, АЛТ, КК, креатинина, глюкозы крови и уровня фибриногена были в норме.

Статистические методы

Анализ количественных переменных проводился при помощи параметрического дисперсионного анализа повторных измерений с применением теста Newman-Keilse и его непараметрическим аналогом — критерием Fridman ANOVA. При сравнении групп использовался парный тест Student или непараметрический критерий Mann-Whitney. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие.

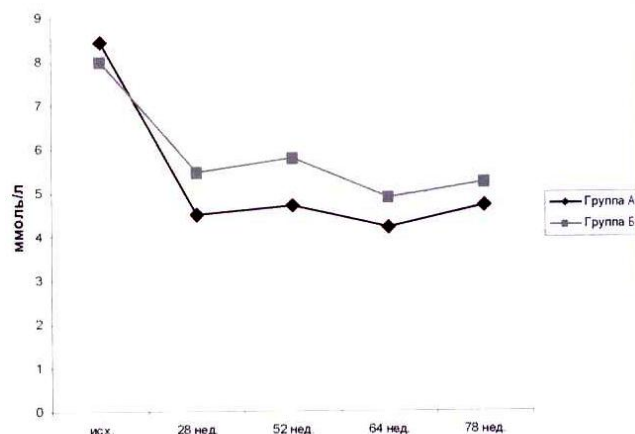
Результаты исследования

Гиполипидемическая эффективность

В группу А было рандомизировано 26 пациентов, в группу Б — 24 больных. Из 50 человек, получавших симвастатин в дозе 20 или 80 мг в течение 76 недель, закончили лечение 40 пациентов. Причинами выхода из исследования были: смена места жительства (2 больных из группы Б), добровольный отказ от исследования (по 2 пациента из обеих групп), низкая приверженность к терапии (2 больных из группы А) и побочные реакции, потребовавшие отмены препарата (2 пациента из группы А). В статистический анализ по гиполипидемической

эффективности были включены 20 пациентов из группы А и 20 больных из группы Б. Средние значения показателей липидов и их динамика в группах наблюдения представлены в таблице 3. Снижение уровня общего ХС в группе пациентов, получавших симвастатин 80 мг в сутки, на 28-й неделе лечения составило 40,5 %; через 52, 64 и 72 недели исследования — 37,6 %, 42,2 % и 36,1 % соответственно. Эти изменения были статистически достоверными. При лечении симвастатином 80 мг в сутки было достигнуто достоверное снижение уровня Тг на 28,8–35,0 %. К 28-й неделе лечения снижение уровня

Рисунок 1. Изменение средних уровней холестерина липопротеинов низкой плотности в группах А и Б в течение 76 недель



ХС-ЛНП от исходных значений было достоверным и составило 45,9 %, к концу исследования — 42,0 %. На фоне лечения симвастатином 80 мг/сут. уровень ХС-ЛВП достоверно повысился только к концу исследования +14,7 % ($p < 0,005$). Средний процент снижения уровня общего ХС в группе А за весь период исследования (76 недель) составил 39,0 %, ХС-ЛНП — 44,5 %, Тг — 30,3 %. Средний процент повышения уровня ХС-ЛНП в исследовании составил 10,2 %.

У пациентов группы Б, получавших постоянную дозу симвастатина 20 мг/сут., к 28-й неделе исследования было достигнуто достоверное снижение уровня общего ХС на 22,6–30 %, Тг — на 18–33 % (табл. 4, рис. 1). Снижение уровня ХС-ЛНП было также высоко достоверным и составило 28,8–39,2 %. Средний процент снижения уровня ХС-ЛНП в контрольной группе составил 32,7 %.

Безопасность и переносимость симвастатина 20 и 80 мг/сут.

