

## Применение симвастатина в клинической практике: 10 вопросов и ответов

Продолжение. Начало на стр. 3.

Другое клиническое исследование, UCSF Statin Study, в котором участвовали более 900 больных, показало, что после 6 мес лечения симвастатином и правастатином происходило достоверное снижение офисного САД и ДАД (на 2 и 2,4 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с соответствующими показателями на фоне плацебо. Механизмы снижающего АД эффекта статинов могут быть вторичными по отношению к их влиянию на функцию эндотелия.

**Положительное влияние статинов на функцию эндотелия хорошо документировано: оно реализуется как путем увеличения активности вазодилататоров, так и за счет снижения таковой вазоконстрикторов в сосудистой стенке. Вазодилатирующий эффект статинов усиливается за счет их способности снижать продукцию эндотелина 1 — мощного вазоконстрикторного фактора.**

Статины (в частности, симвастатин) оказывают антиишемический эффект за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции коронарных артерий. Так, в группе пациентов с ИБС, получавших симвастатин (по сравнению с группой плацебо), при проведении нагрузочной пробы увеличилось время до наступления ишемии и уменьшилась величина депрессии сегмента ST; по данным холтеровского ЭКГ-мониторирования отмечено уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда.

Антиоксидантный эффект статинов ассоциируется с уменьшением синтеза свободных радикалов, симвастатин оказывает ингибирующий дозозависимый эффект на окисление ЛПНП, что приводит к снижению продукции окисленных ЛПНП и замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенных клеток, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, в результате чего также замедляется атерогенез.

Статины являются мощными противовоспалительными средствами. Относительно симвастатина было показано, что он уменьшает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия (которая увеличивается в результате повышенной экспрессии молекул адгезии, например Р-селектина, и межклеточных молекул адгезии-1 на поверхности клеток эндотелия) у мышей с гиперхолестеринемией и дефицитом аполипопротеина Е независимо от действия на липиды. Также было показано, что симвастатин подавляет синтез важных провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли.

**Вопрос 5. Имеет ли клиническое значение липофильность симвастатина?**

Липофильными (симвастатин, аторвастатин) и гидрофильными (правастатин, розувастатин) статинами продемонстрирована различная тканевая селективность. Липофильные статины проникают через мембрану в клетку путем пассивной диффузии и потому широко распространяются в различных тканях и органах, тогда как попадание в клетки гидрофильных статинов зависит от присутствия специфического опосредованного переносчиком механизма. Поэтому выявленные в исследованиях культуры клеток отличия между различными статинами относительно антипролиферативного и проапоптозного эффектов на гладкомышечные клетки и влияние на экспрессию цитокина большей частью объяснялись их различной липофильностью. Кроме того, эти различные свойства *in vitro* подняли вопрос в отношении того, демонстрируют ли статины различные плейотропные эффекты *in vivo*.

Наиболее ранние данные относительно потенциальной роли терапии статинами при сердечной недостаточности (СН) получены после *post hoc* анализов больших клинических испытаний. В ретроспективном анализе исследования 4S, включавшего 4444 больных с ИБС без СН, было показано, что в течение 5-летнего периода наблюдения применение симвастатина по сравнению с плацебо уменьшило риск возникновения СН (10,3 и 8,3% соответственно;  $p < 0,05$ ).

В исследовании HPS, включавшем более 20 тыс. пациентов, терапия симвастатином ассоциировалась с уменьшением частоты хронической СН на 14%.

Недавний метаанализ, включавший в т. ч. исследования GISSI-HF и CORONA, показал, что назначение липофильного статина приводит к лучшим результатам по сравнению с розувастатином. Метаанализ, который включал 10 исследований ( $n = 10\,192$ ) с длительностью наблюдения от 3 до 47 мес, продемонстрировал, что лечение симвастатином в отличие от терапии

розувастатином приводило к существенному увеличению фракции выброса левого желудочка.

