

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ³⁻¹¹
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

Литература: 1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81. 2. Wlezbicki AS. Atorvastatin. Exp Opin Pharmacother 2001;2(5):819-30. 3. Sever PS, Dahlöf B, Poultier N, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertension patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58. 4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96. 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-18. 7. P. Amareno, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The New England Journal of Medicine. 2006; 10:549-559. 8. Koren MJ, Hunningake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1772-79. 9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. A randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45. 10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35. 11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercouris B, 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 (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-28. 12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003;92:670-76. 13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61-67. 14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.cisr.org>.

Липримар® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке. Короткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания:** предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний. Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, табакокурение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПНП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе. Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии. Для пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, табакокурение или артериальная гипертензия, препарат Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта. Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнь сердца Липримар® показан для: снижения риска возникновения неletalного инфаркта миокарда; снижения риска возникновения летального и неletalного инсульта; снижения риска проведения процедуры реваскуляризации; снижения риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью; снижения риска возникновения стенокардии. **Гиперлипидемия:** Как дополнение к диете, чтобы снизить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у пациентов с гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и сешанной дислипидемией (типы Ia и IIb по классификации Фредрикссона). Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (типа IV по классификации Фредрикссона). Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (типа III по классификации Фредрикссона), в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно. Для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны. Как дополнение к диете для снижения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В. У маленьких и девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие: а) холестерин ЛПНП остается ≥190 мг/дл или б) холестерин ЛПНП ≥160 мг/дл и в семейном анамнезе наяву ранние сердечно-сосудистые заболевания или два или больше других фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациента детского возраста. **Способ применения и дозы:** во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестеринснижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должна подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеинов в крови пациента. Меню дня следует следить с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровня сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочные действия:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артриты, боли в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. Часто наблюдались: головная боль, запор, боли в горле и горлании, аллергические реакции, отложение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови. Более подробно – см. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, никотином, фтиваринами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома СY450 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазем гидрохлорид, итраконазол, грейфуровый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (рифампицин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, нортециллона и этиазтадиона. Взаимодействие при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВЧЧ (тиранавир/ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВЧЧ (тиранавир/ритонавир) применять с осторожностью и в меньшей дозе. С кларитромицином/интраконазолом, ингибиторами протеаз ВЧЧ (сакивинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосамтревавир, фосамтревавир/ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. Более подробно – см. полную инструкцию. **Особенности применения:** до начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербирирубинемии или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровня креатинфосфокиназы (КОК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. Более подробно – см. полную инструкцию. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.

Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04 , UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014, Приказ МЗ Украины № 484 от 30.05.2016 г.



За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине,
03680, г. Киев, ул. Амосова, 12, 12-й этаж. Тел.: (044) 391-60-50.
WUKLIP0217107

Липримар®
Аторвастатин кальций
Сила. Доказательство. Уверенность

А. Туттоломондо, Д. Ді Раймондо, Р. Пекораро та співавт., Італія

Рання терапія аторвастатином покращує імунозапальні маркери і функціональний результат після гострого ішемічного інсульту

Разом з гіполіпідемічними ефектами статини також можуть позитивно впливати на церебральний кровообіг і паренхіму головного мозку при ішемічному інсульти і реперфузії. В експериментальному дослідженні Asahi і співавт. (2005) статини підвищували рівні ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і мРНК тканевого активатора плазміногену-1 (tPA), не впливаючи на рівні мРНК інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), а аторвастатин зменшував об'єм ішемічної тканини і покращував неврологічні наслідки артеріальної тромбоемболії. Aslanyan і співавт. (2005) встановили, що використання статинів асоціюється зі зниженою смертністю протягом 1 місяця після інсульту. У відомому дослідженні SPARCL (2006) у пацієнтів з нещодавнім ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою аторвастатин 80 мг/добу знижував загальну частоту інсультів і кардіоваскулярних подій.

