

Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена

А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень, Т.А. Рожкова, О.А.Погорелова, Т.В. Балахонова, В.П. Масенко, В.В.Кухарчук

Российский научно-производственный комплекс Росздрова. Москва, Россия

Randomized «FARVATER» study. Atorvastatin (10 and 20 mg/d) in treating patients with coronary heart disease and dyslipidemia: effects on lipids, C-reactive protein and fibrinogen levels.

A.V. Susekov, M.Yu. Zubareva, M.I. Tripoten', T.A. Rozhkova, O.A. Pogorelova, T.V. Balakhonova, V.P. Masenko, V.V. Kukharchuk.

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. на содержание липидов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и первичной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. 50 больных ИБС и ГЛП были рандомизированы на постоянный, без титрации дозы, прием аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на период 24 недели. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения (симптомы ± повышение печеночных ферментов) и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

Результаты. Через 24 недели в группе пациентов, лечившихся аторвастатином 10 мг/сут., было достигнуто достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 25,4%, 21,7%, 34,9%, соответственно. Через 24 недели в группе, получавшей аторвастатин 20 мг/сут., снижение содержания ОХС, ТГ и ХС ЛНП было достоверным и составило 27%, 15,2% и 43,9% соответственно. Достоверных различий по средним уровням ХС ЛНП между группами получено не было. В ходе исследования достоверных изменений концентрации СРБ и фибриногена не отмечено. За 24 недели исследования были зарегистрированы 7 побочных явлений, из которых только 2 (4%) были связаны с приемом препарата.

Заключение. Аторвастатин в дозе 10-20 мг/сут. при лечении больных ИБС и ГЛП снижает уровень ХС ЛНП на 35-44% и хорошо переносится больными. Эта терапия не оказала достоверного влияния на содержание СРБ и фибриногена.

Ключевые слова: аторвастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности, С-реактивный белок, дисфункция эндотелия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To compare effects of atorvastatin in the doses of 10 and 20 mg/d on lipid profile, C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen levels, as well as vascular wall structure and function in patients with coronary heart disease (CHD) and primary hyperlipidemia (PHL).

Material and methods. Fifty CHD and PHL patients were randomized to 10 or 20 mg/d atorvastatin doses (no titration), for 24-week period. Atorvastatin effects on lipids, treatment tolerability (symptoms ± increased hepatic enzymes), as well as on endothelial function, vessel elasticity and stiffness, were examined.

Results. After 24 weeks of 10 mg/d atorvastatin treatment, levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) significantly decreased – by 25,4%, 21,7%, 34,9%, respectively. In

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 414-66-68
e-mail: asus99@mail.ru

20 mg/d group, these figures were 27%, 15,2%, and 43,9%, respectively. No significant inter-group difference in LDL-CH levels was registered. No substantial CRP and fibrinogen level reduction was observed. During 24 weeks, 7 adverse events were registered, only 2 (4%) being related to atorvastatin therapy.

Conclusion. In patients with CHD and PHL, atorvastatin (10-20 mg/d) decreased LDL-CH levels by 35-44%, and was well-tolerated. The therapy did not affect hsCRP and fibrinogen levels.

Key words: Atorvastatin, low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, endothelial dysfunction, dyslipidemia, coronary heart disease

Введение

Атеросклероз и его основные сосудистые осложнения — инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и гангрена нижних конечностей, являются основной причиной инвалидизации и смертности в большинстве развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию (РФ) [1-3]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) широко используются в повседневной клинической практике для первичной и вторичной профилактики атеросклероза, благодаря убедительной доказательной базе по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Аторвастатин — синтетический статин III поколения, хорошо изучен в контролируемых клинических исследованиях у больных с острым коронарным синдромом (ОКС): MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), PROVE-IT (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy), TIMI-22 (Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [4,5], у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: CARDS (Collaborative atorvastatin Diabetes study) [6], артериальной гипертензией (АГ): ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) [7], больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и после ИМ: TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in End points Through Aggressive Lipid Lowering) [8,9], а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза REVERSAL (REVERSAL of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) [10]. Положительные клинические эффекты аторвастатина связаны как с его выраженным снижением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 30-50%, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, включая уменьшение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Согласно результатам международных, наблюдательных исследований, больные ИБС принимают статины в основном в начальных