Лечение симвастатином в дозах 20 и 80 мг в сутки переносилось хорошо. В течение 76 недель исследования не было зарегистрировано ни одного случая миопатий, значительного повышения активности КК и трансаминаз печени. У двух пациентов из группы А (симвастатин 80 мг/сут.) были зарегистрированы побочные явления, не связанные с приемом препарата (у пациента А.Л. — головные боли и головокружения, у пациента Т.Н. — боли в суставах и парестезии). У трех пациентов (у двоих из группы А и у одного из группы Б) в течение 76 недель наблюдения были зарегистрированы серьезные побочные явления. Два из них не были связаны с приемом симвастатина: гипертонический криз с госпитализацией (1 пациент, группа А) и нестабильная стенокардия с госпитализацией (1 пациент, группа Б). Прием препарата во всех этих случаях был продолжен. У одного больного из группы А на фоне приема симвастатина 80 мг/сут. после алкогольного эксцесса на 28-й неделе приема препара-

та зарегистрировано повышение активности АЛТ до 102 Е/л, АСТ- до 83 Е/л, КК- до 203 Е/л. При снижении дозы симвастатина до 40 мг/сут. через 7 дней активность АЛТ снизилась до 57 Е/л, АСТ- до 57 Е/л, КК- до 87 Е/л. Через 2 недели доза симвастатина снова была повышена до 80 мг в сутки, этот больной закончил исследование без побочных эффектов.

Средние значения активности АСТ, АЛТ, КК, креатинина и фибриногена представлены в таблице 5–6. Исходная активность АСТ и АЛТ в группах А и Б была 22,8 и 19,3 Е/л для АСТ и 22,05 и 16,08 Е/л для АЛТ соответственно. К 76 неделе наблюдения отмечалось недостоверное повышение активности АЛТ в группе А с 19,3 до 21,6 Е/л. Также в этой группе было зарегистрировано недостоверное повышение среднего уровня креатинина с 77,4 ммоль/л до 84,2 ммоль/л. В группе А и Б было отмечено недостоверное повышение среднего уровня КК к 76 неделе лечения по сравнению с исходными значениями. В группе А на дозе симвастатина 80 мг/сут. было зарегистрировано 4 случая бессимптомного повышения активности КК (максимально до 288 Е/л), отмены и изменения дозы препарата не производилось.

Обсуждение

Гетерозиготная форма СГХС является серьезной социальной и медицинской проблемой. Во всем мире насчитывается более 10 миллионов таких пациентов, 85 % мужчин и 50 % женщин с СГХС страдают ИБС в возрасте до 65 лет. Частота встречаемости этой патологии в большинстве стран мира составляет 1:500 для гетерозиготной формы и 1:1000000 для гомозиготной формы. Гомозиготная форма СГХС характеризуется очень высоким уровнем общего холестерина в плазме крови (более 15–20 ммоль/л) и развитием атеросклероза на II–III декаде жизни. К сожалению, даже в высокоразвитых странах, менее 10 % таких больных поставлен диагноз СГХС и только 25 % из них получают лечение

Таблица 5

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППЕ А (N = 20, СИМВАСТАТИН 80 МГ/СУТ.), М (SD)

Показатель	Исходно	28 нед.	52 нед.	64 нед.	76 нед.
АСТ, Е/л	22,8 (3,91)	16,7 (3,9)	18,0 (4,9)	19,06 (6,4)	18,3 (4,8)
АЛТ, Е/л	19,3 (3,67)	23,3 (9,2)	22,3 (5,9)	20,8 (10,1)	21,6 (10,7)
КК, Е/л	68,2 (27,2)	69,6 (25,4)	70,6 (15,0)	66,5 (30,8)	67,0 (9,8)
Креатинин, ммоль/л	77,4 (18,0)	78,6 (15,0)	86,6 (18,1)	-	84,2 (14,8)
Фибриноген, г/дл	3,53 (1,55)	3,79 (1,62)	3,57 (0,64)	-	3,37 (0,66)*

Примечание: АСТ — аспартат-аминотрансфераза; АЛТ — аланин-аминотрансфераза; КК — креатинфосфокиназа; * — снижение уровня фибриногена на 4,5 % (76 нед vs исх., $p = 0,051$).

Таблица 6

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППЕ Б (N = 20, СИМВАСТАТИН 20 МГ/СУТ.), М (SD).

