

В.И. Волков, д.м.н., профессор ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Эффективность и безопасность статинов: выбор препарата

В основе первичной и вторичной профилактики клинических проявлений атеросклероза лежат мероприятия, направленные на коррекцию тотального кардиоваскулярного риска, который определяется в основном особенностями образа жизни, курением, дислипидемией, артериальной гипертонией, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. В реальной жизни, как правило, встречается сочетание этих факторов [1, 2].

Наибольшее внимание с точки зрения патогенетического лечения атеросклероза заслуживает коррекция дислипидемий, заключающаяся, главным образом, в снижении уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Эта коррекция частично может быть достигнута за счет изменения образа жизни, но главным образом – за счет приема лекарственных препаратов.

Безусловным лидером среди препаратов для лечения дислипидемий на сегодняшний день остаются статины [3].

Данные метаанализа рандомизированных исследований (4S, HPS, CARE, ASCOT-LLA и др.) показывают, что снижение ОХ на 25% и ХС ЛПНП на 30% приводят к снижению сердечно-сосудистых событий и смертности в среднем на 30%. Поэтому на сегодняшний день уровни ОХ и ХС ЛПНП являются основной мишенью в лечении дислипидемий.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2011) лечение должно быть направлено на достижение целевого уровня ХС ЛПНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл.).

Известно, что эти целевые уровни рекомендованы на основании ряда крупномасштабных исследований (REVERSAL, PROVE-IT, A-to-Z, TNT, IDEAL и др.), свидетельствующих о том, что более выраженное снижение ХС ЛПНП под влиянием высоких доз аторвастатина (80 мг) предупреждает несколько большее количество сердечно-сосудистых событий, чем использование обычных режимов липидоснижающей терапии (правастатина 40 мг, аторвастатина 10 мг) [4].

Результаты этих исследований легли в основу формирования концепции «чем ниже – тем лучше». Однако, как показывает тщательный анализ результатов этих и ряда других исследований, концепция «чем ниже – тем лучше», реализуемая использованием высоких доз статинов, справедлива далеко не для всех пациентов. Особенно это касается лечения больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) (исследования TNT, IDEAL) [3, 5].

В исследовании TNT различие в частоте конечных точек хоть и достигло достоверного уровня при дозе аторвастатина 80 мг по сравнению с 10 мг, но эта разница при 8-кратном увеличении дозы составила всего 2,1%. Не было различий в смертности от каких-либо причин.

В исследовании IDEAL при сравнении эффективности у постинфарктных больных высоких доз аторвастатина (80 мг) с обычными дозами симвастатина (20 мг), несмотря на большее снижение уровня ХС ЛПНП в группе аторвастатина, существенное различие в основных коронарных событиях (нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) и общей смертности не отмечалось.

Некоторое уменьшение риска важных сердечно-сосудистых событий при лечении высокими дозами аторвастатина (TNT) и симвастатина (A-to-Z) перекрывалось

повышением риска осложнений (повышение ферментов печени, миалгии) и необходимостью более тщательного мониторинга.

Учитывая сложность, затратность, побочные эффекты и, следовательно, необходимость мониторинга, проблема высоких доз статинов, необходимых для интенсивного лечения пациентов с очень высоким и высоким риском, может быть решена назначением розувастатина, обладающего более сильным и быстрым липидоснижающим эффектом.

Установлено, что уже в начальной суточной дозе 10 мг розувастатин снижает ХС ЛПНП на 46%, а в дозе 20 мг – свыше 52%, что эквивалентно 20 и 40 мг аторвастатина соответственно [6].

В настоящее время практически завершена программа клинических исследований розувастатина GALAXY (29 исследований с участием 170 тыс. пациентов) [3].

Исследования по программе GALAXY были посвящены изучению гиполипидемической эффективности розувастатина и его влияния на маркеры воспаления (STELLAR, MERCURY I, II; ORBITAL, DISCOVERIS, COMETS, PLUTO, POLARIS, SOLAR, EXPLORER и др.), на торможение и регресс атеросклероза (ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN), а также на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (AURORA, CORONA, JUPITER, LUNAR).

Как в сравнительных, так и в плацебо-контролируемых исследованиях тщательно анализировались показатели безопасности и переносимости препарата.