Нешодавно Pignatelli і співавт. (2012) отримали перші докази того, що аторвастатин швидко й одночасно зменшує окислювальний стрес і агрегацію тромбоцитів шляхом прямого інгібування тромбочитарної Nox2, ізопростанів і тромбоксану А2, продемонструвавши доцільність використання цього препарату для профілактики і модулювання тромбозу.

Запалення відіграє основну роль у розвитку всіх стадій атеросклеротичного процесу. Так само тромбоз і фібриноліз можуть спричинити прогресування вогнищ атеросклерозу. Цікаво, що обидва ці механізми можуть брати участь у патогенезі атеросклерозу великих внутрішньочерепних артерій і ішемічного інсульту, особливо його атеросклеротичного підтипу.

У пацієнтів із кардіомеболічним атеротромботичним підтипами інсульту значно підвищуються плазмові рівні фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіну (IL) 6 і IL-1 β , тоді як у хворих із лакунарним інсультом ці показники суттєво знижаються. У багатьох дослідженнях також було встановлено, що плазмові рівні імунозапальних маркерів достовірно корелюють з об'ємом вогнища ішемії.

Метою цього дослідження було оцінити вплив аторвастатину 80 мг/добу на імунозапальні маркери і функціональні результати в пацієнтів з нещодавнім гострим ішемічним інсультом, класифікованим як атеротромботичний інсульт, які не отримували тромболітичної терапії.

Матеріали і методи

У досліджені могли взяти участь пацієнти з ішемічним інсультом (великим атеросклеротичним інсультом – LAAS за класифікацією TOAS) з чітким часом початку, дефіцитом, виміряним за шкалою

NIHSS, і вихідною комп’ютерною томографією головного мозку, яка показала відсутність внутрішньочерепного крововиливу. Критерії виключення: тромболізис; запальні або інфекційні захворювання; рак; хвороби крові; важка печінкова або ниркова недостатність; лікування протизапальними препаратами. Інсульт діагностували за вогнищевими неврологічними ознаками і симптомами вірогідно судинного походження, які зберігалися протягом ≥ 24 год, з подальшим підтвердженням комп’ютерною томографією або магнітно-резонансною томографією головного мозку.

Пацієнтів рандомізували на дві групи: група А отримувала аторвастатин (Ліпраймар®, Pfizer) 80 мг 1 р/добу починаючи з дня госпіталізації із продовженням лікування після виписки, як це відбувалось у дослідженні SPARCL; група В до виписки аторвастатин не отримувала, а після виписки препарат назначався так само, як у дослідженні SPARCL.

Пацієнтам з порушеннями свідомості або ковтання аторвастатин призначали за допомогою назогастрального зонда після розчинення таблетки.

Як маркери імунозапальної активації оцінювали плазмові рівні IL-1 β , TNF, IL-6, IL-10, Е-селективу, Р-селективу, розчинної молекули міжклітинної адгезії (sICAM-1) і розчинної молекули адгезії ендотелію (sVACM-1). Крім того, визначали плазмові рівні фактора фон Віллебранда (VWF; маркер ендотеліальної дисфункції), tPA-атигену і PAI-1 (маркери тромбозу і фібринолізу відповідно). Лабораторні дослідження здійснювали через 72 год і 7 днів після появи симптомів.

Первинною кінцевою точкою була різниця в середніх рівнях імунозапальних маркерів між групами А і Б через 72 год і 7 днів після інсульту.

