

Симвастатин: актуальная классика гиполипидемической терапии

Ю.А. Карпов

Атеросклероз и связанные с ним заболевания сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире. Одним из основных компонентов терапии атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) являются статины, обладающие доказанной эффективностью в отношении прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Классическим представителем группы статинов является симвастатин (Зокор), для которого впервые были получены неоспоримые доказательства влияния на частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Зокор оказывает выраженное гиполипидемическое действие, замедляет прогрессирование атеросклероза, улучшает прогноз ИБС даже у пациентов с исходно нормальными показателями липидного спектра. К несомненным преимуществам Зокора относятся его высокая эффективность, безопасность, доступность, оптимальное соотношение цена/качество. Всё это делает Зокор средством первого выбора в лечении атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, статины, гиперлипидемия, симвастатин, Зокор.

На сегодняшний день атеросклероз остается ведущей причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире. В.А. Franklin (2006) называет атеросклероз эпидемией XX и XXI столетий. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в странах Европы являются причиной более 4 млн. смертей в год, 47% всех летальных исходов обусловлено ССЗ [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в Европе ежегодно уносит 1,8 млн. жизней и служит причиной каждой 5-й смерти в популяции [1]. От инсульта умирает 1,1 млн. человек в год – каждая 7-я женщина и каждый 10-й мужчина [1]. Затраты на лечение ССЗ в Европе достигают 196 млрд. евро в год, причем 54% из них составляют прямые затраты на лечение, 24% связаны с потерей производительности труда и 22% – с неофициальными расходами. На лечение ИБС в странах Европы ежегодно расходуется 60 млрд. евро, на лечение инсульта – 38 млрд. евро [1]. В США 32,8% летальных исходов в популяции обусловлено ССЗ, а ежегодные расходы на лечение ССЗ к 2009 г. составили 297,7 млрд. долл. Это превышает затраты на лечение всех злокачественных и доброкачественных новообразований, вместе взятых [2].

В России смертность от ССЗ достигает 700 на 100 тыс. населения, что существенно превосходит аналогичные показатели в Европе и США [3]. Экономический ущерб, связанный с затратами на лечение ССЗ, в 2009 г. превысил 1,1 трлн. руб., это составляет 3% валового внутреннего продукта РФ [4]. Почти 80% данных расходов обусловлены косвенными затратами – потерями в экономике, связанными с преждевременной смертью мужчин трудоспособного возраста [4].

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Таким образом, атеросклероз и ССЗ в наши дни остаются одной из главнейших медико-социальных проблем, и приоритетной задачей терапии этих заболеваний должны являться мероприятия, направленные на снижение заболеваемости и смертности. Наряду с модификацией факторов риска атеросклероза (отказ от курения, борьба с ожирением, коррекция артериального давления и т.д.) терапия ССЗ требует обязательного применения лекарственных средств, улучшающих прогноз заболевания. Наибольшую доказательную базу среди них имеют статины, которые продемонстрировали свою эффективность во множестве крупных клинических исследований.

Механизм действия статинов заключается в конкурентном ингибиции фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы. Этот фермент превращает ацетилкоэнзим А в мевалоновую кислоту, т.е. катализирует первую реакцию биосинтеза холестерина (ХС) [5]. Снижение образования ХС влечет за собой увеличение числа рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в гепатоцитах, благодаря чему ускоряется элиминация ЛПНП из кровотока и их катаболизм в печени [6]. Под действием статинов уменьшается концентрация общего ХС (ОХС) и ЛПНП в плазме крови, повышается концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В итоге это выражается в регрессе атеросклеротических бляшек, стабилизации гипоэхогенных атеросклеротических бляшек, имеющих наиболее высокий риск разрыва и возникновения тромбоэмболии. Статины также повышают захват печенью предшественников ЛПНП – липопротеидов очень низкой плотности, что приводит к снижению уровня триглицеридов [7].

Кроме того, статины обладают так называемыми плейотропными эффектами, реализация которых не связана с основным механизмом действия [8]. Выраженность этих

эффектов не зависит от гиполипидемического действия статинов. К ним можно отнести:

1) улучшение вазодилатирующей функции эндотелия за счет повышения продукции оксида азота и снижения выработки эндотелина-1;

2) противовоспалительный эффект, связанный с уменьшением выработки провоспалительных цитокинов;

3) улучшение реологических свойств крови, обусловленное уменьшением агрегации тромбоцитов и активацией фибринолиза.

