Т.М. Соломенчук, д.м.н., **О.Р. Левицька,** к.ф.н., **Н.І. Музика,** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Антикризовий підхід до зниження серцево-судинного ризику

В Україні захворюваність і смертність унаслідок хвороб системи кровообігу в 1,5-2 рази вищі, ніж в економічно розвинених країнах Європи та Північної Америки.

Близько 68-70% усіх випадків серцево-судинної смерті зумовлені ішемічною хворобою серця (ІХС), на другому місці – інсульти, питома вага яких сягає сьогодні 20-22% і, на жаль, має тенденцію до подальшого зростання. Сьогодні в Україні кожні 5 хв розвивається новий випадок інсульту, а кожні 10-15 хв – інфаркту міокарда (ІМ). За даними 2008 р., понад 10 млн наших співгромадян страждають на ІХС, а у 120 тис. українців щороку виникає інсульт. Ці захворювання є основними причинами тимчасової та постійної втрати працездатності. Вони істотно скорочують тривалість життя, погіршують його якість і прогноз. Адже відомо, що будь-яке атеротромботичне захворювання істотно підвищує ризик повторної кардіоваскулярної події. За даними національної освітньої програми США з лікування гіперхолестеринемії (ГХС), перенесений ІМ у 5-7 разів підвищує ризик повторного, у тому числі й фатального, ІМ та у 3-4 рази – ризик порушення мозкового кровообігу. Водночас перенесене порушення мозкового кровообігу у 2-3 рази підвищує ризик ІМ та у 9 разів – ризик повторного ішемічного інсульту. Наявність переміжної кульгавості внаслідок атеротромботичного ураження артерій нижніх кінцівок підвищує ризик ІМ в 4 рази, а ризик інсульту – в 3 рази.

Сучасна концепція попередження прогресування атерогенезу і тромбоутворення поряд із заходами з модифікації способу життя передбачає застосування в комплексі фармакотерапії (ФТ) лікарських засобів (ЛЗ) з групи інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) – статинів. Ці ЛЗ вперше з'явилися на світовому фармацевтичному ринку у 80-х роках минулого століття як найефективніші гіполіпідемічні засоби, здатні сповільнювати патогенез атеросклерозу – патоморфологічної та патогенетичної основи всіх основних серцево-судинних захворювань (ССЗ). Численними рандомізованими плацебо контрольованими дослідженнями та їх метааналізами було доведено істотне покращення серцево-судинного прогнозу в осіб, які приймають статини. Сьогодні їх застосування показане з метою зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із гострими та хронічними формами ІХС; первинної та вторинної профілактики інсульту в осіб із факторами ризику його розвитку; зменшення серцево-судинного ризику в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та різними формами сімейних дисліпопротеїнемій; гальмування прогресування та покращення перебігу атеросклеротичного ураження периферійних артерій. Головним завданням статинотерапії є досягнення цільового рівня загального холестерину <4,5 ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) <2,5 ммоль/л, а при дуже високому ризику розвитку небезпечних серцево-судинних подій – <1,8 ммоль/л.

В Україні зареєстровані різні ЛЗ із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин і розувастатин. Однак ці ліки характеризуються різною гіполіпідемічною активністю, неоднаковим впливом на атерогенез, різним профілем безпеки та клінічної ефективності. На сьогодні ЛЗ, якому властиве найбільш оптимальне поєднання ознак ідеального статину, на нашу думку, є аторвастатин. Для нього характерна доведена потужна гіполіпідемічна дія, здатність пригнічувати прогресування атеросклерозу і навіть викликати його зворотний розвиток, ефективно та безпечно знижувати серцево-судинний ризик. Понад 50% пацієнтів, які отримували аторвастатин, досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ до 8-го тижня, більше 80% – у межах 24 тиж.

Аторвастатин має здатність також знижувати рівень С-реактивного білка, що важливо для реалізації вазопротекторних властивостей цього ЛЗ. При цьому ступінь зниження С-реактивного білка відповідає ступеню вираженості інтраваскулярного локального протизапального ефекту, а також ступеню зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ). Для аторвастатину не характерний синдром «рикошету», що дозволяє вільно та широко змінювати дози препарату.

