

Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Statin choice for lipid-lowering therapy: clinical pharmacology and evidence-based medicine position

S.V. Nedogoda

Volgograd State Medical University

Проанализированы особенности применения различных статинов с учетом их клинико-фармакологических характеристик. Особое внимание уделяется имеющейся доказательной базе применения аторвастатина и розувастатина. Отдельно предпринята попытка сравнить способность различных статинов уменьшать размеры атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Сделан вывод о существенных преимуществах гиполипидемической монотерапии с использованием «новых» статинов перед «старыми».

Ключевые слова: статины, аторвастатин, розувастатин, снижение риска осложнений, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

The features of various statins' use are analysed taking into consideration their clinical and pharmacological parameters. The present evidence base on atorvastatin and rosuvastatin is emphasised. The author compares various statins in regard to their potential in atherosclerotic plaque reduction, according to intravascular ultrasound data. Substantial benefits of lipid-lowering monotherapy by "new" vs "old" statins are demonstrated.

Key words: Statins, atorvastatin, rosuvastatin, complication risk reduction, intravascular ultrasound examination.

Статины являются одной из наиболее часто назначаемых групп гиполипидемических средств. В настоящее время в России широко используются пять из них: флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин и несколько реже розувастатин. Поэтому у практического врача существует проблема выбора статина. Несомненно, что алгоритм выбора должен быть максимально объективным и учитывать следующие характеристики препаратов:

- эффективность
- доказательная база
- безопасность
- стоимость.

Для генерических препаратов необходимо принимать во внимание результаты российских исследований об их клинической эффективности и соотношении цена/эффективность в сравнении с другими генериками.

Сравнительная эффективность статинов.

В крупных эпидемиологических исследованиях — Фремингемское, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) была выявлена прямая корреляция между уровнями общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови и смертностью от ИБС. Основной целью гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛНП. В настоящее время для достижения этой цели наиболее эффективными считаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины. Важным их свойством является то, что они не только эффективно снижают уровни ОХС и ХС ЛНП, но и повышают содержание липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), обладающих выраженным антиатеросклеротическим действием. Кроме этого, некоторые из статинов могут достаточно успешно снижать концентрацию триглицеридов (ТГ).

©Недогода С.В., 2008
e-mail: nedogodasv@rambler.ru
volgobii@avtlg.ru

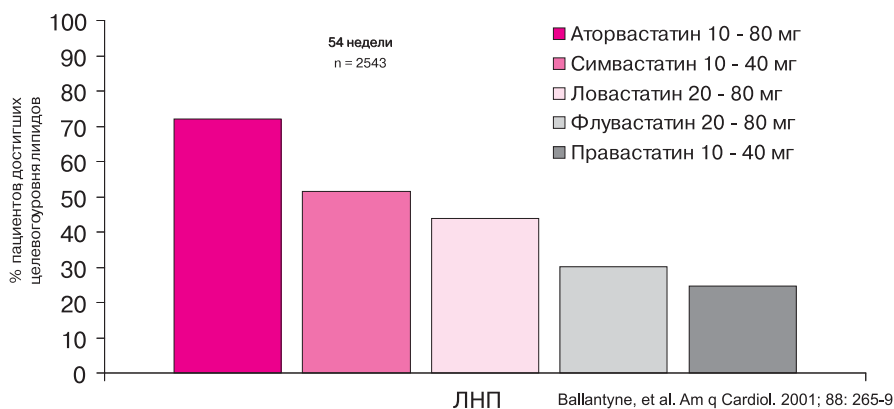


Рис. 1 Достижение целевого уровня ЛНП при использовании различных статинов.

Последние мета-анализы показывают, что наиболее эффективными препаратами для лечения нарушений липидного обмена являются синтетические статины. На сегодняшний день аторвастатин – один из самых мощных синтетических ингибиторов активности ключевого фермента биосинтеза ХС – ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании CURVES (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins) у больных с гиперхолестеринемией (ГХС) аторвастатин в любой суточной дозе (10–80 мг) вызывал более выраженное (38–54 %) снижение уровня ХС ЛНП, чем миллиграмм-эквивалентные дозы других статинов [1]. Гипохолестеринемический эффект аторвастатина проявляется очень быстро – в течение первых 2 недель приема (на 80 % от максимально возможного) и возрастает по мере увеличения дозы препарата [2]. Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении в кратчайшие сроки (через 92 дня) у большинства (89 %) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) достигаются целевые (<2,6 ммоль/л, или <100 мг/дл) значения ХС ЛНП по сравнению с другими статинами: через 176 дней у 80 % боль-

ных на фоне приема симвастатина; через 342 дня у 50 % – правастатина; через 329 дней у 61 % – флувастатина [3]. Аторвастатин превосходит другие статины по влиянию на ТГ: на фоне приема 40 мг их уровень снижается на 32 % vs 15 % на фоне приема симвастатина, 10 % – правастатина, 2 % – ловастатина и 13 % – флувастатина [1].

Аторвастатин является единственным среди статинов, который показал высокую эффективность в широком диапазоне дозировок (10–80 мг/сут.), что чрезвычайно важно при назначении “агрессивной” гиполипидемической терапии.