Сообщается также об антиоксидантном, антиаритмическом, антипролиферативном, иммуносупрессивном действии статинов [8, 9].

К числу самых известных и широко применяемых статинов относится симвастатин, несомненными преимуществами которого являются высокая эффективность, безопасность и доступность. Симвастатин – один из наиболее хорошо изученных статинов, он стал первым препаратом этой группы, для которого были получены доказательства влияния на частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Обширная доказательная база и фармакоэкономические преимущества симвастатина стали основанием для включения его в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.

Необходимо подчеркнуть, что во всех крупных исследованиях, приведенных ниже, изучался оригинальный препарат симвастатина – Зокор. Именно для него впервые были получены неоспоримые доказательства улучшения прогноза у пациентов с гиперлипидемией, которые, без увеличения, позволили совершить прорыв в терапии ССЗ. Вместе с тем о сравнимой эффективности генерических препаратов симвастатина следует говорить с осторожностью, поскольку на данный момент они изучены недостаточно и имеют значительно меньшую доказательную базу, чем Зокор.

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) впервые было продемонстрировано влияние Зокора на жесткие конечные точки у пациентов с ИБС [10]. В него было включено 4444 пациента со стенокардией и/или перенесенным инфарктом миокарда и умеренной гиперлипидемией (сывороточный ХС 5,8–8,0 ммоль/л). Пациентов рандомизировали в группы Зокора (n = 2221) и плацебо (n = 2223), Зокор назначали в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Если спустя 8 нед уровень ОХС не снижался до 5,2 ммоль/л и менее, дозу Зокора увеличивали до 40 мг 1 раз в сутки (увеличение дозы потребовалось у 37% пациентов). Первичная конечная точка исследования определялась как общая смертность, вторичная конечная точка включала в себя “большие” неблагоприятные события: коронарную смертность и нелетальные инфаркты миокарда. Средняя длительность наблюдения составила 5,4 года. За это время общая смертность в группе Зокора снизилась на 30% в сравнении с таковой в группе плацебо (p = 0,0003), коронарная смертность – на 42% (p < 0,00001), суммарная частота событий вторичной конечной точки – на 34% (p < 0,00001).

Количество пациентов, которым потребовалась хирургическая реваскуляризация миокарда, в группе Зокора было на 37% ниже, чем в группе плацебо (p < 0,00001). Снижение риска развития любого атеросклеротического события на фоне приема Зокора также оказалось существенным – на 26% в сравнении с показателем группы плацебо (p < 0,00001). Применение препарата позволило снизить уровень ХС ЛПНП на 38% (p < 0,001), ОХС – на 28% (p < 0,001), в то время как уровень ХС ЛПВП повысился на 8%. Таким образом, Зокор продемонстрировал как высокую гиполипидемическую эффективность, так и способность существенно улучшать прогноз ИБС.

Исследование HPS (Heart Protection Study), выполненное в Оксфордском университете (Великобритания), стало одним из самых крупных испытаний с применением статинов [11]. В этом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании приняло участие 20536 пациентов в возрасте 40–80 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Зокор назначали в дозе 40 мг/сут, длительность лечения составила 5 лет. Применение препарата позволило добиться статистически значимого и значительного снижения общей смертности в сравнении с показателем группы плацебо (на 12,9%, p < 0,0003), сосудистой смертности (на 7,6%, p < 0,0001), неблагоприятных сосудистых событий (на 19,8%, p < 0,0001). Зокор также способствовал значимому снижению частоты коронарной смертности (5,7 против 6,9% в группе плацебо, p = 0,0005), совокупной частоты коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда (8,7 против 11,8%, p < 0,0001), частоты летального или нелетального инсульта (4,3 против 5,7%, p < 0,0001). Пациентам группы Зокора реже требовалось выполнение реваскуляризации как по поводу ИБС, так и по поводу некоронарного атеросклероза (9,1 против 11,7%, p < 0,0001). Следует особо отметить тот факт, что на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не влияли исходные показатели липидного спектра: у пациентов с уровнем ЛПНП <3,0 ммоль/л и/или ОХС <5,0 ммоль/л Зокор был не менее эффективным, чем у пациентов с гиперлипидемией. Эти данные во многом изменили представление о роли статинов в терапии пациентов с высоким риском ИБС, показав, что статины эффективны у значительно более широкого круга лиц, чем считалось ранее. Кроме того, снижение риска кардиоваскулярных исходов не было напрямую связано со степенью снижения уровня ОХС или ХС ЛПНП, что дает основания говорить о роли плейотропных эффектов Зокора в уменьшении частоты неблагоприятных событий. У женщин, которые составили 25% всех обследованных (n = 5082), Зокор оказался не менее эффективным, чем у мужчин, снизив риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 1/4, а у полностью соблюдавших режим терапии – на 1/3. Зокор продемонстрировал эффективность и у пациентов с сахарным диабетом, принимавших участие в исследовании HPS: применение препарата в дозе 40 мг/сут позволило снизить риск развития со-