**Таким образом, сегодня существует мнение, что липофильные статины (в т. ч. симвастатин) могут улучшать выживаемость больных с СН в отличие от гидрофильных (розувастатин), которые в общем показали менее благоприятные эффекты.**

Различия в эффективности при СН связывают с различиями в липофильности — гидрофильному статину в отличие от симвастатина или аторвастатина свойственны плохое проникновение в экстрапеченочные ткани и очень низкое поглощение сердечной мышцей.

**Вопрос 6. Можно ли не опасаться риска развития СД при назначении симвастатина?**

Публикации всех основных исследований, в которых изучались эффекты статинов, содержат специальный анализ в отношении группы пациентов с СД. Следует подчеркнуть, что наиболее строгие доказательства эффективности статинов получены при применении симвастатина. Сведения по другим препаратам этой группы основаны на анализе данных в отношении существенно меньшего количества больных.

В исследовании 4S была ретроспективно проанализирована подгруппа пациентов с СД ( $n = 202$ ), у которых лечение симвастатином приводило к снижению риска основных коронарных событий (коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда) на 55% ( $p = 0,002$ ). При анализе результатов с применением новых диагностических критериев Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ( $p = 0,001$ ) у больных СД ( $n = 251$ ) и на 38% ( $p = 0,003$ ) у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе ( $n = 343$ ). Было также продемонстрировано, что снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП улучшало прогноз больных с СД и ИБС более значимо, чем участников без диабета.

В 2003 г. были опубликованы результаты дополнительного анализа подгруппы, включавшей 5963 больных СД, которые принимали участие в исследовании HPS (Heart Protection Study); при этом у 2912 (49%) из них на момент включения отсутствовали признаки поражения сосудистого русла любой локализации. Ранее такое значительное количество больных СД, особенно без ИБС, в исследовании с применением статинов не включалось. Через 4,8 года среди пациентов с СД, получавших симвастатин, по сравнению с участниками группы плацебо отмечены уменьшение комбинированной первичной конечной точки на 33% ( $p = 0,0003$ ), значительное снижение риска неблагоприятного исхода (первый нефатальный инфаркт или коронарная смерть) на 27% ( $p < 0,0001$ ), коронарной смерти на 20% ( $p = 0,02$ ), развития первого нефатального инфаркта миокарда на 37% ( $p = 0,0002$ ); уменьшение потребности в проведении реваскуляризации миокарда на 17% ( $p = 0,02$ ). В группе получавших симвастатин была меньшей частота микрососудистых осложнений СД (5,2 против 6,5% в группе плацебо;  $p = 0,03$ ), риск возникновения первого сердечно-сосудистого осложнения у больных без сопутствующей ИБС уменьшался на треть. Как и у пациентов без СД, у больных с данной патологией действие симвастатина не зависело от исходного уровня липидов крови, степень снижения холестерина ЛПНП на фоне терапии симвастатином у пациентов с СД и без такового была одинаковой. При пересчете на 1 тыс. больных СД прием симвастатина в течение 5 лет наблюдения предотвращал  $49 \pm 11$  первичных конечных точек и  $85 \pm 19$  всех конечных точек; т. е., чтобы предотвратить один эпизод (нефатальный инфаркт, реваскуляризацию, инсульт или смерть), необходимо в течение 5 лет лечить 12 больных.

В 2010 г. был опубликован еще один метаанализ 13 клинических исследований, включавший 91 140 участников, среди которых было 4275 больных СД 2 типа; из них 2226 в течение 4 лет принимали статины, а 2052 не получали указанных препаратов. Оказалось, что небольшое, но достоверное увеличение новых случаев диабета наблюдалось среди пациентов, получавших статины, причем риск развития впервые выявленного СД при терапии статинами особенно выражен в группе пожилых больных. Риск этот относительно невысок — один дополнительный случай заболевания СД 2 типа за 4 года приема статинов развивается при лечении 255 больных, исходно указанной патологии не имевших. При этом статины могут предотвратить 5,4 сердечно-сосудистых события на каждый ммоль/л снижения уровня холестерина ЛПНП.