Гиполипидемическая активность розувастатина

В шестинедельном открытом исследовании STELLAR проводилось сравнение гиполипидемической эффективности розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина. Результаты показали, что розувастатин является самым эффективным статином в снижении ХС ЛПНП: при приеме 10-40 мг розувастатина ХС ЛПНП снижались на 45-55%, аторвастатина (10-80 мг) – на 37-51%, симвастатина (10-80 мг) – на 28-46% и правастатина (10-40 мг) – всего на 20-30% [6].

Целью исследования MERCURY I была оценка эффекта достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого риска при переходе от стандартных доз аторвастатина, симвастатина и правастатина к низким дозам розувастатина. Было показано, что перевод на розувастатин в дозе 10 мг позволил пациентам значительно быстрее и лучше достичь целевых уровней ОХ и ХС ЛПНП:

- у 86% пациентов достигались целевые уровни в сравнении с 80%, которые оставались на приеме аторвастатина в дозе 10 мг;
- у 86% пациентов достигались целевые уровни в сравнении с 72%, которые оставались на приеме симвастатина в дозе 20 мг;
- у 88% пациентов достигались целевые уровни в сравнении с 66%, которые оставались на приеме правастатина в дозе 40 мг [7].

Значительное преимущество розувастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

доказано и в исследовании SOLAR, которое проводилось в 145 центрах США: 76% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с 58 и 53% пациентов, получавших аторвастатин и симвастатин. Побочные эффекты встречались с одинаковой частотой во всех группах, и только 3% всех пациентов прекратили лечение из-за побочных явлений [8].

Таким образом, по результатам сравнительных исследований (STELLAR, MERCURY I, SOLAR) можно сделать вывод, что розувастатин в невысоких и средних дозах (10-20 мг) превосходил другие статины, назначаемые в более высоких дозах (аторвастатин, симвастатин, правастатин), по гиполипидемической активности и возможности достижения целевых уровней ХС ЛПНП в более ранние сроки. При этом безопасность и переносимость розувастатина была сравнимой с таковыми других статинов [3, 9].

Кроме того, розувастатин снижал уровень триглицеридов и существенно повышал уровень ХС ЛПВП (на 9-11%) [3].

Розувастатин и регресс атеросклеротических бляшек

Регресс атеросклеротического процесса в коронарных артериях был доказан в сравнительном исследовании REVERSAL с использованием высоких доз аторвастатина (80 мг) в 2004 г. [10].

В соответствии с программой GALAXY, изучению влияния розувастатина на атеросклероз в коронарных и сонных артериях посвящено четыре специально спланированных исследования (ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN).

Исследование ASTEROID ставило перед собой целью ответить на вопрос: может ли агрессивная терапия статином (розувастатином 40 мг), которая сопровождается значительным снижением уровня ХС ЛПНП и повышением уровня ХС ЛПВП, привести к обратному развитию (регрессу) коронарного атеросклероза. Исследование проводилось в течение двух лет в 57 клинических центрах США, Канады и Западной Европы при участии 507 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Лечение розувастатином в дозе 40 мг привело к значительному снижению ХС ЛПНП (на 53%) и существенному повышению ХС ЛПВП (на 15%). Влияние на коронарный атеросклероз оценивалось методом внутриконтрастного ультразвукового исследования. Анализ, проведенный у 349 пациентов, показал уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 6,8%. Относительный объем атеросклеротической бляшки уменьшился у 64% пациентов, а у 78% пациентов уменьшился абсолютный объем атеросклеротической бляшки в наиболее пораженном сегменте коронарной артерии на 9,1%. Данные, полученные в исследовании ASTEROID, свидетельствуют о том, что при использовании интенсивного режима применения розувастатина можно не только замедлить прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, но в некоторых случаях даже добиться его обратного развития [11].