дозах, и только у 16-18% пациентов дозы статинов титруются [11-13]. Согласно результатам Московского Исследования по Статинам, в повседневной клинической практике г. Москвы начальные дозы статинов принимают 86-97% больных [14]. В исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АтоРВАстатина на сосудистую стенку и СРБ) была предпринята попытка «спроецировать» этот режим приема статинов на реальную клиническую практику и изучить эффект постоянного, без титрации дозы, приема аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (Аторис®, КРКА, Словения) на липидные параметры, маркеры воспаления и на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки.

По данным многоцентровых, клинических исследований положительный эффект статинов в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности может быть получен не ранее чем через 3-5 лет с момента начала лечения. Вместе с тем, в повседневной клинической практике врач, как правило, использует суррогатные лабораторные и клинические маркеры: уровень ХС, количество принимаемых антиангинальных препаратов и т.д., которые позволяют оценить эффективность лечения в более короткие сроки. В этой связи возрастает роль так называемых валидированных суррогатных конечных точек, включая содержание СРБ, фибриногена, а также структурно-функциональные показатели сосудистой стенки — функция эндотелия, толщина комплекса «интима-медия» и др. Важным преимуществом сосудистых методов исследования является возможность неинвазивного обследования пациентов в амбулаторных условиях, а также мониторинга сосудистых параметров при лечении гиполипидемическими препаратами.

Вторичные задачи исследования включали оценку безопасности, переносимости терапии аторвастатином, а также влияния такого лечения на уровни фибриногена и высокоспецифичного СРБ (вч-СРБ). Из показателей, ха-

рактизирующих состояние сосудистой стенки, изучали влияние лечения аторвастатином на эндотелий-зависимую вазодилатацию, податливость, эластичность и жесткость сосудистой стенки.

В этой работе представлены дизайн исследования, исходная характеристика больных, результаты по гипوليцидемической эффективности и переносимости Аториса®, по влиянию этого статина на содержание СРБ и фибриногена. В последующих публикациях планируется представить результаты исследования по влиянию Аториса® на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки.

Материал и методы

Дизайн и основные гипотезы исследования

По дизайну ФАРВАТЕР (таблица 1) — открытое, проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование, которое было проведено по инициативе исследователя (investigator-initiated). Дизайн и протокол исследования были утверждены на заседании этического комитета РКНПК МЗ РФ. В исследование были включены пациенты, ранее принимавшие участие в Московском Исследовании по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS) [14]. Популяция больных MSS — это пациенты с документированной ИБС и гиперлипидемией (ГЛП), которые наблюдаются повседневно в поликлиниках г. Москвы.

Критерии включения в исследование ФАРВАТЕР были сформулированы на основании исходных данных больных ИБС и дислипидемией (ДЛП), участвовавших в исследовании MSS, в частности средних уровней липидов у пациентов, не получавших лечение статинами. Согласно критериям включения, в исследовании ФАРВАТЕР участвовали мужчины и женщины 35-70 лет с уровнем общего ХС (ОХС) на фоне низкохолестериновой диеты не $\leq 7,5$ ммоль/л, с активностью аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) на скрининговом визите не $> 20\%$ от верхнего предела нормы (ВПН)

и давшие устное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали больных с семейной гиперхолестеринемией (ГХС), пациентов с исходным уровнем триглицеридов (ТГ) $\geq 4,5$ ммоль/л, курящих > 5 сигарет в сутки, больных с вторичными ДЛП, обусловленными активными болезнями печени, почек, поджелудочной железы. В исследовании ФАРВАТЕР также не участвовали больные, перенесшие нестабильную стенокардию (НС), ИМ, инсульт или операции реваскуляризации миокарда ранее 3 месяцев до визита рандомизации.