В настоящее время в рекомендациях ADA и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) статины рассматриваются как средство первого выбора при гиплипидемической терапии у больных СД 2 типа.

**Назначение статинов при СД 2 типа является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии. Очевидная польза, выражающаяся в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, при применении статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа многократно доказана и не вызывает сомнений.**

По мнению экспертов Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), небольшой риск развития СД компенсируется уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Эта точка зрения отражена и в новых совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и EASD, вышедших в 2013 г., где указывается, что преимущества терапии статинами в снижении уровня холестерина ЛПНП и уменьшении риска сердечно-сосудистых событий обнаруживаются во всех анализах подгрупп основных рандомизированных контролируемых исследований.

**Вопрос 7. Способны ли статины (в частности, симвастатин) снижать частоту развития инсультов?**

В исследовании 4S, в котором впервые была доказана эффективность статинов, было отмечено значительное снижение риска инсульта (на 30%) после 5 лет лечения в группе симвастатина по сравнению с группой плацебо, хотя количество летальных исходов вследствие цереброваскулярной патологии было сопоставимым. Частота неэмболических ишемических инсультов и транзиторных нарушений мозгового кровообращения снизилась на 51 и 35% соответственно.

Метаанализ 164 краткосрочных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, 58 рандомизированных исследований риска коронарных событий, 9 когортных и 58 рандомизированных исследований показал, что снижение риска инсульта связано с величиной снижения уровня холестерина ЛПНП: уменьшение его содержания на 1,0 ммоль/л ассоциировалось со снижением риска всех инсультов на 10%.

В 2004 г. опубликованы результаты очередного метаанализа влияния статинов на риск развития инсульта. К моменту выполнения этой работы число больных, леченных статинами в рамках контролируемых исследований, превысило 90 тыс. В анализ были включены данные 26 рандомизированных плацебо контролируемых исследований с использованием симвастатина, аторвастатина, правастатина и ловастатина. Всего в отобранных исследованиях участвовали 49 309 больных, получавших активное лечение, и 48 672 пациента, входивших в соответствующие контрольные группы. Общее число инсультов у больных, получавших статины, составило 1332, в контрольной группе — 1646. Таким образом, применение статинов снижает риск развития инсультов на 21% с очень высокой степенью достоверности ( $p < 0,0001$ ).

Одним из ключевых результатов исследования HPS стало снижение частоты развития инсультов в группе леченных симвастатином на 25%. При включении в HPS 3280 больных имели признаки цереброваскулярного заболевания (негеморрагического инсульта без потери трудоспособности, транзиторного нарушения мозгового кровообращения, эндартерэктомии или ангиопластики сонной артерии в анамнезе). Данные специального анализа популяции HPS в отношении развития инсультов показали, что у больных с высоким риском сосудистой смерти лечение симвастатином (40 мг/день) существенно уменьшало число инсультов по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо, причем степень снижения не зависела от исходного липидного спектра крови, наличия у пациентов СД, АГ, пола, возраста и была приблизительно одинаковой у больных ИБС и пациентов без коронарных нарушений. Симвастатин по сравнению с плацебо достоверно снизил комбинированный риск нефатального и фатального ишемического инсульта у пациентов без предшествующего цереброваскулярного заболевания (3,2 и 4,8% соответственно, снижение относительного риска на 33%;  $p = 0,0001$ ). Достоверно снизился риск развития не только ишемических, но и неидентифицированных инсультов, среди которых большее число, очевидно, составляли ишемические

нарушения. При этом, что особенно важно, не было различий в частоте геморрагических инсультов между группами симвастатина и плацебо. Прием симвастатина существенно снизил потребность в проведении процедур реваскуляризации в других сосудистых бассейнах (450 против 532 в группе плацебо;  $p=0,006$ ), в большинстве случаев эти различия были связаны со снижением потребности в каротидной эндалтерэктомии (42 против 82;  $p=0,0003$ ). На фоне приема симвастатина меньшим было и количество пациентов, перенесших как минимум один эпизод преходящего нарушения мозгового кровообращения (204 против 250 в группе плацебо;  $p=0,02$ ). Наиболее выраженным указанным различием было среди больных без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе (153 против 203;  $p=0,006$ ). Применение симвастатина в течение 5 лет может предотвратить 16 инсультов на 1 тыс. леченых больных.