судистых осложнений на 22% ($p < 0,0001$), что сравнимо со снижением риска во всей обследованной популяции [11, 12]. Эффективность Зокора не зависела также от наличия подтвержденной ИБС, цереброваскулярной болезни или атеросклероза периферических артерий, от возраста и сопутствующей медикаментозной терапии.

К наиболее частым побочным эффектам статинов относят миопатию, рабдомиолиз и гепатотоксическое действие. Результаты исследования HPS показали, что частота клинически значимого повышения уровней трансаминаз и креатинфосфокиназы была достаточно низкой (менее 1%) и не различалась в группах Зокора и плацебо. За время наблюдения не было отмечено серьезных побочных эффектов, связанных с развитием онкологических заболеваний или госпитализацией по “несосудистым” причинам [11].

Можно без преувеличения сказать, что доказательства эффективности и безопасности Зокора, полученные в исследовании HPS, являются уникальными по новизне и надежности. Это обусловлено хорошо разработанным дизайном исследования, строгим соблюдением протокола, наличием жестких конечных точек и высокой статистической мощностью исследования.

Отметим исследования Зокора с инструментальными конечными точками, в которых изучалась эффективность препарата у пациентов с ИБС. Объем атеросклеротического поражения коронарных артерий оценивался с помощью повторной ангиографии. В исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) изучали влияние Зокора на выраженность коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС и нормохолестеринемией [13]. В исследование было включено 460 пациентов старше 21 года с подтвержденным атеросклерозом не менее трех сегментов коронарных артерий, уровнем ОХС 4,1–6,2 ммоль/л, уровнем ХС ЛПНП <2,2 ммоль/л, уровнем триглицеридов <4,0 ммоль/л, фракцией выброса >35%. Половина обследованных ($n = 230$) получали Зокор в дозе 10–40 мг/сут и половина – плацебо; средняя длительность наблюдения составила 47,8 мес. Зокор статистически значимо в сравнении с плацебо предотвращал прогрессирование коронарного атеросклероза: на фоне приема препарата уменьшение среднего абсолютного диаметра стеноза составило $0,07 \pm 0,20$ мм против $0,14 \pm 0,25$ мм в группе плацебо ($p = 0,004$). Уменьшение минимального абсолютного диаметра составило $0,09 \pm 0,17$ и $0,16 \pm 0,20$ мм соответственно ($p = 0,0001$). Максимальный процентный диаметр стеноза повысился на $1,67 \pm 5,01\%$ на фоне приема Зокора и на $3,83 \pm 6,58\%$ в группе плацебо ($p = 0,0003$). Влияние Зокора на ангиографические параметры не зависело от исходного уровня показателей липидного спектра, но коррелировало с их снижением в ходе терапии, которое было статистически значимым в сравнении с показателями группы плацебо (уровень ОХС снизился на 20,6%, $p < 0,001$, ХС ЛПНП – на 30,5%, $p < 0,001$, триглицеридов – на 9,7%, $p < 0,001$). Частота общей смертности, инфаркта миокарда,

инфаркта или госпитализации по поводу ИБС не различалась в обеих группах, однако пациентам группы Зокора реже требовались реваскуляризация (6 против 12% в группе плацебо, $p = 0,021$) и ангиопластика (3 против 9% соответственно, $p = 0,020$). Зокор хорошо переносился пациентами: частота повышения уровней креатинфосфокиназы и печеночных ферментов на фоне приема препарата не отличалась от таковой в группе плацебо.