Гипотезы, которые проверялись в рамках исследования ФАРВАТЕР, следующие:

- лечение аторвастатином в дозе 20 мг/сут. приводит к достоверно большему снижению уровня ХС ЛНП и более низкому среднему уровню ХС ЛНП через 12 и 24 недели лечения, чем лечение аторвастатином в начальной дозе 10 мг/сут. ;
- лечение аторвастатином в дозе 10 мг/сут. уменьшает уровни ХС ЛНП не менее чем на 30%, в дозе 20 мг/сут. — не менее чем на 40% от исходных значений;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. приводит к достоверному снижению уровня ТГ и повышению концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП);
- лечение аторвастатином 10-20 мг/сут. в течение 24 недель хорошо переносится больными;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. снижает содержание СРБ и не влияет на уровень фибриногена;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. улучшает функцию эндотелия и другие структурно-функциональные показатели сосудистой стенки — податливость, растяжимость и жесткость через 12 и 24 недели лечения.

Пациенты

В скрининге приняли участие 84 пациента, в исследование были включены 50 больных, 23 мужчины и 27 женщин, которые с помощью компьютерной программы «RANCODE» были рандомизированы на прием аторвастатина 10 или 20 мг/сут. Клинико-биохимическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Средний возраст больных — $60,8 \pm 7,8$ лет. У всех пациен-

Таблица 1

Дизайн исследования					
Недели	- 4	0-1	+6	+12	+24
Визиты в клинику	1	2 (рандомизация)	3	4	5
Липиды	+	+	+	+	+
Переносимость	+	+	+	+	+
Биохимия	+	+	+	+	+
СРБ		+		+	+
Фибриноген		+		+	+
Функция эндотелия		+	+		
Податливость артерий		+			+
Эластичность артерий		+			+
Жесткость артерий		+			+

Таблица 2

Исходные данные липидов и параметров клинической химии (n=50)

	M (SD)
Средний возраст	60,8 (7,8)
ОХС, ммоль/л	6,22 (0,63)
ТГ, ммоль/л	1,86* (0,99;2,96)
ХС ЛНП, ммоль/л	4,15 (0,51)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,24* (0,27)
АСТ, Е/л	18* (15;23)
АЛТ, Е/л	14* (12;19)
КФК, Е/л	71* (43;86)
СРБ, г/дл	1,46* (0,6;3,14)
Фибриноген, г/л	2,93(0,66)

Примечание: * медиана (интерквартильный интервал).

тов была документированная ИБС. 22 пациента (44%) перенесли ИМ в прошлом, 1 пациент — операцию аортокоронарного шунтирования, артериальная гипертензия была у большинства (n=45, 90%) больных; 4 пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, у 3 были различные нарушения ритма сердца. Исходные показатели липидов у этих больных были достаточно высокими — средний уровень ОХС — 6,22 ммоль/л, концентрация ХС ЛНП — 4,15 ммоль/л, исходные показатели активности АСТ, АЛТ и креатинфосфокиназы (КФК) — в норме.

Методы исследования

Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии РКНПК Росздрава (руководитель — профессор В.Н.Титов). Заборы крови для лабораторных анализов делались из локтевой вены в интервале между 9 и 10 часами утра натощак. Уровни ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Содержание ХС ЛВП в супернатанте оценивали после преципитации других классов липопротеинов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния. Концентрацию ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W 1972. Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровни вч-СРБ и фибриногена определяли иммуноферментами

методами на анализаторе Prospec BN II с использованием реактивов фирмы Dade-Behring [15,16].

Статистическую обработку количественных переменных в группах проводили используя дисперсионный анализ методом Friedman ANOVA, для парных критериев — методом Student и Wilcoxon matched pairs test. При сравнении двух групп применяли двусторонний тест Student или критерий Mann-Whitney. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие.