Метаанализ, включавший, помимо HPS, еще 11 исследований (GREACE, AFCAPS/TextCAPS, Post-CABG, GISSI, WOSCOPS, CARE, 4S, ASCOT, PROSPER, LIPID, ALLHAT), показал, что среди 42 532 больных, принимавших терапию статинами, был зарегистрирован 1261 случай инсульта, тогда как среди 42 507 пациентов, получавших плацебо, — 1544 случая (3,0 и 3,6% соответственно;  $p<0,0001$ ). Наибольшая доказательная база, по данным этого метаанализа, имела для симвастатина.

**Таким образом, на основании многочисленных клинических данных включение статинов, прежде всего симвастатина, в комплекс мероприятий, направленных на профилактику ишемических инсультов, может считаться вполне обоснованным.**

Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация инсульта (2010) рекомендуют назначение статинов с интенсивным липидснижающим эффектом у больных с атеросклеротическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой без установленной ИБС для снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых событий.

**Вопрос 8. Каковы побочные эффекты симвастатина?**

Статины (в т. ч. симвастатин) хорошо переносятся пациентами и, по данным многочисленных клинических исследований, могут считаться одним из наиболее безопасных классов лекарственных препаратов. Основные побочные эффекты статинов включают миопатию и нарушение функции печени.

Миопатия — общий термин, которым обозначается любое заболевание мышц. Термин «миалгия» используется для обозначения мышечной боли и слабости без повышения уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), которое исчезает через 2-3 нед после отмены статина.

Крайним проявлением миопатии является рабдомиолиз — клинический диагноз, основанный на мышечных симптомах, которые сопровождаются значительным повышением уровня КФК (обычно более чем в 10 раз выше верхней границы нормы) и креатинина в крови, окрашиванием мочи в коричневый цвет и миоглобинурией. Последняя вызывает острую почечную недостаточность и в большинстве случаев приводит к смерти больного. Диагноз подтверждается биопсией мышц. Появление симптомов рабдомиолиза требует немедленного прекращения приема статинов, еженедельного наблюдения за симптомами и уровнем КФК. Если больной с нераспознанной миопатией будет продолжать принимать препарат, могут развиваться лизис поперечнополосатой мышечной ткани и острая почечная недостаточность. Если миопатия диагностируется вовремя и препарат отменяется, то патология мышечной ткани носит обратимый характер и возникновение острой почечной недостаточности маловероятно.

Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови и связано с некоторыми состояниями, которые могут ее повысить. К факторам, которые увеличивают риск миопатии, относятся пожилой возраст (особенно старше 80 лет), хрупкое телосложение, женский пол, недостаточное питание, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, особенно при СД; печеночная недостаточность). Недиагностированный гипотиреоз, частота которого увеличивается с возрастом, также является фактором риска тяжелой статинопосредованной мышечной токсичности (рабдомиолиза).

**Существенное преимущество симвастатина состоит в том, что активные формы препарата действуют только в печени и в обычных дозах не достигают периферических тканей; это снижает риск серьезных побочных эффектов, таких как миопатия. Симвастатин в терапевтических**

**дозах (10-40 мг/сут) имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости.**

**Вопрос 9. Каковы лекарственные взаимодействия симвастатина?**

Симвастатин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4, что объясняет возможность лекарственных взаимодействий с препаратами, влияющими на активность печеночных ферментов.