Аторвастатин обладает уникально широким спектром действия на липидный профиль (ЛП), дает возможность терапевтического маневра с использованием разных доз и обеспечивает быстрое достижение целевого уровня липидов (рисунок 1).

Доказательная база применения статинов.

С целью изучения эффективности длительной терапии (в течение 3 лет) аторвастатином было организовано открытое, проспективное рандомизированное исследование GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) [4]. В исследование были включены 1600 больных подтверж-

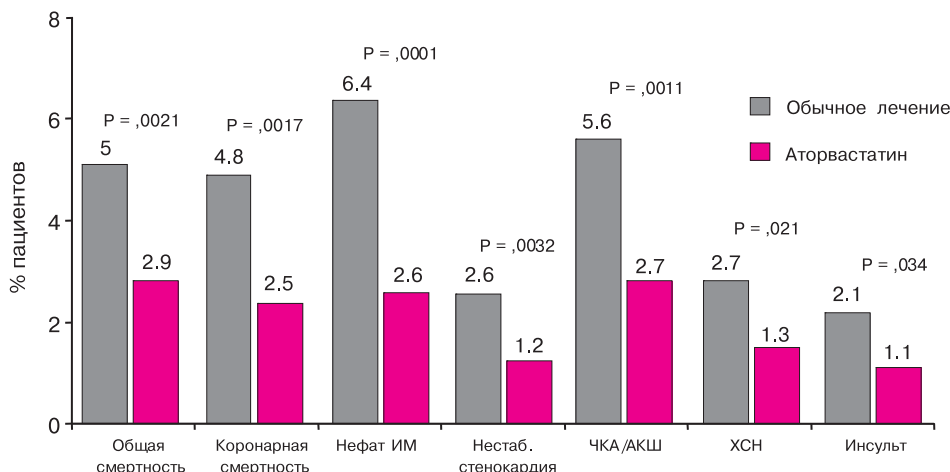


Рис. 2 GREACE Study: влияние характера терапии на конечные точки [4].

денной ИБС — перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и/или стенозом коронарных артерий (КА) > 70 %, и ее стабильным течением. Одни больные (n=800) получали аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут. (средняя доза 24 мг/сут.), другие (n=800) — общепринятое в клинической практике лечение (включая прием 12 % больных статинов). К концу исследования на фоне приема аторвастатина снизились уровни ХС ЛНП на 46 %, ТГ на 31 % vs 5 % и 3 %, соответственно, в группе общей практики, и повышение уровней ХС ЛВП на 7 % и 2 % соответственно. При этом большинство больных, принимавших аторвастатин, достигали целевого значения ХС ЛНП: 95 % vs 3 % в группе общей практики. Такие положительные изменения в ЛП крови получены при использовании в основном средних доз аторвастатина: 20 мг/сут. принимали 82 % больных. Наиболее поразительными оказались клинические эффекты аторвастатина: у больных ИБС заметно снижались риск общей смерти на 43 % (p=0,0021), коронарной смерти на 47 % (p=0,0017), нефатального ИМ на 59 % (p=0,0001), нестабильной стенокардии на 52 % (p=0,0032), частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 50 % (p=0,021) и проведения реваскуляризационных вмешательств на 51 % (p=0,0011) (рисунок 2).

Особенностью исследования GREACE в сравнении с другими по вторичной профилактике явилось то, что эффективность терапии аторвастатином сравнивалась с общепринятым в практике лечением больных ИБС, где подразумевался прием статинов, а не плацебо, как в других исследованиях. У включенных в исследование больных содержание ХС ЛНП исходно было выше, особенно в сравнении с исследованиями CARE (Cholesterol And Recurrent Events) и LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease); при приеме средних доз аторвастатина отмечалось выраженное снижение ХС ЛНП и заметное — уровня ТГ, чего не наблюдалось в других исследованиях. Влияние аторвастатина на выживаемость больных ИБС имело некоторые преимущества в сравнении с эффективностью других статинов: риск общей смерти в исследовании GREACE уменьшался на 43 %, в 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (симвастатин) — на 30 %, в исследовании LIPID (правастатин) — на 20 % и не изменялся в исследовании CARE (правастатин); риск коронарной смерти снижался на 47 %, 42 %, 24 % и 20 % соответственно; риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — на 54 %, 37 %, 23 % и 23 % соответственно.

Более того, получено явное преимущество аторвастатина перед симвастатином по скорости снижения риска развития ССО: аторвастатин снижает риск их развития уже через 3 месяца приема препарата, а симвастатин — только через 1,5 года.

По выражению Graham Jackson, мир подошел вплотную к порогу “великой войны между стати-

нами”. В качестве критериев предпочтительности того или иного статина, как правило, апеллируют либо к лабораторно-биохимической эффективности, либо к способности снижать общую и сердечно-сосудистую летальность. И по первой и по второй позиции признается бесспорное лидерство аторвастатина.