Результаты

Гиполипидемическая эффективность Аториса® 10 и 20 мг/сут.

Были рандомизированы 50 пациентов, закончили исследование — 46 больных. В окончательный статистический анализ по гиполипидемической эффективности препарата включены 39 больных.

В таблице 3 представлены результаты гиполипидемической эффективности аторвастатина спустя 6 недель после начала лечения. В обеих группах (аторвастатин 10 и 20 мг/сут.) уровень

Таблица 3

Кратковременная эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (6 недель)

Показатели	Аторвастатин 10 мг (n=20) 6 недель	Δ % исх- 6 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 6 недель	Δ % исх- 6 нед
ОХС, ммоль/л	4,56 (0,83)	-24,5%***	4,53 (0,68)	-29,1%***
ТГ, ммоль/л #	1,17(0,89-2,19)	-18,4%**	1,66 (0,34;2,0)	-28,2%**
ХС ЛНП, ммоль/л	2,69 (0,86)	-34,9%**	2,47 (0,61)	-40,9%**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33 (0,29)	+6,4% нд	1,32 (0,27)	+8,0% нд
АСТ, Е/л #	16 (15;21)	Нд	19 (16;22)	Нд
АЛТ, Е/л #	13 (9;19)	Нд	15 (10;19)	Нд
КФК, Е/л #	48 (38;67)	Нд	51 (45;67)	Нд

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; # медиана (интерквартильный интервал); Нд — недостаточно; Δ — изменение показателя (%).

ОХС снизился <5 ммоль/л, ХС ЛНП — почти до целевого [5]. Относительное снижение содержания ХС ЛНП за 6 недель лечения составило — 34,9% (10 мг/сут.) и 40,9% (20 мг/сут.). Уменьшение концентрации ТГ за этот период лечения было достоверным и составило — 18,4% (10 мг/сут.) и — 28,2% (20 мг/сут.).

К 12 неделе лечения хороший гиполипидемический эффект аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. сохранился — -35,2% и -38,2% соответственно (таблица 4); снижение ТГ было также достоверным — -14% и -17% в группах, принимавших аторвастатин 10 мг и 20 мг/сут., соответственно. Через 24 недели лечения аторвастатином 10 мг/сут., средний процент снижения уровня ХС ЛНП составил $> 30\%$; в группе больных, получавших Аторис® 20 мг/сут., произошло усиление эффекта — $\Delta\%$ ХС ЛНП -43,9%. Ни на одном визите достоверное различие между группами больных, лечившихся аторвастатином 10 и 20 мг/сут., по средним уровням ХС ЛНП, не было получено. К 24 неделе исследования относительный % уменьше-

ния содержания ХС ЛНП у лиц, получавших 10 и 20 мг/сут. аторвастатина, различался на 8%, что может косвенно свидетельствовать о хорошем дозозависимом гиполипидемическом эффекте препарата (таблица 5, рисунок 1). В ходе этого исследования было получено достоверное снижение уровня ТГ на 18-21% (10 мг/сут.) и на 15-28% (20 мг/сут.). В работе оценивали эффект лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень ХС ЛВП. В группе больных, использовавших 20 мг/сут. препарата, к 12 неделе отмечено достоверное увеличение ХС ЛВП на 20%, однако достоверные изменения в содержании ХС ЛВП к 24 неделе исследования не были получены.