Показатель	Исходно	28 нед.	52 нед.	64 нед.	76 нед.
АСТ, Е/л	22,05 (6,9)	17,6 (3,05)	16,0 (4,5)	19,4 (6,72)	17,5 (5,07)
АЛТ, Е/л	16,08 (6,1)	18,1 (6,88)	15,0 (6,2)	17,3 (7,2)	16,4 (8,3)
КК, Е/л	71,8 (13,1)	74,0 (19,9)	61,0 (22,32)	73 (29,04)	78,2 (30,91)
Креатинин, ммоль/л	74,9 (14,5)	74,9 (14,5)	84,5 (12,3)	-	81,2 (10,0)
Фибриноген, г/дл	3,47 (1,2)	3,73 (1,2)	3,51 (0,8)	-	3,15 (0,67)

Примечание: АСТ — аспартат-аминотрансфераза; АЛТ — аланин-аминотрансфераза; КК — креатинфосфокиназа.

гиполипидемическими препаратами [14–15, 30]. По данным международной программы MedPed 1999 г., в Российской Федерации насчитывается более 300 000 пациентов с СГХС.

При первичной профилактике атеросклероза у больных с СГХС надо начинать лечение статинами максимально рано, чтобы молодые пациенты с СГХС «вступали в жизнь с чистыми сосудами» (L. Ose, 2007). Основная задача для вторичной профилактики ИБС у больных с СГХС — максимальное снижение уровня ХС–ЛНП плазмы крови и поддержание низких значений липидов в течение всей жизни [12]. Согласно международным рекомендациям по ведению больных с СГХС, целевой уровень ХС–ЛНП у таких пациентов должен быть не более 2,6 ммоль/л [2]. На практике целевых уровней ХС–ЛНП у таких больных добиться практически невозможно, тем не менее необходимо снижать уровень ХС–ЛНП не менее 40–60 % от исходных значений, как для больных очень высокого риска [42]. В мировой и отечественной научной литературе достаточно данных о результатах контролируемых исследований гиполипидемических препаратов у больных с СГХС [18–20, 21–23, 25–29, 33, 35].

Средняя продолжительность наблюдения в этих работах составила 2 года, количество исследуемых пациентов, за исключением исследования ASAP [18], было небольшим (18–72 человека). В большинстве этих работ в качестве контроля эффективности лечения была использована повторная ангиография коронарных сосудов. Средний процент снижения уровня ХС–ЛНП в группах активной терапии колебался от -34 % (в исследовании LACSMART) до -62 % (LAARS); во всех исследованиях это сопровождалось стабилизацией или регрессией коронарного атеросклероза в 40–92 % случаев. В некоторых работах в качестве метода «агрессивного» снижения липидов использовали аферез липопротеинов низкой плотности (ЛНП-аферез) [24, 26, 34]. По результатам этих исследований было установлено, что степень снижения уровня ХС–ЛНП у больных СГХС прямо коррелирует как с улучшением «коронарной анатомии» (процент изменения среднего диаметра стеноза), так и с лучшим прогнозом в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то, что эффективность и переносимость высоких доз симvastатина хорошо изучена в клинических исследованиях, к настоящему времени практически нет данных о влиянии разных доз этого препарата на эластичность, жесткость сосудистой стенки и морфологию атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В исследовании похожего дизайна (ASAP) первичной конечной точкой была избрана динамика толщины комплекса интима-медиа на фоне агрессивного лечения аторvastатином 80 мг в сутки [18]. В этом исследовании на фоне агрессивного лечения было получено замедление прогрессирования атеросклероза в сонных артериях у больных с СГХС по сравнению со стандартной терапией симvastатином 40 мг в сутки. К настоящему времени в ФГУ РКНПК накоплен большой опыт лечения высокими дозами статинов больных с наследственной гиперлипидемией. Ранее мы сообщали о