Особый интерес у клиницистов вызывает возможность статинов не только предотвращать или замедлять развитие, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки (АБ). Аторвастатин первым доказал возможность замедления и регресса АБ как минимум в двух крупных работах с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ): REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering [5]) и ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Half a Year Arter Coronary Event) [6].

Влияние аторвастатина на регресс атеросклероза КА по результатам внутрикоронарного УЗИ оценивали в рандомизированном исследовании REVERSAL. Впервые сравнивалась скорость прогрессирования атеросклероза на фоне приема двух различных статинов: аторвастатина и правастатина в течение 1,5 лет. У больных ИБС (n=328), принимавших высокую дозу (80 мг/сут.) аторвастатина, атеросклероз не прогрессировал — -0,4 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) от -2,4 до 1,5 % (p=0,98), напротив, у лечившихся умеренной дозой (40 мг/сут.) правастатина отмечался его заметный прогресс на 2,7 %; 95 % ДИ от 0,2 до 4,7 % (p=0,001). При приеме аторвастатина площадь АБ уменьшилась на 5,6 мм², площадь просвета КА увеличилась на 2,1 мм², а при приеме правастатина объем АБ, напротив, увеличился на 5,1 мм³ (p=0,02).

Интересно сравнение результатов исследований ESTABLISH (аторвастатин) и ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) (розувастатин), поскольку в обоих испытаниях регресс коронарного атеросклероза оценивался по данным внутрисосудистого УЗИ [7]. В исследовании ESTABLISH аторвастатин в дозе 20 мг показал достоверное уменьшение объема АБ на 13,1 % у пациентов с ОКС уже через 6 месяцев лечения.

В исследовании ASTEROID розувастатин в дозе 40 мг/сут. через 2 года лечения продемонстрировал уменьшение объема АБ на 6,7 %.

Можно заключить, что аторвастатин позволяет не только добиться выраженного и стойкого снижения атерогенных фракций липидов и улучшить ЛП в целом, но и, как следствие, существенно замедлить и даже остановить прогрессирование атеросклероза. При этом именно аторвастатин в наибольшей степени соответствует принципу лечения

атеросклероза: лечим не высокий ОХС, а пациента с высоким риском развития ССО.

Если проанализировать количество исследований по статинам с “твердыми” конечными точками: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт, и по количеству включенных в них пациентов, то аторвастатин уверенно находится в тройке “лидеров”, наряду с симвастатином и правастатином, несмотря на то, что появился на рынке значительно позже. Розувастатин и питавастатин находятся в стадии накопления доказательной базы.

Безопасность статинов

В крупных испытаниях изучалась не только эффективность аторвастатина, но и безопасность лечения на разных дозах, включая максимальные. Анализ 44 клинических исследований (n=16495 больных) показал, что препарат был отменен только у 3 % больных из 9416, принимавших аторвастатин, vs 1 % больных из 1789, получавших плацебо, и 4 % больных из 5290, лечившихся другими статинами [8]. При этом, случаи развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрированы.

Фармакоэкономика статинов

Большой практический интерес представляет соотношение эффективность/стоимость при гиперлипидемической терапии. В масштабном исследовании CURVES было показано, что высокая эффективность аторвастатина по влиянию на уровень ХС ЛНП предопределяет его лучшие фармакоэкономические показатели по сравнению с другими статинами. Снижение содержания ХС ЛНП на 1 % с использованием аторвастатина в дозе 10 мг/сут. обходится в 17,96 долл. США в год. К

этой ценовой отметке (20 долл. США в год) приближается только флувастатин в дозе 40 мг/сут. Стоимость использования других статинов существенно выше.

Высокая цена оригинальных препаратов и необходимость применения статинов в высоких дозах для достижения целевых уровней липидов делают необходимым широкое использование их генерических препаратов в условиях реальной клинической практики.

Более широкое назначение высококачественных генериков поощряется и поддерживается Всемирной Организацией Здравоохранения (программа “Основные лекарственные средства”). Стоимость генерических препаратов всегда значительно ниже, в т.ч. в экономически развитых странах. Доля генериков в США и Канаде составляет ~ 30 %, в Великобритании, Германии, Дании и Голландии она доходит до 50 %.

В настоящее время на российском рынке присутствует восемь генериков аторвастатина, что делает возможным их назначение практически всем пациентам, нуждающимся в нем. В этой связи важно быть уверенным в фармакокинетической и терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов аторвастатина оригинальному.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Торвакард (ЗЕНТИВА, Чешская Республика) подтверждена клиническими исследованиями, проведенными в Чехии. Имеется достаточно большое количество российских научных публикаций, которые не ставят под сомнение высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата.

Литература

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–7.
2. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin a new HMS-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678–82.
3. Smith DG, Leslie SJ, Szucs TD, et al. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. (Treat-to-Target Study). *Clin Drug Invest* 1999; 17: 185–93.
4. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE). *Cur Med Res Opin* 2002; 18: 220–8.
5. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
6. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061–8.
7. Nissen S, Nicholls S, Sipahi I. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
8. Newman BC, Palmay G, Sielbershats H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trial in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670–6.

Поступила 16/01–2008