В таблице 6 представлены результаты лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на содержание фибриногена. Средний исходный уровень фибриногена в обеих группах был нормальным, через 12 недель лечения наблюдалась тенденция к его понижению. К 24 неделе было отмечено недостоверное повышение уровня фибриногена на 26,5% и 11,7% соответственно. Таблица 7 отражает результаты исследования

Таблица 4

Эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (12 нед)

	Аторвастатин 10 мг (n=20) 12 недель	$\Delta\%$ исх- 12 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 12 недель	$\Delta\%$ исх- 12 нед
ОХС, ммоль/л	4,58 (1,05)	-24,5%***	4,86 (0,84)	-24,2%***
ТГ, ммоль/л #	1,18(0,81;1,59)	-14,9%**	1,53 (1,19;1,86)	-17,7 %*
ХС ЛНП, ммоль/л	2,70 (0,86)	-35,2%**	2,65 (0,64)	-38,2%**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,35 (0,28)	+10,4%нд	1,46 (0,18)	+20,6 %*
АСТ, Е/л #	13 (12;16)	Нд	20 (16;23)	Нд
АЛТ, Е/л #	13 (12;16)	Нд	14 (11;20)	Нд
КФК, Е/л #	55 (39;70)	нд	53 (45;72)	Нд

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ /; # медиана (интерквартильный интервал); Δ — изменение показателя (%).

Таблица 5

Долговременная эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (24 нед)

	Аторвастатин 10 мг (n=20) 24 нед	$\Delta\%$ исх- 24 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 24 нед	$\Delta\%$ исх- 24 нед
ОХС, ммоль/л	4,49 (0,69)	-25,4%***	4,67 (0,76)	-27 %***
ТГ, ммоль/л #	1,01 (0,77;1,25)	-21,7%**	1,75 (1,0;2,0)	-15,2%*
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,67 (0,77)	-34,9%**	2,55 (0,72)	-43,9%**
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,34 (0,28)	+11,4%нд	1,36(0,22)	+11,8 нд
АСТ, Е/л #	21 (18;23)	нд	24 (20;28)	нд
АЛТ, Е/л #	17 (14;25)	нд	22 (20;45)	нд
КФК, е/л #	55 (41;110)	нд	68 (49;93)	нд

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ /; # медиана (интерквартильный интервал); Δ — изменение показателя (%).

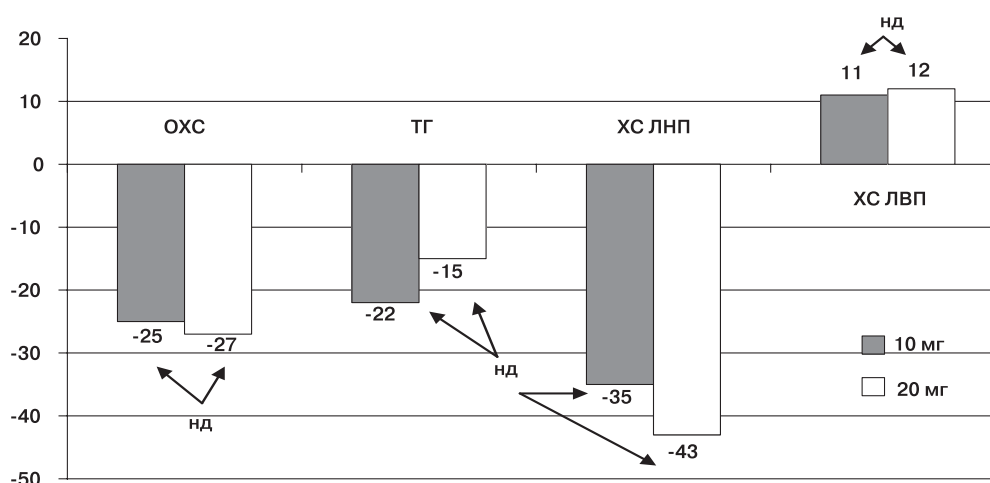


Рис. 1 Динамика липидов (Δ %, ммоль/л) у больных ИБС и ГЛП, принимавших аторвастатин 10 и 20 мг/сут. 24 недели (n=39).

по влиянию разных доз аторвастатина на СРБ. В обеих группах, принимавших разные дозы препарата, имело место снижение уровня СРБ на 15% и 20%, однако эти изменения статистически недостоверны.