Сходный дизайн имело исследование MAAS (Multicenter Anti-Atheroma Study), в котором принял участие 381 пациент с ИБС и атеросклерозом как минимум двух сегментов коронарных артерий [14]. В отличие от SCAT в это исследование включались лица с гиперхолестеринемией (уровень ХС 5,5–8,0 ммоль/л) и нормальным уровнем триглицеридов (<4,0 ммоль/л). Пациенты получали Зокор в дозе 20 мг/сут либо плацебо в течение 4 лет. Применение Зокора позволило добиться статистически значимого снижения концентрации ОХС (на 23%), ХС ЛПНП (на 32%) и повышения концентрации ХС ЛПВП на 9%. Одновременно с этим на фоне приема Зокора увеличился средний и минимальный диаметр просвета сосуда на 0,06 и 0,08% соответственно, в то время как в группе плацебо отмечалось снижение этих показателей (комбинированное $p = 0,006$). Процентный диаметр стеноза в группе Зокора снизился на 2,6%, а в группе плацебо повысился на 3,6%. Регресс атеросклероза чаще регистрировался в группе Зокора (у 33 и 20 пациентов соответственно), напротив, прогрессирование атеросклероза у пациентов, получавших препарат, наблюдалось реже (41 и 54 случая соответственно, комбинированное $p = 0,02$). Кроме того, в группе плацебо чаще, чем в группе Зокора, отмечалось возникновение новых участков атеросклероза (у 48 и 28 пациентов соответственно) и тотальных окклюзий коронарных артерий (у 18 и 8 пациентов соответственно).

В рамках исследования CIS (Coronary Intervention Study) было обследовано 254 пациента с документированной ИБС и гиперхолестеринемией, которые получали Зокор в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки (средняя доза 34,5 мг/сут) или плацебо [15]. Средняя длительность периода наблюдения составила 2,3 года. Как и в описанных выше исследованиях, применение Зокора привело к статистически значимому снижению показателей липидного спектра: ОХС – на 28,5% ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП – на 35% ($p < 0,0001$), триглицеридов – на 28% ($p = 0,02$). Ангиографический индекс, отражающий динамику коронарного атеросклероза, составил +0,20 в группе Зокора и +0,58 в группе плацебо ($p = 0,02$), т.е. применение Зокора способствовало существенному замедлению прогрессирования атеросклероза. Минимальный диаметр просвета сосуда увеличился на 0,10 мм в группе плацебо и только на 0,02 мм в группе Зокора ($p = 0,002$). При этом имелась корреляция между изменением концентрации ХС ЛПНП и динамикой минимального диаметра просвета сосуда ($r = 0,29$, $p = 0,003$). За время наблюдения не было отмечено статистически значимых различий в частоте развития

серьезных сердечно-сосудистых событий между группами Зокора и плацебо.

В исследовании JUST (Japanese Utilization of Simvastatin Therapy) применялась более низкая доза Зокора – 10 мг/сут. Критериями включения служили атеросклеротическое поражение коронарных артерий со стенозом $\geq 50\%$ просвета сосуда и гиперхолестеринемия (уровень сывороточного ХС 200–280 мг/дл). Обследуемых ($n = 299$) рандомизировали в одну из групп: пациенты 1-й группы принимали Зокор и соблюдали гиполипидемическую диету, пациенты 2-й группы соблюдали диету, не получая медикаментозной терапии. Продолжительность курса терапии составила 2 года. В 1-й группе за время лечения уровень ХС ЛПНП снизился на 31,9%, во 2-й – только на 2,0%. У пациентов, соблюдавших диету, отмечалось существенное прогрессирование атеросклероза, выражавшееся в снижении минимального диаметра обструкции и среднего диаметра сегмента ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Применение Зокора позволило замедлить прогрессирование атеросклероза, при этом статистически значимые изменения были выявлены только для минимального диаметра обструкции ($p = 0,034$). В 1-й группе отмечалось статистически достоверно меньшее число сегментов, в которых имело место прогрессирование атеросклероза ($p = 0,014$ для минимального диаметра обструкции, $p = 0,003$ для среднего диаметра сегмента). Кроме того, суммарное количество пациентов, у которых наблюдались ангиографические признаки прогрессирования атеросклероза, было значительно меньше в группе Зокора, чем в группе соблюдения диеты (23,3 и 39,4% соответственно, $p = 0,02$) [16].