хорошей эффективности и переносимости симvastатин и аторvastатина в дозе 80 мг/сут. и о хорошем эффекте аторvastатина в дозе 20 мг/сут. на функцию эндотелия при лечении больных с наследственной гиперхолестеринемией [27–29]. Международный опыт клинического применения Зокора 80 мг/сут. у больных с несемейной гиперхолестеринемией обобщен во многих клинических исследованиях [31–33, 35]. В них приведены результаты по эффективности и безопасности этого статина в 9 клинических исследованиях (n = 2819) с максимальной продолжительностью 48 недель. Средний процент снижения уровня ХС–ЛНП у больных, получавших симvastатин 80 мг/сут., составил 47 % (24 недели) и 46 % (48 недель). В исследовании ESCAPE средний процент снижения уровня ХС–ЛНП был схожим с международными данными, составив 44,5 %. Лечение больных с СГХС монотерапией Зокором 80 мг в сутки проводилось только в одном исследовании — EXPRESS FH (Голландия) [33, 35]. В нем участвовало 508 пациентов с СГХС из 37 липидных клиник, которые получали лечение симvastатином 80 мг в сутки не менее 2 лет. Снижение уровня ХС–ЛНП у этих пациентов составило 48 %, триглицеридов — 26,1 %, общего ХС — 40,3 %, уровень ХС–ЛВП достоверно увеличился на 10 %. В нашем исследовании были получены сопоставимые результаты по среднему снижению липидов за 76 недель терапии симvastатином 80 мг/сут. (Δ % ХС–ЛНП -44,5 %, общего ХС -39 %, Тг -30,3 % и ХС–ЛВП +10,2 %). Гиполипидемическая эффективность симvastатина 80 мг в сутки у больных с СГХС зависит от многих факторов, в частности, от степени базального синтеза ХС в печени, индивидуальной активности фермента ГМГ-Ко-А редуктазы, степени абсорбции пищевого ХС и исходного уровня ХС–ЛНП [34]. К примеру, в исследовании EXPRESS FH снижение уровня ХС–ЛНП колебалось в пределах 45,5–50,1 %.

Переносимость длительного лечения симvastатином 80 мг/сут. у больных с несемейной гиперхолестеринемией, по данным, приведенным L. Ose et al. (2000) и M. Davidson et al. (2000), была хорошей. В частности, повышение активности АСТ и АЛТ более трех ВПН при лечении симvastатином 80 мг/сут. составило в среднем 1,4 %; клинически значимые явления миопатий наблюдались у 0,5 % больных [31–32]. В клинических исследованиях, проводимых в США, Новой Зеландии, Канаде, Южной Африке и Норвегии (более 15000 пациентов) при лечении Зокором 40–80 мг в сутки, самыми частыми побочными эффектами были: абдоминальные боли — 3,2 %, запор — 2 %, повышение активности АСТ, АЛТ более трех ВПН — 1 % и повышение активности КК более 10 ВПН — менее 5 % (MSD, Data on file, 1998). В исследовании EXPRESS FH лечение больных с СГХС симvastатином в дозе 80 мг в сутки переносилось также хорошо. Частота побочных реакций, связанных с приемом симvastатина, составила 4,3 %. Семь больных (1,4 %) в исследовании EXPRESS FH прекратили прием препарата из-за миалгии, трое пациентов прекратили лечение из-за повышения активности КК более 10 ВПН, трое (0,6 %) — из-за повышения активности АЛТ более трех ВПН. В нашей работе наблюдалось снижение Т

в группе симвастатина 80 мг/сут. на 30 % и повышение уровня ХС-ЛВП на 14 %. Влияние статинов на уровни Тг у больных с СГХС зависит от их исходных значений [36]. Вопрос о влиянии статинов и симвастатина, в частности, на уровень ХС-ЛВП более сложен. Существует точка зрения, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС-ЛНП (например, флувастатин), оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС-ЛВП [37]. Ингибирование биосинтеза холестерина статинами может активировать (up regulation) сквенджер-рецептор SR-BI, что в свою очередь приводит к повышению селективного захвата ХС-ЛВП в печени и к снижению уровня этого липопротеина в плазме крови [38–39].