Риск токсичности статинов, особенно миотоксичности, существенно повышается на фоне приема сильных ингибиторов CYP3A4, к которым относят ряд противогрибковых средств — производные имидазола и триазола (итраконазол, кетоконазол), некоторые антибиотики из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), а также гемфибрил. Сочетанное назначение этих препаратов и симвастатина противопоказано. Совместное применение со слабыми или умеренными ингибиторами CYP3A4 — некоторыми блокаторами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин) и антиаритмическими средствами (амиодароном, дронадароном) — требует применения более низких доз симвастатина.

Грейпфрутовый сок ингибирует CYP3A4 и способен резко (в 9 раз) повысить концентрацию симвастатина. Имеет значение не только количество грейпфрутового сока, но и длительность его потребления.

Случаи миопатии, включая рабдомиолиз, были зарегистрированы при совместном применении симвастатина и колхицина, поэтому такая комбинация должна назначаться с осторожностью.

**Вопрос 10. Как выбрать оптимальный статин?**

Учитывая, что терапия, направленная на коррекцию гиперхолестеринемии, должна быть длительной, практически пожизненной, при выборе лекарственного средства на первый план выступает вопрос, касающийся финансовых возможностей пациента годами принимать дорогостоящие препараты.

Ретроспективный фармакоэкономический анализ результатов исследования HPS продемонстрировал, что прием симвастатина ассоциируется с уменьшением расходов, связанных с госпитализацией по поводу любых сердечно-сосудистых осложнений, на 22%; чем более высоким был исходный коронарный риск у пациента, тем более фармакоэкономически обоснованным было применение симвастатина. В исследовании 4S в группе симвастатина было получено снижение общей стоимости госпитализации на 32%.

Появление генерических препаратов симвастатина делает экономически более доступным назначение статинов широкому кругу пациентов. Средством первого выбора заслуженно может считаться Вабадин («Берлин-Хеми») — современный, хорошо изученный в Украине препарат симвастатина с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Исследование, проведенное М.И. Лутаем и соавт. на базе отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (г. Киев), показало эффективность и безопасность препарата Вабадин (симвастатин) для коррекции дислипидемии в условиях клинической практики. Вабадин в начальной дозе 20 мг/сут назначали 44 больным с ИБС в течение 30 дней. Вабадин оказался эффективным у 86,3% участников, причем целевой уровень общего холестерина (<4,5 ммоль/л) и уменьшение уровня холестерина ЛПНП (в среднем на 30,2%) были достигнуты у 63,6% пациентов. В течение периода наблюдения (1 мес) не отмечалось изменений лабораторных показателей, включая уровень печеночных трансаминаз, КФК, креатинина, глюкозы крови. Авторы пришли к заключению, что Вабадин продемонстрировал достаточную гиполипидемическую эффективность, которая по количественным параметрам соответствует таковой, отраженной в результатах крупных клинических исследований; а также хорошую переносимость. Анализ данных исследований показал, что результаты, полученные для Вабадина, воспроизводят известные закономерности, характерные для оригинального препарата симвастатина. Таким образом, Вабадин — высококачественный симвастатин, аналогичный по эффективности и безопасности оригинальному препарату. Эти показатели в целом совпадают с результатами таких известных широкомасштабных исследований, как HPS и 4S, в которых использовался оригинальный симвастатин.

В недавнем исследовании у 26 больных с ИБС и гиперхолестеринемией, которым назначали Вабадин 40 мг/сут, через 8 нед лечения получено достоверное снижение уровня общего холестерина на 30,8%, холестерина ЛПНП на 42,2%, С-реактивного белка на 32% (А.В. Курята и соавт., 2013). По заключению авторов, Вабадин является эффективным и безопасным

препаратом, не вызывает значимых побочных эффектов, которые бы требовали коррекции дозы или прекращения терапии; его применение на практике у больных с ИБС и гиперхолестеринемией может обусловить снижение частоты госпитализации и смертности в популяции.