Таблиця 1. Імунозапальні маркери і функціональні результати через 72 год після гострого ішемічного інсульту

	Група А (аторвастатин 80 мг)	Група Б (без аторвастатину)	p
NIHSS, бали	14,5±1,3	15,9±0,8	0,030
СРБ, мг/дл	2,4 (0,8-2,9)	3,5 (1,2-4,6)	0,035
TNF, пг/мл	24,3 (7,75-38)	33,5 (10,25-44)	0,023
IL-1 β	8,4 (4-9,8)	11 (5-14)	0,038
IL-6	10,8 (7,2-19)	12,6 (8,5-18)	0,010
IL-10	2,75 (2-7)	2,89 (2-6,5)	0,61
Е-селектив	4,05 (1,2-4,8)	3,79 (1,5-5,7)	0,54
Р-селектив	3,99 (2,8-7,8)	3,87 (3,5-6,9)	0,27
VCAM-1	19 (12,5-27)	23 (14,6-36)	0,025
ICAM-1	13 (7,7-19)	18,7 (10,2-29)	<0,0001

Таблиця 2. Імунозапальні маркери і функціональні результати через 7 днів після гострого ішемічного інсульту

	Група А (аторвастатин 80 мг)	Група Б (без аторвастатину)	p
NIHSS, бали	12,3±0,7	15,2±0,6	0,022
mRS, n (%)			
I	4 (18,18)	3 (15)	0,66
II	5 (22,72)	4 (2)	<0,0001
III	9 (40,9)	3 (15)	<0,0001
IV	2 (9,09)	7 (35)	<0,0001
V	2 (9,09)	3 (15)	0,045
СРБ, мг/дл	1,9 (0,7-2,3)	2,7 (1,5-3,3)	0,043
TNF, пг/мл	16,3 (6,75-26)	22,3 (8,75-38)	0,031
IL-1 β	6,6 (3-11)	9,5 (6,8-12)	0,022
IL-6	8,7 (5,5-14)	10,4 (6,7-17)	0,023
IL-10	3,81 (2,87-4,10)	3,96 (2,5-6,3)	0,77
Е-селектив	2,65 (1,1-5,6)	2,49 (1,4-6,1)	0,42
Р-селектив	3,79 (2,5-7,6)	3,58 (3,1-6,7)	0,25
VCAM-1	13 (7,7-29)	18,7 (7,8-34)	0,025
ICAM-1	13,5 (11,5-26)	18,5 (16,5-31)	0,039

Вторинними кінцевими точками були різниця в середній оцінці за шкалою тяжкості інсульту NIHSS через 72 год і 7 днів після інсульту між групами А і Б, а також різниця в середній оцінці за модифікованою шкалою Rankin (mRS) через 7 днів після інсульту між групами А і Б.

Результати

У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з гострим ішемічним інсультом, класифікованим як LAAS; із них 22 пацієнти були рандомізовані в групу А (лікування аторвастатином) і 20 – у групу Б. За вихідними клініко-демографічними характеристиками, у тому числі факторами кардіоваскулярного ризику (артеріальна гіpertenzія, діабет, дисліпідемія, інсульт в анамнезі), лабораторними показниками (лейкоцити, тромбоцити, ліпідний

профіль та ін.) і кардіоваскулярною терапією перед інсультом (антитромбоцитарні, антигіпертензивні препарати, статини), групи були подібними.

Жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним препаратом через м’язову, печінкову токсичність або інші небажані ефекти. Призначення аторвастатину 80 мг не супроводжувалося будь-якими змінами сироваткових рівнів аланінамін-трансфераз, аспартатамінорансфераз, γ -глутамілтрансфераз або лужної фосфатази.

Середній час появи симптомів інсульту до початку лікування аторвастатину становив $12\pm4,8$ год.

Через 72 год і 7 днів після інсульту у групі А порівняно із групою Б спостерігалися значно нижчі плазмові

Продовження на стор. 12.

A. Туттоломондо, Д. Ді Раймондо, Р. Пекораро та співавт., Італія

Рання терапія аторвастатином покращує імунозапальні маркери і функціональний результат після гострого ішемічного інсульту

Продовження. Початок на стор. 11.

рівні С-реактивного білка, TNF, прозапальних інтерлейкінів і молекул адгезії (табл. 1, 2). За рівнями IL-10 (протизапальний інтерлейкін), Е- і Р-селектину групи в обидва періоди суттєво не відрізнялися.