В рандомизированных исследованиях **MIRACLE**, **PROVE-IT**, **REVERSAL** получены убедительные данные о хорошей переносимости и эффективности аторвастатина 80 мг в сутки у больных с несемейной гиперлипидемией. В последние годы с появлением розувастатина, эзетимиба и Инеджи появилась возможность снижения уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50 % от исходных значений, что позволяет чаще достигать целевых уровней ХС-ЛНП у большего количества больных ИБС и лиц очень высокого риска ее осложнений. Вместе с тем симвастатин (Зокор) на сегодня является наиболее изученным статином для лечения многих категорий пациентов, применяющимся в течение более 20 лет. В Исследовании Защиты Сердца были получены убедительные результаты по снижению общей и сердечно-сосудистой смертности при лечении Зокором 40 мг в сутки как в первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза у более чем 20 000 разных категорий больных [40–41]. Эти результаты послужили основанием для пересмотра официальных рекомендаций по контролю ХС у разных популяций больных [42].

Таким образом, по результатам исследования **ESCAPE**, получены данные о хорошей гиполлипидемической эффективности и переносимости Зокора в дозах 20 и 80 мг у больных с СГХС в течение 1,5 года наблюдения. Терапия высокими дозами симвастатина позволила снизить уровень ХС-ЛНП на 44 % от исходного уровня. Агрессивное снижение уровня ХС-ЛНП с помощью симвастатина 80 мг/сут. у больных с СГХС и ИБС, наряду с адекватным контролем других факторов риска, позволяет создать предпосылки для остановки прогрессии или обратного развития коронарного атеросклероза у этой категории больных.

Литература

1. 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. — Vol. 344, № 8934. — P. 1383–1389.
2. Shepherd J., Cobbe S.M., Isles C.G. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, № 20. — P. 1301–1307.
3. Sacks F.N., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 14. — P. 1001–1009.
4. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with Pravastatin in ischemic disease

(LIPID) Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 19. — P. 1349–1357.

5. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279, № 20. — P. 1615–1622.

6. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9346. — P. 1623–1630.

7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to Pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2898–3007.

8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9326. — P. 7–22.

9. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. Design and baseline characteristics of the incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering study // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94, № 6. — P. 720–724.

10. 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. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.

11. Kotseva K., Wood D., de Backer G. et al. Cardiovascular prevention guidelines in a daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9667. — P. 929–940.

12. Ganse E.V., Laforest L., Alemao E. et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the return on expenditure achieved for lipid therapy (REALITY) study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, № 9. — P. 1389–1399.

13. Nitiyanant W., Sritara P., Deerochanawong C et al. Lipid treatment assessment project II in Thailand (LTAP-II Thailand) // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2008. — Vol. 91, № 6. — P. 836–845.

14. WHO. Human genetic program. Familial hypercholesterolaemia, report of a WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/98.7 — Paris, October 1997.

15. Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolaemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 173, № 1. — P. 55–68.

16. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors // *J. Lipid Res.* — 1992. — Vol. 33, № 11. — P. 1569–1582.

17. Simons L.A., Sullivan D., Simons J., Celermajer D.S. Effect of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. — 1998. — Vol. 137, № 1. — P. 197–203.

18. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357, № 9256. — P. 574–581.

19. Kastelein J., Akdim F., Stroes E. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 14. — P. 1431–1443.

20. Sussekov A.V., Kulev B., Zubareva M.Yu. et al. Effect of Simvastatin 20 and 80 mg/day on endothelial function and structure in CHD patients with familial hypercholesterolaemia. Final results of ESCAPE Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, № 18. (Suppl.). — P. II–318.

21. Kane J.P., Malloy M.J., Ports T.A. et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolaemia with combined drug regimens // *JAMA*. — 1990. — Vol. 264, № 23. — P. 3007–3012.

22. Tatami R., Inoue N., Itoh H. et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering therapy in patients with familial hypercholesterolaemia: a multicentre study. The LARS Investigators // *Atherosclerosis*. — 1992. — Vol. 95, № 1. — P. 1–13.

23. Thompson G.R., Maher V.M., Matthews S. et al. Familial hypercholesterolemia regression study: a randomized trial of low-density lipoprotein apheresis // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345, № 8953. — P. 811–816.