Таким образом, Зокор даже в невысоких дозах (10–20 мг/сут) существенно замедляет прогрессирование атеросклероза, что связано прежде всего со снижением концентрации ХС ЛПНП. Отсутствие влияния приема препарата на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, отмеченное в исследованиях с инструментальными конечными точками, по-видимому, обусловлено их невысокой статистической мощностью: в последующих крупных исследованиях 4S и HPS было убедительно продемонстрировано влияние Зокора на прогноз ИБС.

Наибольшее количество дискуссий вызывает вопрос о дозировке Зокора: стратегии низкодозовой терапии противопоставляется стратегия агрессивного лечения высокими дозами. В крупных исследованиях было выявлено, что применение высоких доз статинов в ряде случаев может способствовать снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако сопровождается повышением вероятности развития побочных эффектов. Так, в рамках исследования A to Z (Aggrastat to Zocor) сопоставлялась эффективность низкодозовой и агрессивной терапии Зокором [17]. Из 4497 пациентов с острым коронарным синдромом 2265 получали интенсивную терапию статинами (в 1-й месяц лечения – Зокор в дозе 40 мг/сут, во 2-й месяц – 80 мг/сут), остальные 2232 пациента в 1-й месяц принимали плацебо, во 2-й – Зокор в дозе 20 мг/сут.

Совокупная первичная конечная точка включала в себя кардиоваскулярную смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и повторную госпитализацию по поводу острого коронарного синдрома. Достигнутый спустя 2 мес терапии уровень ХС ЛПНП был несколько ниже в группе стандартной терапии, чем в группе интенсивной терапии (1,63 и 1,99 ммоль/л соответственно). При этом суммарная частота событий первичной конечной точки в обеих группах не различалась (16,7% в группе стандартной терапии, 14,4% в группе интенсивной терапии; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–1,04; $p = 0,14$). В то же время миопатия (повышение уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз) развилась у 9 пациентов (0,4%), получавших Зокор в дозе 80 мг/сут, и не была зарегистрирована у пациентов, принимавших более низкие дозы препарата ($p = 0,02$).

Проспективное открытое рандомизированное исследование IDEAL (Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering) включало 8888 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, которые были рандомизированы в группы приема высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) или обычных доз Зокора (20 мг/сут) [18]. Первичная конечная точка включала “большие” коронарные события: коронарную смерть, нефатальный инфаркт миокарда или остановку сердечной деятельности с успешной реанимацией. Медиана наблюдения составила 4,8 года, по прошествии этого времени уровень ХС ЛПНП оказался значимо ниже в группе аторвастатина (81 и 104 мг/дл соответственно, $p < 0,001$). Частота развития событий совокупной первичной конечной точки в обеих группах не различалась (10,4% в группе Зокора, 9,3% в группе аторвастатина; 95% ДИ 0,78–1,01; $p = 0,07$). При анализе отдельных компонентов первичной конечной точки также не было выявлено значимых различий, за исключением частоты нефатального инфаркта миокарда, которая была несколько ниже в группе аторвастатина (6,0 против 7,2%; 95% ДИ 0,71–0,98; $p = 0,02$). Общая смертность и частота летальных исходов по некардиоваскулярным причинам были сравнимы в обеих группах. Применение высоких доз аторвастатина чаще вызывало клинически значимое повышение уровней трансаминаз, послужившее основанием для отмены препарата (1,0 против 0,1% в группе Зокора, $p < 0,001$).

J. Afilalo et al. выполнили метаанализ 6 исследований, в которых сравнивалась агрессивная и низкодозовая терапия статинами [19]. Агрессивная терапия оказалась эффективнее стандартной у пациентов с острым коронарным синдромом: в течение 2 лет общая смертность снизилась с 4,6 до 3,5% (отношение рисков 0,75; 95% ДИ 0,62–0,83). Вместе с тем у пациентов со стабильной ИБС агрессивная терапия в течение 4,7 года не имела преимуществ перед стандартной терапией (отношение рисков 0,99; 95% ДИ 0,89–1,11). Интенсивная терапия ассоциировалась с некоторым снижением частоты “больших” неблагоприятных коронарных событий и уменьшением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, однако чаще приводила к повышению концентрации печеночных фер-

ментов более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы, повышению уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз и/или рабдомиолизу.