У пацієнтів, які отримували аторвастатин 80 мг, через 72 год і 7 днів після інсульту спостерігались значно кращі оцінки за шкалою NIHSS порівняно із хворими, які цей препарат не приймали (табл. 2).

Щодо шкали mRS, через 7 днів у групі А (лікування аторвастатином) було значно більше пацієнтів із кращими функціональними результатами порівняно з групою Б (табл. 2).

Цікаво, що в пацієнтів з найбільшим зниженням імунозапальних маркерів через 7 днів спостерігалися також найкращі функціональні результати. Так, у пацієнтів з TNF >20 пг/мл, IL-1 β >7 пг/мл і IL-6 >9 пг/мл середня оцінка NIHSS становила 17,5±1,8, 17,8±1,8 і 18,0±1,4 відповідно, тоді як у пацієнтів з TNF <20 пг/мл, IL-1 β

<7 пг/мл і IL-6 <9 пг/мл – 12,8±1,7, 10,1±1,5 і 11,3±1,6 відповідно. Аналогічна картина спостерігалася і для оцінки за шкалою mRS: при TNF >20 пг/мл, IL-1 β >7 пг/мл і IL-6 >9 пг/мл – 3,9±0,9, 4,0±0,5 і 3,9±0,4; при TNF <20 пг/мл, IL-1 β <7 пг/мл і IL-6 <9 пг/мл – 2,0±0,8, 2,9±0,3 і 2,8±0,3 відповідно.

Обговорення

Результати дослідження надали перші докази того, що аторвастатин, призначений у високій дозі в ранньому періоді після атеросклеротичного ішемічного інсульту, значно знижує маркери імунозапальної активації в гострому періоді інсульту й асоціюється з кращими функціональними результатами щодо гострого неврологічного дефіциту і ступеня дисфункціональних порушень. Після 7 днів від розвитку інсульту суттєвих змін ліпідного профілю не спостерігалося, тобто вищевиведені нейропротекторні ефекти аторвастатину досягались незалежно від його гіполіпідемічної дії.

Отже, значний вплив аторвастатину на маркери імунозапальної активації в гострій фазі інсульту

і функціональні результати вірогідно пояснюються плейотропними ефектами препарату, у тому числі протизапальною, імуномодулюючою, ендотелійпротекторною, анти тромботичною і антиоксидантною дією.

Завдяки нейропротекторним і регенеративним ефектам у головному мозку аторвастатин розглядається як перспективний препарат у профілактиці і лікуванні хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних хвороб. Так, у дослідженні Piermartiri і співавт. (2010) було доведено, що лікування аторвастатином ефективно захищає клітини мозку від дегенерації, обумовленою β-амілоїдом.

Раніше в пілотному рандомізованому дослідженні Montaner і співавт. (2008) оцінювали вплив симвастатину в гострій фазі ішемічного інсульту на імунозапальні маркери (IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, СРБ, TNF та ін.) і неврологічні результати через 1, 3, 5, 7 і 90 днів. Симвастатин застосовували в початковій дозі 40 мг/добу протягом 7 днів з подальшим переходом на дозу 20 мг/добу. У результаті жодних

відмінностей у біомаркерах між групами терапії виявлено не було. Це може пояснюватися тим, що нейропротекторні ефекти аторвастатину не властиві всьому класу статинів, а є унікальними саме для цього препарату.

Висновки

Отримані дані свідчать про ефективність раннього призначення високодозової терапії аторвастатином у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з метою нейропroteкції. Доцільним вбачається подальше вивчення потенційної нейропротекторної ролі аторвастатину при інших гострих неврологічних розладах, таких як травматичний інсульт головного мозку і церебральний крововилив.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Early High-dosage Atorvastatin Treatment Improved Serum Immune-inflammatory Markers and Functional Outcome in Acute Ischemic Strokes Classified as Large Artery Atherosclerotic Stroke: A Randomized Trial. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (13): e3186.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

Реєструйтесь на сайті
www.chil.com.ua



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

Х НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ

м. Київ, вул. Госпітальна, 12



Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua