

Симвастатин в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность

Атеросклероз и его основные осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности практически всех стран мира. Одним из основных направлений профилактики осложнений клинических проявлений атеросклеротического процесса является гиполипидемическая терапия, ведущее место в которой сегодня отводится статинам.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК Минсоцразвития Андрей Владимирович Сусеков в ходе лекции, состоявшейся в рамках Всероссийского образовательного Интернет-проекта для врачей, осветил проблему эффективности и безопасности статинов при использовании этих препаратов с целью вторичной кардиоваскулярной профилактики.



А.В. Сусеков

— В большинстве развитых стран (США, Финляндии, Великобритании, Швеции) в последние десятилетия были приняты государственные программы по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), внедрение которых позволило снизить сердечно-сосудистую смертность более чем на 50%. В указанных программах важное место занимают статины, которые являются неотъемлемой частью вторичной профилактики атеросклеротических осложнений (Wood D. et al., 1998). По данным фармакоэпидемиологических исследований EUROASPIRE III, REALITY и LTAR-II, сегодня назначение статинов в США, Канаде, Южной Америке и Западной Европе достигает 80-90% среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Симвастатин, один из наиболее изученных препаратов данной группы, был зарегистрирован FDA в 1988 г. и с тех пор его эффективность и безопасность были подтверждены во множестве исследований, ставших основой доказательной базы для всей группы статинов. В одном из первых клинических исследований с использованием симвастатина в лечении больных с перенесенным инфарктом миокарда и/или стенокардией и умеренной гиперхолестеринемией (общий уровень холестерина 5,5-8 ммоль/л) — 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) было убедительно показано, что этот препарат в дозе 20-40 мг способствует снижению сердечно-сосудистой и общей смертности на 42 и 30% соответственно. Кроме того, использование симвастатина в этом исследовании позволило уменьшить потребность в реваскуляризации миокарда на 37%. При этом благоприятный эффект лечения не зависел от пола, возраста пациентов и исходного уровня холестерина и наличия сахарного диабета, а снижение общей и кардиальной смертности не сопровождалось увеличением риска смерти, не связанной с атеросклерозом. После публикации результатов данного исследования в странах Скандинавии (регионе, где оно проводилось) отмечается самая высокая частота применения симвастатина в мире — до 75%, которая сохраняется до сегодняшнего дня.

В крупнейшем и широко цитируемом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HPS (Heart Protection Study, 2004), проведенном на базе 69 клиник Великобритании, изучали эффективность липидснижающей терапии с использованием симвастатина в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти. В исследовании приняли участие 20 536 пациентов как с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС), так и ее эквивалентами — сахарным диабетом, атеросклерозом сонных и

периферических артерий, артериальной гипертензией. Более четверти больных составили пациенты старше 70 лет. Согласно результатам этого исследования при длительном (в течение 6 лет) лечении симвастатином в дозе 40 мг/сут отмечалось достоверное снижение частоты сердечно-сосудистой смертности на 17% ($p < 0,0002$), риска общей смертности — на 12% ($p < 0,001$), риска серьезных нефатальных сосудистых осложнений — на 24% ($p < 0,00001$), в том числе риска всех инсультов — на 27% ($p < 0,00002$). Снижение риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности было отмечено независимо от исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и степени его снижения в ходе терапии. Одним из серьезных выводов исследования HPS стало подтверждение эффективности терапии симвастатином у пациентов с эквивалентами ИБС, в частности, сахарным диабетом, а также безопасностью такой терапии: симвастатин хорошо переносился практически всеми пациентами независимо от пола и возраста, при этом в группе лечения симвастатином не было отмечено повышения риска развития онкологической патологии, миопатий и смерти от некардиальной патологии.

В фазе Z рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования A to Z (2001) проведено сравнение эффектов раннего назначения симвастатина у 4497 пациентов с острым инфарктом миокарда как с элевацией, так и без элевации сегмента ST в высоких дозировках («агрессивной терапии») и через 4 мес после перенесенного события в стандартной дозе 20 мг. В основную группу рандомизировали 2265 больных, которым в течение первых пяти дней госпитализации (в среднем через 3,5 дня) назначался симвастатин в дозе 40 мг/сут в течение 30 дней, а затем — 80 мг/сут до конца исследования. В контрольную группу вошли 2232 пациента, которые в течение первых четырех месяцев после инфаркта миокарда получали плацебо, после чего им был назначен симвастатин в дозе 20 мг/сут. Сравнение двух стратегий лечения проводили с помощью оценки кумулятивной частоты развития сердечно-сосудистой смерти, или нефатальных инфарктов миокарда, или нефатальных инсультов, или госпитализаций в связи с повторным развитием инфаркта миокарда (первичная конечная точка). Через 8 мес наблюдения медиана достигнутых уровней холестерина ЛПНП составила в группе «агрессивного» лечения 63 мг/дл (1,63 ммоль/л), а в группе обычного лечения — 77 мг/дл (1,99 ммоль/л). При сопоставимом снижении уровня холестерина ЛПНП в обеих группах у пациентов, получавших «агрессивное» лечение отмечалась тенденция к более выраженному

снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (11%, $p = 0,14$). Кроме того, в группе «агрессивного» режима терапии симвастатином достоверно реже развивались случаи застойной сердечной недостаточности (ОР 0,72; $p = 0,04$). Различия в частоте смерти от всех причин, инфаркта миокарда и связанных с ним госпитализаций, а также в потребности реваскуляризации миокарда между группами обычного и «агрессивного» лечения не отмечены.

Интересные результаты также получены в проспективном рандомизированном открытом слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering, 2006), в котором сравнивали эффективность двух стратегий гиполипидемической терапии (высокой дозы аторвастатина против обычной дозы симвастатина) на риск развития ССЗ у постинфарктных пациентов. В группу аторвастатина рандомизировали 4439 больных, которым препарат назначался в дозе 80 мг/сут. Остальные 4449 пациентов получали симвастатин в дозе 20-40 мг/сут. Наблюдение продолжалось с 1999 по 2005 год. Несмотря на то что через 4,8 года терапии уровень холестерина ЛПНП снизился более значительно в группе аторвастатина, существенные различия по частоте развития основных коронарных событий (нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) не наблюдались: в группе терапии аторвастатином в высоких дозах этот показатель составил 9,3 против 10,4% в группе пациентов, получавших симвастатин в обычной дозировке (ОР 0,89; $p = 0,07$). При этом в группе аторвастатина отмечалась более высокая частота нефатального инфаркта миокарда — 6,0 против 7,2% в группе симвастатина (ОР 0,83; $p = 0,02$). Уровень общей смертности был одинаковым в обеих группах. Таким образом, симвастатин в обычной дозировке показал сопоставимую эффективность с аторвастатином в высоких дозах во вторичной профилактике ССЗ при более благоприятном профиле безопасности.

Недавно было завершено российское открытое проспективное рандомизированное титрационное сравнительное исследование ESCAPE (Effect of Simvastatin on CArotid Plaque and Endothelial function), в котором изучали влияние симвастатина в разных дозах (20 и 80 мг/сут) на функциональное состояние артерий и липидный профиль у 50 больных с ИБС и семейной гиперхолестеринемией. Через 76 недель наблюдения было выявлено, что лечение симвастатином в дозе 20 мг/сут сопровождалось снижением уровня холестерина ЛПНП на 22-30% по сравнению

с исходными значениями, а в группе больных, получавших симвастатин по 80 мг/сут — на 44,5% ($p < 0,001$ для обеих групп). Длительное лечение симвастатином в обеих дозах переносилось хорошо, на протяжении курса лечения (76 нед) не зарегистрировано ни одного случая миопатий, значительного повышения активности креатинфосфокиназы и трансаминаз печени.

Следует отметить, что статины способствуют не только снижению уровня холестерина ЛПНП, но и повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что продемонстрировано в сравнительном клиническом исследовании эффективности и безопасности симвастатина и аторвастатина CHES (Comparative HDL Efficacy and Safety Study, 2003), в котором принимали участие 917 пациентов с гиперхолестеринемией. Пациентов рандомизировали на две группы приема одного из исследуемых препаратов в дозе 80 мг/сут. Поскольку в ранних проведенных исследованиях уже было показано, что симвастатин и аторвастатин в указанной дозировке способствуют эффективному снижению уровня холестерина ЛПНП, целью исследования CHES было установить, какой из препаратов наиболее эффективен в повышении уровня холестерина ЛПВП, что является важной задачей при лечении атеросклероза. Исследование продолжалось 24 нед. Согласно полученным результатам, в группе симвастатина удалось достичь повышения уровня ЛПВП в среднем на 8,3% от изначального, а в группе аторвастатина — на 4,2%. В обеих группах наблюдалось снижение уровня холестерина ЛПНП < 40 мг/дл. При этом лечение симвастатином было более безопасным по сравнению с аторвастатином — повышение уровня ферментов печени более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось у 2,8% пациентов, принимавших аторвастатин, и лишь у 0,4% получавших симвастатин.

Несмотря на более чем убедительные доказательства эффективности применения статинов при атеросклерозе, частота их назначения в амбулаторной практике в России остается невысокой: так, по результатам исследования ОСКАР, проведенного в 36 городах, статины назначались всего 5,6% больным, нуждающимся в такой терапии; постоянно же принимает липидснижающую терапию лишь 1% больных. Кроме того, средняя доза статинов, назначаемых пациентам в России, в два раза ниже таковой в мировой практике, высокие же дозы статинов в российской практике не соответствуют таковым в мире (табл. 1).

Как правило, именно высокая стоимость оригинальных препаратов ограничивает их применение в широкой клинической практике. После окончания

Препарат	Для РФ	В мире
Симвастатин мг/сут	40	80
Аторвастатин мг/сут	20	40-80
Розувастатин мг/сут	20	40

действия патента на оригинальный препарат в 2006 г. среди всех назначаемых в США препаратов симвастатина более 80% рынка занимают именно генерические лекарственные средства, при этом их использование позволило снизить стоимость лечения статинами до 4 долларов в месяц (данные IMS). Учитывая, что в России пациенты вынуждены самостоятельно оплачивать медикаментозное лечение, появление на рынке высококачественных генериков является крайне важным, поскольку позволяет существенно снизить стоимость терапии, увеличив таким образом ее доступность.

Что касается опасений в отношении риска развития побочных эффектов статинов, которыми врачи иногда пытаются оправдать низкую назначаемость статинов, то они чаще всего являются безосновательными. Более того, на сегодня отсутствуют доказательства того, что при использовании статинов в высоких дозах повышается риск развития клинически значимых повреждений печени по сравнению с более низкими дозами.

Согласно данным FDA, проводившем анализ побочных эффектов всех статинов, представленных на американском рынке с ноября 1997 по сентябрь 2004, частота гепатитов среди всех отмеченных побочных эффектов от приема статинов была незначительной и не превышала 1-4% (для разных препаратов).

Однако следует отметить, что на тот период времени наиболее изученными (и, соответственно, с наибольшим количеством отчетов о побочных эффектах) были аторвастатин и симвастатин. Не высокая частота побочных эффектов, в частности гепатитов, выявленная у розувастатина, по сравнению с другими препаратами данной группы может объясняться тем, что розувастатин появился на рынке последним, соответственно, количество пролеченных данным препаратом пациентов к моменту анализа было также наименьшим (рис).

В таблице 2 приведены данные исследования с участием 360 пациентов, которые подтверждают незначительное различие между повышением уровней печеночных ферментов при приеме статинов и плацебо.

В целом гепатотоксичность вследствие применения статинов отмечается у 1-3% пациентов, является дозозависимой и, как правило, обратима после снижения дозы статина или при его отмене. После нормализации показателей ферментов печени допустимо повторное назначение статинов, которое может не сопровождаться повышением аминотрансфераз. Тем не менее необходимо соблюдать осторожность при назначении статинов пациентам с заболеваниями печени; в таких случаях рекомендуется проводить функциональные тесты перед началом лечения, а также

Активность, Е/л	На статинах (n=139)	Без приема статинов (n=221)
АЛТ	17,8	16,5
АСТ	21,8	18,8
КФК	80,0	79,7

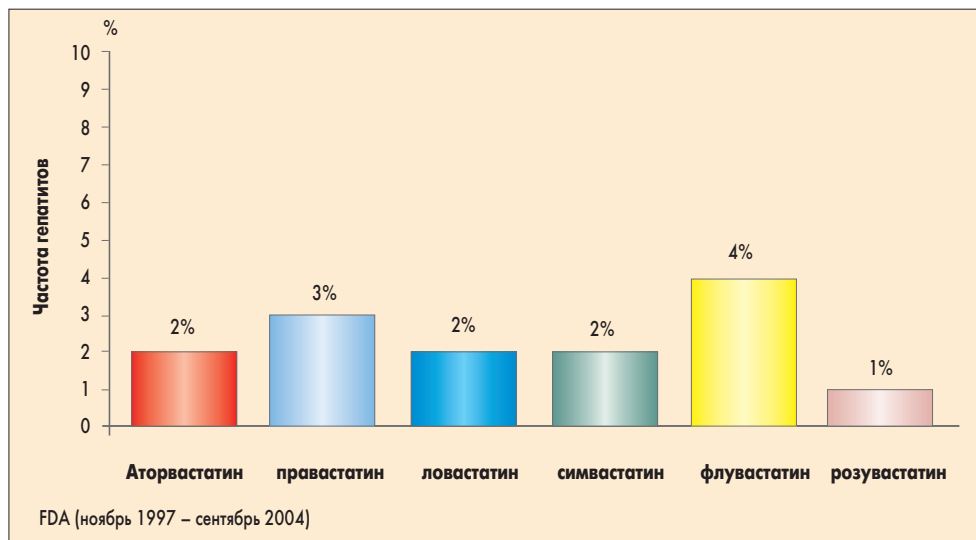


Рис. Доля гепатитов (в %) в общей структуре побочных эффектов терапии статинами

регулярно в ходе терапии даже при отсутствии каких-либо симптомов, поскольку в клинических исследованиях повышение уровня аминотрансфераз вследствие приема статинов было, как правило, бессимптомным. Подводя итог, необходимо отметить, что статины, в частности симвастатин, обладают широкой и убедительной доказательной базой, подтверждающей высокую долговременную эффективность и безопасность этих препаратов для вторичной профилактики тяжелых сердечно-сосудистых событий и смерти. С целью вторичной профилактики атеросклеротических осложнений симвастатин

целесообразно назначать пациентам из групп среднего и высокого риска при отсутствии непереносимости за исключением больных с тяжелой почечной и сердечной недостаточностью. При этом для достижения наибольшего эффекта целесообразно раннее назначение симвастатина в дозах, достаточных для достижения целевого уровня липидов; симвастатин в высоких дозировках (80 мг и выше) допустимо назначать, если через 8 нед терапии не достигнуты целевые уровни липидов (ISA Congress, 2009).

Подготовила Татьяна Спринсян



Выбор во имя жизни

- Значительное снижение уровня холестерина^{1,2}
- Выраженное снижение риска ССЗ³
- Стандарт высокого качества⁴



Вабедин 10 мг: Регистрационное удостоверение № UA/7423/01/01
 Вабедин 20 мг: Регистрационное удостоверение № UA/7423/01/02
 Вабедин 40 мг: Регистрационное удостоверение № UA/7423/01/03



1) Li JJ et al., Rapid effects of simvastatin on lipid profile and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2003;26:472-6.
 2) Stein E et al., Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. Am J Cardiol 2000;86:406-11.
 3) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
 4) Quality tested by BERLIN CHEMIE AG