В группе, лечившихся аторвастатином в дозе 10 мг/сут. через 24 недели лечения количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л составило 8 из 20 (40%), в то время как в группе аторвастатина 20 мг/сут. — 14 из 19 (74%) больных. Различия между группами через 24 недели были достоверны ($p < 0,05$).

Переносимость лечения аторвастатином

Лечение аторвастатином в течение 24 месяцев переносилось хорошо (таблица 8). Три

пациента прекратили прием препарата по немедицинским причинам. У одного больного препарат был отменен из-за бессимптомного повышения активности КФК. Ни в одном случае не был зарегистрирован рост активности АЛТ, АСТ > 3 ВПН и КФК > 10 ВПН. Серьезные и несерьезные побочные явления на фоне приема аторвастатина 10 и 20 мг/сут. перечислены в таблице 8. В исследовании зарегистрировано одно серьезное побочное явление, не связанное с приемом исследуемого препарата — госпитализация по поводу НС через 2 дня после окончания исследования. Одна пациентка, принимавшая 20 мг/сут. аторвастатина, была госпитализирована в плановом порядке по по-

Таблица 6

Влияние лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень фибриногена (г/л), (n=39)

Фибриноген	Аторвастатин 10 мг (n=19)	Δ %	Аторвастатин 20 мг (n=20)	Δ %
исх	2,89 (0,75)		2,96(0,56)	
12 нед	2,84 (0,62)	-5,78% нд	2,93(0,69)	-5,8 % нд
24 нед	3,38 (0,69)	+26,5 % нд	3,16 (0,48)	+11,7 %нд

Применение: Δ — изменение показателя (%).

Таблица 7

Влияние лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень СРБ (г/дл), (n=39)*

СРБ	Аторвастатин 10 мг (n=17)	Ме Δ %	Аторвастатин 20 мг (n=16)	Ме Δ %
исх	0,77 (0,39;2,40)		2,36 (0,99;3,26)	
12 нед	0,63 (0,46;1,80)	-5,6% нд	1,18 (0,81;2,71)	-7,0 % нд
24 нед	0,51 (0,39;0,91)	-15,0 % нд	1,29 (0,75;2,63)	-20,1 % нд

Примечание: *данные представлены в медианах (интерквартильный размах); Δ — изменение показателя (%).

Таблица 8

Переносимость терапии аторвастатином 10 и 20 мг/сут. (n=39)

Побочные явления 0-24 недели	Доза аторвастатина, Кол-во больных	Связь с приемом препарата
Госпитализация по поводу ОКС	10 мг, 1 чел	Нет
Госпитализация (киста печени)	20 мг, 1 чел	Нет
Головные боли	10 мг, 2 чел	Возможно
Травма (падение с высоты)	20 мг, 1 чел	Нет
Аллергия, кожный зуд	10 мг 1 чел	Да
Бессимптомное повышение активности КФК до 264 Е/л	20 мг 1 чел	Да
Всего	10 мг 4 чел 20 мг 3 чел	
Связанные с препаратом	10 мг 1 чел из 50 (2%) 20 мг 1 чел из 50 (2%)	

воду кисты печени. Головные боли, которые, возможно, были связаны с началом приема препарата, были зарегистрированы у 2 пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сут. Одна пациентка, получив травму при падении с высоты, от госпитализации отказалась и принимала лечение амбулаторно. В ходе исследования зарегистрировано 2 побочные реакции, определенно связанные с приемом аторвастатина. У одной пациентки, принимавшей 10 мг/сут. аторвастатина, появилась аллергическая реакция (кожный зуд), которая исчезла после отмены препарата; у второго больного (20 мг/сут.) через 12 недель приема было зарегистрировано бессимптомное повышение активности КФК до 264 Е/л; повышение составило < 2 ВПН, препарат был отменен по просьбе пациента.

Обсуждение

Эффективный контроль уровня липидов и липопротеидов как основного ФР ИБС является основной задачей вторичной профилактики осложнений атеросклероза. По результатам контролируемых исследований со статинами, степень снижения ХС ЛНП прямо пропорциональна уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно данным MSS [14], большинство больных ИБС с ГЛП, наблюдающихся в повседневной клинической практике в Москве, не получают лечение статинами, а из тех, кто лечится (30%), лишь треть достигает целевого уровня ХС ЛНП [10]. По результатам большого эпидемиологического исследования ОСКАР-2006 (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике), лишь 5,3% российских больных принимают статины [30].

ФАРВАТЕР – первое российское рандомизированное исследование с генерическим аторвастатином Аторис®, посвященное изучению липидных и некоторых плеiotропных эффектов этого препарата. Согласно исходной характеристике пациентов, включенных в исследование, средний уровень ХС ЛНП у них достаточно высокий и составил 4,15 ммоль/л; он был сопоставим со средней величиной у больных из MSS (n=1152) без гиполипидемической терапии (4,10 ммоль/л). Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными из опубликованных работ по гиполипидемической эффективности Аториса® и оригинального аторвастатина [5,8,10-16]. В 12-недельном исследовании INTERARS сравнивалась гиполипидемическая эффективность Аториса® с оригинальным аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. Относительный процент снижения на дозе Аториса® 10 мг/сут. в течение первых 6 недель терапии составил 35% и был сопоставим с эффектом оригинального аторвастатина (Липримар®, Pfizer, USA). В сравнительных и титрационных исследованиях CURVES («Кривые») [17], ACCESS (The Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) [18], ASSET (The Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial), [19] CHALLENGE («Вызов») [20] и NASDAC (New Atorvastatin Starting Doses: A Comparison) [21] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал ХС ЛНП на 35,7-38,0%, в дозе 20 мг/сут. – на 42-46%, что сопоставимо с результатами настоящего исследования. В крупных рандомизированных исследованиях с аторвастатином в дозе 10 мг/сут. (ASCOT, TNT, CARDS) средний процент снижения концентрации ХС ЛНП составил 33,9%, 35,0%

и 40% соответственно; что также согласуется с полученными результатами.

В исследовании ФАРВАТЕР в период 6, 12 и 24 недель не было достоверных различий между средними уровнями ХС ЛНП в группах больных, лечившихся аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. В 8-недельном исследовании аналогичного дизайна с оригинальным аторвастатином NASDAC [21] с участием 919 пациентов высокого риска и ИБС, к 8 недели терапии была получена достоверная разница по снижению уровня ХС ЛНП в дозах 10 и 20 мг/сут. — -35,7% и -42,2% соответственно.

В исследовании среднее снижение уровня ТГ составило 18-21%, что также хорошо коррелирует с данными зарубежных работ с оригинальным аторвастатином, в частности в исследовании CHALLENGE, при лечении 639 пациентов аторвастатином 10 мг/сут. среднее снижение ТГ составило 18%, в исследовании ASSET — 22%. Данные научной литературы об эффекте оригинального аторвастатина на содержание ХС ЛВП неоднозначны. Есть указания, что этот статин в дозе 80 мг/сут. может даже понизить концентрацию ХС ЛВП [21], хотя в многоцентровых работах с участием большого количества больных такие результаты не нашли подтверждения [5-8,10]. В сравнительном, считающемся «классическим» исследовании CURVES [17], назначение аторвастатина сопровождалось достоверным повышением уровня ХС ЛВП на 3-9%, что сопоставимо с результатами настоящего исследования. Повышение концентрации фибриногена > 4 г/л, согласно исследованиям «случай-контроль» и проспективным, позитивно коррелирует с частотой ССО [23-25]. Контролируемые клинические исследования с использованием статинов показали, что эти препараты практически не влияют на уровень фибриногена. Некоторые работы содержат указания, что статины могут понизить содержание фибриногена у пациентов с очень высоким его уровнем [25]. В исследовании [22] изучали влияние аторвастатина и симвастатина в дозе 80 мг/сут. у 26 больных с семейной ГЛП. В группе аторвастатина имело место достоверное повышение уровня фибриногена на 15%, в настоящем исследовании при лечении аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. достоверное изменение концентрации фибриногена отсутствовало. В целом, в рандомизированных клинических исследованиях и по

анализу большой базы данных в США (Stein E, персональные контакты, 2000) аторвастатин не влияет на уровень фибриногена.

СРБ — белок острой фазы, который образуется в печени; повышение его активности отражает интегральный ответ организма в целом на воспаление [10]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между воспалительным маркером СРБ и риском серьезных ССО у больных как с высоким риском осложнений атеросклероза, так и с документированной ИБС [26,27]. В популяции больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной стенокардией назначение аторвастатина в высоких дозах 80 мг/сут. сопровождается значительным снижением СРБ на 36-50% [4,5,10]. По мнению исследователей, этот плеiotропный эффект аторвастатина вносит существенный вклад в улучшение прогноза у тяжелых больных ИБС. В исследовании ФАРВАТЕР было получено недостоверное снижение уровня СРБ у больных, принимавших аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут. на 15-20%. Вероятно, что эффект аторвастатина на СРБ зависит от клинического состояния пациента (ОКС или стабильная ИБС), а также от используемой дозировки этого статина.

Лечение аторвастатином больные переносят хорошо, только один пациент прекратил прием аторвастатина по медицинским показаниям. За более чем 10 лет клинического использования получены убедительные данные по хорошей безопасности и переносимости аторвастатина 10-80 мг/сут. Согласно ретроспективному анализу большой базы данных (n=14236), у 7258 больных, лечившихся аторвастатином в дозе 10 мг/сут., процент отмены препарата из-за побочных явлений составил 2,4%, у 4798 больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут. — 1,8% [28]. Симптомы миалгии наблюдались лишь у 1,4% больных при дозе аторвастатина 10 мг и 1,5% — при 80 мг/сут.

Таким образом, в рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР были получены первые российские данные по хорошей гиполипидемической эффективности и переносимости Аториса® 10 и 20 мг/сут. у больных ИБС и ДЛП. Более широкое применение этого перспективного статина наряду с другими ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы позволит существенно улучшить качество лечения больных с атеросклерозом в РФ.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 4-8.
2. Харченко В.И., Кокорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. РКЖ 2005; 1(51): 5-15.
3. Демографический ежегодник населения России. Госкомстат 2003.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACLE) study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(13): 1711-8.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
6. Collhoun HM, Betteridge DJ, 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(9435): 685-96.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT-LLA): a Multicentre controlled lipid-lowering trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.
8. 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.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005; 294(19): 2437-45.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 3; 291(9): 1071-80.
11. Pearson TA, LaRosa I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med 2000; 160: 459-67.
12. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programm. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
13. Ganse EV, 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; 21(9): 1389-99.
14. Сусеков А В, Зубарева М.Ю., Деев А.Д и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце, 2006, в печати.
15. Roberts WL, Multon L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implication for clinical and epidemiological applications. Part II. Clin Chem 2001; 3(47): 418-25.
16. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. Издательство «Триада» 2006; 175 с.
17. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunnigake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81(5): 582-7.
18. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. Am J Med 2001; 111(3): 185-91.
19. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Card 2001; 87(5): 554-9.
20. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM. 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.
21. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG. 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.
22. Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Ther 1998; 3(2): 119-24.
23. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. International J Clin Prac 1999; 53(8): 609-11.
24. Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. Vasc Med 1997; 2: 115-25.
25. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study. Isr J Med Sci 1996; 32(6): 364-70.
26. Сусеков А.В. Эффект статинов на нелипидные маркеры ишемической болезни сердца: С-реактивный белок и фибриноген. Атмосфера-Кардиология 2003; 4: 21-4.
27. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
28. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
29. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003; 92(6): 670-6.
30. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 58-63

Поступила 15/05-2006