Описані властивості аторвастатину лежать в основі його здатності ефективно і швидко знижувати ризик ССУ як у первинній, так і у вторинній профілактиці ССЗ.

Найбільш показовими щодо ефективності аторвастатину в первинній профілактиці ССЗ у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, але без хвороб коронарних, мозкових або периферійних судин, є результати досліджень ASCOT і CARDS. Зокрема, у дослідженні ASCOT аторвастатин у дозі 10 мг/добу впродовж 3,3 року в пацієнтів із АГ знизив ризик розвитку нефатального ІМ та серцево-судинної смерті на 36%, фатального і нефатального інсульту – на 27%, усіх серцево-судинних подій – на 21%. За результатами дослідження CARDS у хворих на ЦД 2 типу застосування аторвастатину в дозі 10 мг/добу сприяло зменшенню частоти всіх серцево-судинних подій на 37%, гострих коронарних подій – на 36%, інсультів – на 48%.

Аторвастатин має суттєві переваги також у вторинній профілактиці серцево-судинних подій, зокрема у разі ІХС. У дослідженні GREACE на тлі приймання цього ЛЗ ризик смерті від усіх причин у хворих на ІХС знизився на 43%, ризик ССУ – на 54%. Достовірне покращення прогнозу хворих реєструвалося вже через 3 міс приймання аторвастатину в групі пацієнтів зі стабільними формами ІХС.

Аторвастатин має унікальну здатність не лише гальмувати, а й спричиняти регрес атеросклерозу. Зокрема, у REVERSAL приймання аторвастатину (80 мг/добу) упродовж 1,5 року дозволив зменшити площу атеросклеротичної бляшки на 5,6 мм^2. У дослідженні ESTABLISH невисока добова доза аторвастатину – 20 мг – вже через 6 міс лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) сприяла зменшенню об'єму атеросклеротичної бляшки на 13,1%.

Статинотерапія забезпечує системний терапевтичний ефект, покращуючи як функціональний, так і морфологічний стан усього артеріального русла. У дослідженні AVERT терапія аторвастатином у дозі 80 мг/добу впродовж 18 міс у хворих на ІХС із показаннями до хірургічного втручання виявилась ефективнішою у зниженні (на 36%) частоти всіх ішемічних подій, ніж ангіопластика.

Аторвастатин має тривалий період напіввиведення (15-32 год), що дозволяє призначати цей ЛЗ у будь-який час доби. Основні результати найвідоміших досліджень ефективності аторвастатину наведено в таблиці.

Особливої уваги клініцистів заслуговують питання безпечності статинотерапії. Як правило, лікування статинами переноситься добре. Приймання цих препаратів припиняють за умови підвищення рівня трансаміназ більш ніж утричі й креатинфосфокінази більш ніж у 10 разів, що трапляється не частіше, ніж у групах

Таблиця. Результати найбільш відомих досліджень ефективності аторвастатину

Назва дослідження	Основний результат	Назва дослідження	Основний результат
CURVES (Comparative Study of HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, Versus Equivalent Dose Strengths of Statins)	Перевага аторвастатину відносно зниження ЛПНЩ порівняно з іншими ЛЗ цієї групи в межах еквівалентних доз 10-40 мг	**PROVE-IT TIMI-22** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22)	↓ холестерину ЛПНЩ до 1,8 ммоль/л (у разі агресивної терапії) більш ефективне в попередженні серцево-судинних подій, ніж досягнення стандартного рівня холестерину ЛПНЩ 2,6 ммоль/л
GREACE (Greek Atorvastatin and CoronaryHeart-Disease Evaluation)	Підтвердження ефективності аторвастатину в разі його тривалого застосування: ↓ ризику смерті від усіх причин на 43% (p=0,0021), смерті від ІХС – на 47% (p=0,0017), нефатального ІМ – на 59% (p=0,0001), нестабільної стенокардії – на 52% (p=0,0032), частоти розвитку серцевої недостатності – на 50% (p=0,021) і реваскуляризації – на 51% (p=0,0011)	**TNT** (Treating to New Targets Study)	Перевага інтенсивної гіполіпідемічної терапії аторвастатином у дозі 80 мг/добу над лікуванням 10 мг/добу
REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)	Позитивний вплив агресивної терапії аторвастатином на регрес атеросклерозу коронарних артерій	**ACCESS** (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study)	Під час застосування початкових доз статинів досягнути цільового рівня холестерину ЛПНЩ вдалося у 53% (аторвастатин), 38% (симвастатин), 28% (ловастатин) і 15% (правастатин і флувастатин)
ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial a Gear After Coronary Event)	Зменшення розміру атеросклеротичної бляшки в групі аторвастатину	**ASPEN** (Atorvastatin as Prevention of CHD Endpoints in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)	↓ смертності та основних коронарних і цереброваскулярних подій
AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment)	Переваги агресивної гіполіпідемічної терапії аторвастатином (80 мг/добу) порівняно з ангіопластикою	**SPARCL** (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)	↓ ризику інсульту та ССУ
ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression study)	↓ рівня холестерину ЛПНЩ на 51%, ↓ рівня тригліцеридів на 29% (аторвастатин 80 мг/добу); ↓ рівня холестрину ЛПНЩ на 41%, ↓ рівня тригліцеридів на 18% (симвастатин 40 мг/добу)	**CARDS** (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)	↓ ризику виникнення ССУ на 37%; ↓ ризику смерті на 27%
ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm)	Ефективність аторвастатину 10 мг/добу в попередженні ССУ, у т. ч. ішемічного інсульту	**MIRACL** (Miocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Lowering)	↓ смертності та нефатальних ішемічних ускладнень під час застосування аторвастатину 80 мг/добу в перші 24-96 год після початку ГКС

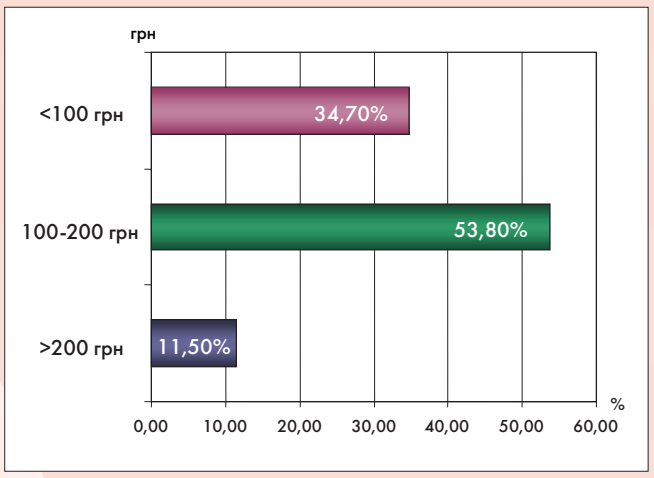

Рис. 1. Розподіл досліджуваних ЛЗ аторвастатину за нішами залежно від вартості місячного курсу лікування

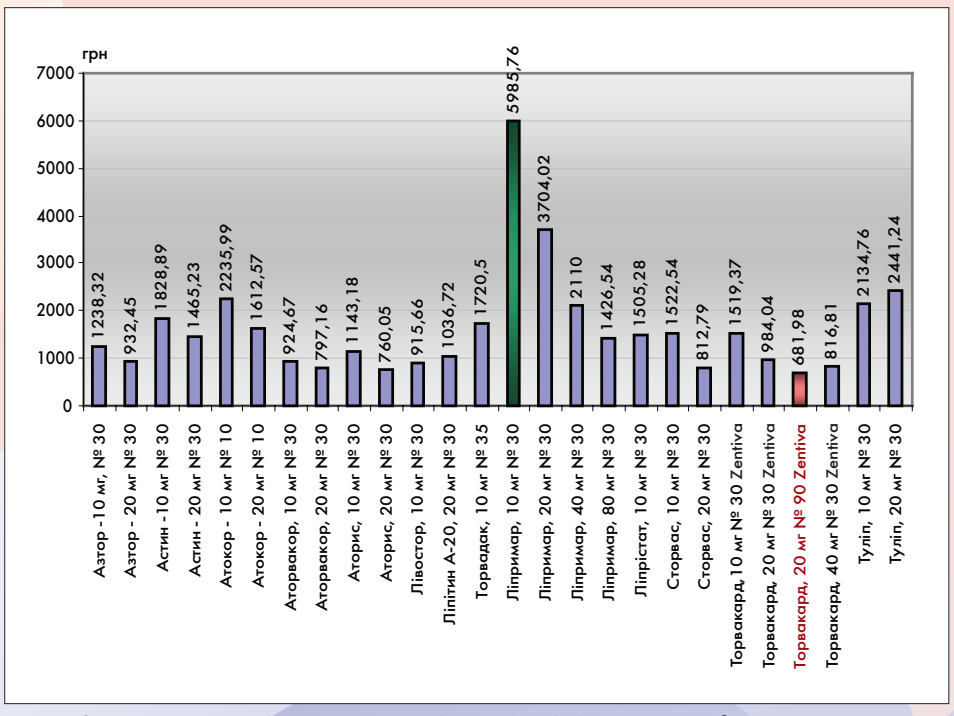

Рис. 2. Результати порівняльного аналізу вартості річного курсу ФТ аторвастатином (прогноз на 2010 р.)

плацебо (у 1-4% пацієнтів), і залежить від дози ЛЗ. Дані метааналізу 44 клінічних досліджень, у яких поряд з ефективністю вивчали побічні ефекти тривалої статинотерапії, засвідчили розвиток ускладнень, які потребували відміни ЛЗ, у 3% хворих з групи аторвастатину, у 1% – плацебо та по 4% – з груп інших статинів без статистичної різниці між цими групами.

Таким чином, у лікуванні пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком аторвастатин має такі переваги: 14 років клінічного застосування та велика доказова база (400 досліджень із залученням понад 80 тис. пацієнтів – MIRACL, CURVES, REVERSAL, ASCOT-LLA, ASAP, AVERT та інші), доведене швидке досягнення цільових рівнів ліпідів крові, зменшення атеросклеротичної бляшки та зниження ризику розвитку ССУ, достовірний вплив на рівень С-реактивного білка, широкий спектр інших плейотропних ефектів, хороший профіль переносимості.

Не менш важливим, ніж проблема ефективності статинотерапії, є питання вартості досягнення її кінцевої мети – зниження серцево-судинного ризику. За результатами дослідження CURVES аторвастатин був більш ефективним щодо зниження холестерину ЛПНЩ порівняно з іншими статинами, при цьому це зниження досягалось найбільш економним шляхом. Завдяки поєднанню високої ефективності та вигідного співвідношення «вартість/ефективність» аторвастатин можна вважати найбільш перспективним серед дозволених до застосування статинів.

Проблема вартості статинотерапії є особливо актуальною для нашої країни. Згідно із сучасними принципами ФТ хворих із високим кардіоваскулярним ризиком, статини слід приймати тривало – упродовж багатьох років. Низька економічна доступність більшості з цих ЛЗ для широких верств населення лежить в основі недостатньої прихильності пацієнтів до ефективного лікування.

Нами проведено дослідження ринку ЛЗ аторвастатину в Україні з погляду вартості річного курсу ФТ. При цьому враховували тільки вартість самого ЛЗ і не оцінювали ефективність, побічні ефекти і пов'язані з ними витрати та ін. Період дослідження охопив 2009 і початок 2010 рр. Асортимент препаратів аторвастатину на початку дослідження налічував 24 найменування ЛЗ різних форм випуску. Серед них – інноваційний ЛЗ Ліпримар фармацевтичної компанії Pfizer, низка препаратів-генериків виробництва деяких країн Європи та Індії, а також вітчизняні ЛЗ. 83,3% із загальної кількості найменувань – це ЛЗ іноземного виробництва і 16,7% – ЛЗ національних фармацевтичних компаній. На початок 2010 р. асортиментна група аторвастатину налічувала вже 29 найменувань ЛЗ (за аналізований період її поповнили 4 ЛЗ іноземного та один вітчизняного виробництва). За вартістю місячного курсу лікування проаналізовані ЛЗ нами віднесено до трьох ніш (рис. 1).

Порівняльний аналіз вартості річного курсу лікування аторвастатином у середній терапевтичній дозі 20 мг/добу нами проведено за щомісячними середніми гуртовими цінами 2009 р. Крім того, розраховано прогнозовану вартість річного курсу ФТ за середніми гуртовими цінами січня 2010 р.

Висока вартість річного курсу ФТ (понад 3 тис. грн) у 2009 р. відзначена у двох лікарських форм оригінального ЛЗ Ліпримару (табл. по 10 та 20 мг № 30), а також генеричного ЛЗ Атокору (табл. по 10 мг № 10) виробництва індійської фірми Dr. Reddy's Ltd. Для 69,2% досліджуваних ЛЗ вартість річного курсу ФТ у 2009 р. знаходилася в межах від 1 до 2,5 тис. грн. Тільки для 19,2% ЛЗ із групи аторвастатину вартість річного курсу ФТ була меншою 1 тис. грн. Як бачимо, з огляду на низьку платоспроможність більшості населення України, майже 4/5 ЛЗ аналізованої асортиментної групи є економічно малодоступними.

Позитивним є те, що вартість місячного курсу лікування на початок 2010 р. за більшістю позицій зменшилася або залишилася на рівні 2009 р. Для трьох з аналізованих ЛЗ (Сторвас табл. п/о 10 мг № 30 виробництва Ranbaxy Laboratories Limited, Індія; Торвадак, табл. п/о, 10 мг № 35, Cadila Healthcare Limited, Індія; Туліп, табл. п/о, 20 мг № 30, Lek Pharmaceutical Company d.d., Словенія) вартість місячного курсу лікування дещо збільшилася. Безумовно, реальна вартість річного курсу ФТ, ураховуючи посилення конкуренції на ринку цих ЛЗ, динамічну зміну їх вартості тощо, на кінець року може відрізнятися від розрахованої нами прогнозованої (рис. 2).

Серед ЛЗ досліджуваної групи найменша вартість річного курсу ФТ (ураховуючи тільки вартість самого ЛЗ) як у 2009 р., так і прогнозована на 2010 р. характерна для ЛЗ Торвакард 20 (табл. п/о, 20 мг № 90 («антикризова упаковка») виробництва фармацевтичної фірми Zentiva a.s. – 827,92 та 681,98 грн відповідно. Ефективність і безпечність Торвакарду підтверджені спеціально спланованим клінічним дослідженням, проведеним у Чехії (дослідження ATLET, 6786 хворих на ІХС та АГ, з яких майже 80% досягли цільових рівнів ліпідів крові). Отже, цей ЛЗ є клінічно ефективним та економічно доступним для пацієнтів.

Висновки

- Статинотерапія є обов'язковим компонентом комплексної активної профілактики фатальних і нефатальних ускладнень у хворих високого кардіоваскулярного ризику з метою досягнення у них рівня загального холестерину в крові <4,5 ммоль/л (якщо можливо – <4 ммоль/л) і рівня холестерину ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (якщо можливо – <1,8-2 ммоль/л).
- Аторвастатин має доведену клінічну ефективність швидко і безпечно знижувати рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, викликати регрес атеросклеротичних бляшок і знижувати загальний серцево-судинний ризик.
- **Найбільш вигідною пропозицією з точки зору витрат на придбання ЛЗ на річний курс лікування є Торвакард (табл. п/о, 20 мг № 90 – 827,92 грн (2009) – 681,98 грн (2010) виробництва компанії Zentiva a.s. (Чехія).**

Список літератури знаходиться в редакції.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476