Можно сделать заключение, что агрессивная терапия Зокором (дозировка 80 мг/сут) оправданна лишь у пациентов с острым коронарным синдромом и требует тщательного контроля лабораторных показателей. При стабильной ИБС применение высоких доз препарата не способствует дополнительному улучшению прогноза заболевания, хотя и вызывает более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, поэтому у таких пациентов целесообразно придерживаться тактики длительного лечения низкими или средними дозами. Отсутствие прямой связи между степенью снижения уровня ХС ЛПНП и улучшением прогноза заставляет в очередной раз задуматься о важности плейотропных эффектов Зокора, роль которых в действии препарата еще предстоит изучить.

Одним из способов повышения эффективности терапии статинами является их комбинация с другими гиполипидемическими средствами. Так, в ряде исследований у пациентов с дислипидемией комбинация Зокора и фенофибрата улучшала показатели липидного спектра более выраженно, чем монотерапия Зокором [20, 21]. Однако применение этой комбинации повышает риск развития миопатии, которая является общим побочным эффектом для фибраторов и статинов; кроме того, сочетание Зокора и фенофибрата не дает дополнительного гиполипидемического эффекта у пациентов без дислипидемии [20]. Результаты исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показали, что применение комбинации Зокора и фенофибрата не способствует дополнительному улучшению прогноза в сравнении с монотерапией Зокором у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [22].

В последнее время большие надежды связываются с комбинацией статинов и эзетимиба – нового нестатинового гиполипидемического средства, блокирующего всасывание липидов в кишечнике. В рамках исследования ENHANCE оценивалась эффективность комбинации Зокора и эзетимиба у 720 пациентов с наследственной семейной гиперхолестеринемией [23]. Пациенты получали Зокор в дозе 80 мг/сут совместно с эзетимибом в дозе 10 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. Применение эзетимиба способствовало более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сравнении с показателем группы монотерапии Зокором ($3,65 \pm 1,36$ и $4,98 \pm 1,56$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$), в группе эзетимиба также более значимо снизились уровни триглицеридов (на 6,6%, $p < 0,01$) и С-реактивного белка (на 25,7%, $p < 0,01$). Однако толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (первичная конечная точка исследования) не различалась в группах эзетимиба и монотерапии Зокором: $0,0058 \pm 0,0037$ и $0,0111 \pm 0,0038$ мм соответственно ($p = 0,29$). Как видно, достаточно существенное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии (на 17%) не ассоциировалось

со значимым влиянием на динамику атеросклеротического процесса.

В исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) изучалась эффективность комбинации Зокора и эзетимиба в терапии бессимптомного аортального стеноза [24]. Предпосылками к выполнению этого исследования послужили эпидемиологические и генетические данные, согласно которым атеросклероз является одним из факторов, способствующих прогрессированию аортального стеноза [25, 26]. Механизмы такого прогрессирования, по-видимому, реализуются на клеточном уровне [25]. В предыдущих небольших исследованиях по типу случай-контроль было выявлено, что статины способны замедлять прогрессирование аортального стеноза, развивающегося вследствие сенильного кальциноза [27–29].

В исследовании SEAS приняло участие 1873 пациента в возрасте 45–85 лет с легким или умеренным аортальным стенозом, которые получали Зокор в дозе 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут или плацебо в течение 52 мес. Первичная конечная точка включала в себя потребность в протезировании аортального клапана и “большие” кардиоваскулярные события. Частота событий первичной конечной точки не различалась в группах комбинированной терапии и монотерапии Зокором (35,3 и 38,2% соответственно, $p = 0,59$), использование комбинации Зокора и эзетимиба позволило значительно снизить только частоту ишемических кардиоваскулярных событий (7,9 и 10,0% соответственно, $p = 0,02$).

Таким образом, на сегодняшний день не получено данных о существенном превосходстве комбинации Зокора и эзетимиба в сравнении с монотерапией Зокором у пациентов с атеросклерозом. В настоящее время продолжается крупное исследование IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), охватывающее приблизительно 11000 пациентов, которое посвящено оценке эффективности комбинации Зокора и эзетимиба при остром коронарном синдроме. Результаты этого исследования позволят ответить на вопрос, способствует ли более выраженное снижение концентрации ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии улучшению прогноза заболевания. Очевидно, что пока нельзя сформировать окончательное суждение о преимуществах комбинированной гиполипидемической терапии перед монотерапией статинами и необходимы дальнейшие рандомизированные исследования в этом направлении.