Вабадин в дозе 20 мг/сут также применяли у 30 пациентов с ИБС (стенокардией напряжения) в сочетании с АГ, СН и гиперхолестеринемией (Ю.М. Мостовой и соавт.). Через 28 дней лечения наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП (на 23,4 и 23,7% соответственно;  $p<0,01$ ), частота приступов стенокардии достоверно уменьшилась (на 52,4%) с одновременным снижением потребности в нитроглицерине на 68,1%. Улучшению клинического состояния пациентов сопутствовали повышение толерантности к физической нагрузке на 43,6% по данным теста с 6-минутной ходьбой, а также достоверное снижение АД на 14,4%. Отсутствие повышения уровня трансаминаз свидетельствовало о хорошем профиле переносимости и безопасности Вабадина. Таким образом, в данном исследовании были подтверждены липидснижающая активность Вабадина, его способность оказывать антиишемический эффект, положительно влиять на уровень АД, повышать толерантность к физической нагрузке, что приводило к клиническому улучшению течения ИБС.

Вабадин также изучался у 30 больных с острым ишемическим инсультом и дислипидемией, которые ранее не получали статины (О.Е. Дубенко и соавт.). Вабадин (40 мг/сут) назначался на вторые-третьи сутки после развития инсульта. Через 90 дней приема препарата уровень общего холестерина снизился в среднем на 22,7%, холестерина ЛПНП — на 39,3%, т. е. у пациентов с инсультом и дислипидемией была подтверждена способность Вабадина в дозе 40 мг/сут снижать уровни общего холестерина и ЛПНП в такой же степени, как и у больных с ИБС. Вабадин хорошо переносился всеми участниками, побочных эффектов или нежелательных явлений не отмечено. Оценка функционального восстановления через 90 дней после острого инсульта показала, что в группе Вабадина количество больных с тяжелой инвалидизацией сократилось до 10,7% (в группе сравнения из 30 больных с острым инсультом, не получавших статины, — до 27,6%), с умеренной инвалидизацией — до 14,3 и 37,9% соответственно. При этом количество больных с хорошим восстановлением, достигших полной независимости от окружающих в повседневной жизни, в группе Вабадина составило 75,0%, в группе сравнения — только 34,5%. Таким образом, в группе Вабадина больных, достигших полного функционального восстановления повседневной активности, было на 40% больше, чем в группе сравнения. За период наблюдения ни у одного больного не развилось повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения. Авторы заключили, что терапия Вабадином в дозе 40 мг может назначаться больным с острым ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой в самые ранние сроки после развития острой церебральной ишемии, поскольку позволяет успешно нормализовать уровни различных фракций холестерина и ассоциируется с улучшением восстановления неврологических функций.

Полученные результаты согласуются с данными в отношении клинического исхода острого ишемического инсульта, продемонстрированными в исследовании MISTICS (Markers of Inflammation after Simvastatin in Ischemic Cortical Stroke), в котором больные получали перорально симвастатин в дозе 40 мг в первые 3-12 ч после острого ишемического инсульта: показано улучшение неврологического исхода через 90 дней.

**Таким образом, симвастатин в настоящее время является бесспорным лидером в группе статинов. Вабадин («Берлин-Хеми») — надежный, хорошо изученный, эффективный и безопасный препарат для коррекции нарушений липидного обмена. Терапия симвастатином (Вабадином) дополняет диетические ограничения для первичной профилактики у лиц 50 лет и старше с СД, повышенным уровнем холестерина ЛПНП, имеющих как минимум 1 фактор риска (АГ или курение). Также врач может рассматривать назначение симвастатина у лиц с генетической предрасположенностью или семейным анамнезом преждевременной ИБС для первичной профилактики.**

Терапия симвастатином (Вабадином) рекомендована для вторичной профилактики у больных с инфарктом миокарда, инсультом в анамнезе или клинически выраженным атеросклерозом для уменьшения риска смерти от всех причин за счет снижения риска кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта и потребности в процедурах реваскуляризации.