Лечение максимальными дозами розувастатина, использованными в данном исследовании, хорошо переносилось, не было существенного повышения печеночных трансаминаз, клинически значимых случаев миопатии и рабдомиолиза [11].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR определялось, может ли лечение розувастатином вызвать замедление прогрессирования или регресс атеросклероза сонных артерий у лиц без ИБС с относительно низким сердечно-сосудистым риском на основании показателя толщины комплекса интима-медиа (ТИМ). В исследование вошли 984 пациента, которые получали розувастатин 40 мг (n=702)



В.И. Волков

или плацебо (n=282) на протяжении 24 мес, с исходным показателем ТИМ в пределах 1,2-3,5 мм. В результате было показано, что в группе розувастатина ХС ЛПНП снизился на 48,8%, а ХС ЛПВП повысился на 8%. Уменьшение ТИМ в сонных артериях в группе лечения составило 0,0014 мм в год, в то время как в группе плацебо отмечалось ежегодное повышение ТИМ на 0,0131 мм/год (p<0,001). В целом терапия розувастатином по сравнению с плацебо в течение двух лет значительно уменьшила степень прогрессирования атеросклероза. Случаев миопатии, рабдомиолиза, печеночной или почечной недостаточности не было зарегистрировано ни в одной группе. Повышение активности сывороточной АЛТ была сопоставима в обеих группах и встречалась всего в 0,6% случаев [12, 13].

Влияние розувастатина на каротидный атеросклероз изучалось в рандомизированном двойном слепом исследовании ORION, в котором применяли неинвазивную визуализацию бляшек с помощью магнитно-резонансной томографии. Особенность этого исследования заключалась в том, что пациенты были разделены на две группы: пациенты первой группы принимали розувастатин в низкой дозе – 5 мг, второй – в высокой – 40-80 мг. Основное значение этого исследования заключается в том, что лечение даже небольшими дозами розувастатина сопровождалось уменьшением богатого липидами ядра бляшки без существенного изменения их количества [14].

Эти клинические исследования (ORION, METEOR, ASTEROID) показали, что длительное лечение розувастатином сопровождается обратным развитием атеросклероза как у лиц с ИБС (ASTEROID), так и у лиц с начальными проявлениями атеросклероза без ИБС (METEOR) и стабилизацией атеросклеротических бляшек даже с использованием низких доз розувастатина (ORION).

В настоящее время известны результаты проспективного рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования SATURN, в котором оценивалось влияние двух режимов интенсивной гиполипидемической терапии (высокие дозы розувастатина и аторвастатина) на прогрессирование коронарного атеросклероза. В исследовании приняли участие 1039 пациентов с верифицированной ИБС. Больные были рандомизированы в две группы: в одной группе проводилось лечение розувастатином (40 мг), в другой – аторвастатином (80 мг). После 104 нед лечения в группе розувастатина было более значительное снижение ХС ЛПНП, чем в группе аторвастатина (1,62 ммоль/л против 1,82 ммоль/л) и более значительное повышение уровня ХС ЛПВП (1,30 ммоль/л против 1,26 ммоль/л). В качестве первичной конечной точки оценивали объем атеромы в процентах, который снизился при применении аторвастатина на 0,99%, а при применении розувастатина на 1,22%. Хотя объем атеромы в группе розувастатина уменьшился в большей степени, чем в группе аторвастатина, разница между группами не достигла статистической значимости. Однако при анализе изменения общего объема атеромы по сравнению с исходной было выявлено достоверное преимущество розувастатина перед аторвастатином: общий нормализационный объем атеромы был более благоприятным у розувастатина (-6,39 мм³) по сравнению с аторвастатином (-4,42 мм³). Оба препарата индуцировали регресс атеромы у большинства больных: 68,5% – в группе розувастатина и 63,2% – в группе аторвастатина. Оба препарата имели благоприятный профиль безопасности,

Продолжение на стр. 26.

Таблица. Целевые уровни ХС ЛПНП			
Рекомендации	Класс	Уровень	
У пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (установленное сердечно-сосудистое заболевание, СД 2 типа, СД 1 типа с поражением органов-мишеней, умеренная или тяжелая ХПН или риск по шкале SCORE ≥10%) целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и/или ≥50% снижения, если достичь целевых уровней не удалось	I	A	
У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (значительное повышение одного фактора риска, риск по шкале SCORE ≥5 до <10%) необходимо достичь целевого уровня ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл)	IIa	A	
У пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском (риск по шкале SCORE ≥1 до <5%) необходимо достичь целевого уровня ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)	IIa	C	