Говоря о переносимости Зокора, следует отметить, что во всех исследованиях с его использованием установлен низкий риск развития побочных эффектов. В метаанализе S. de Denus et al., включавшем 49275 пациентов из 13 исследований, выявлено, что частота нарушений функции печени у пациентов, принимавших статины, была низкой и не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо (1,14 и 1,05% соответственно, $p = 0,07$) [30]. В другом метаанализе, охватившем 35 исследований, проведенных с 1996 по 2005 г., показано, что применение статинов

ассоциировалось только с некоторым повышением уровня трансаминаз, в то время как частота миалгий, рабдомиолиза, повышения уровня креатинфосфокиназы и других побочных эффектов была сравнимой в группах статинов и плацебо [31]. M.H. Davidson et al. продемонстрировали, что применение Зокора в дозе 80 мг/сут не сопровождается увеличением риска развития побочных эффектов в сравнении с таковым при использовании дозы 40 мг/сут [32].

Подводя итог, можно с уверенностью сказать, что Зокор прочно занимает ведущие позиции среди используемых в настоящее время гиполипидемических препаратов. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых статинов, Зокор не утратил своего авторитета: он остается классическим гиполипидемическим средством, для которого впервые были получены неоспоримые доказательства улучшения прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы. Немаловажными преимуществами Зокора являются его широкая распространенность, доступность, хорошая переносимость, оптимальное соотношение цена/эффективность. Всё это делает Зокор средством первого выбора в лечении атеросклероза и ИБС.

Список литературы

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition / Ed. by M. Nichols et al. Oxford, 2012.
2. Roger V.L. et al. // Circulation. 2012. V. 125. № 1. P. 188.
3. Комитет экспертов ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваск. тер. и профилакт. 2007. Т. 6. № 6. Прилож. 3.
4. Оганов Р.Г. и др. // Кардиоваск. тер. и профилакт. 2011. Т. 10. № 4. С. 4.
5. Галявич А.С., Салахова Л.Р. // Кардиология. 2006. № 12. С. 36.
6. Law M.R. et al. // Br. Med. J. 2003. V. 326. P. 1423.
7. Беленков Ю.Н. и др. Статины в современной кардиологической практике. М., 2010.
8. Аронов Д.М. // Рус. мед. журн. 2001. № 9. С. 13.
9. Rosenson R. // Curr. Cardiol. Rep. 1999. V. 1. P. 225.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group // Lancet. 1994. V. 344. P. 1383.
11. Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. 2002. V. 360. P. 8.
12. Collins R. et al.; Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. 2003. V. 361. № 9374. P. 2005.
13. Burton J.R. et al. // Can. J. Cardiol. 2003. V. 19. № 5. P. 487.
14. The MAAS Investigators // Lancet. 1994. V. 344. № 8923. P. 633.
15. Bestehorn H.P. et al. // Eur. Heart J. 1997. V. 18. № 2. P. 226.
16. Mizuno K. et al. // Clin. Ther. 2004. V. 26. № 6. P. 878.
17. de Lemos J.A. et al. // JAMA. 2004. V. 292. № 11. P. 1307.
18. Pedersen T.R. et al. // JAMA. 2005. V. 294. № 19. P. 2437.
19. Afilalo J. et al. // Heart. 2007. V. 93. № 8. P. 914.
20. Filippatos T.D., Elisaf M.S. // Expert Opin. Pharmacother. 2011. V. 12. № 12. P. 1945.
21. Grundy S.M. et al. // Am. J. Cardiol. 2005. V. 95. № 4. P. 462.
22. ACCORD Study Group // N. Engl. J. Med. 2010. V. 362. № 17. P. 1563.
23. Kastelein J.J. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 358. № 14. P. 1431.
24. Rossebø A.B. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. № 13. P. 1343.
25. Bossé Y. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 51. P. 1327.
26. Rajamannan N.M. et al. // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2007. V. 4. P. 254.
27. Novaro G.M. et al. // Circulation. 2001. V. 104. P. 2205.
28. Rosenhek R. et al. // Circulation. 2004. V. 110. P. 1291.
29. Shavelle D.M. et al. // Lancet. 2002. V. 359. P. 1125.
30. de Denus S. et al. // Pharmacotherapy. 2004. V. 24. № 5. P. 584.
31. Kashani A. et al. // Circulation. 2006. V. 114. № 25. P. 2788.
32. Davidson M.H. et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2000. V. 10. № 5. P. 253. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610