ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических исследованиях у более 80 000 пациентов[14]

СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП [1,2]
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ [3-11]
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ [12-13]
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.** Wiezbicki AS. Atorvastatin. Exp Opin Pharmacother 2001;2(5):819-30. **3.** Sever PS, Dahlof B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive 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. N Engl J Med 2004;350:1495-504. **6.** Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-18. **7.** P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatine after Stroke or Transient Ischemic Attack.The New England Journal of Medicine. 2006; 10:549-559. **8.** Koren MJ, Hunninghake 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 usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: 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, Papgeorgiou 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.ciscrp.org. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013

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 ЛПВП 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 болезнью сердца Липримар® показан для: снижения риска возникновения нелетального инфаркта миокарда; снижения риска возникновения летального и нелетального инсульта; снижения риска проведения процедур 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, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и сешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона). Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона). Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), 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 мальчиков 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 наявны ранние сердечно-сосудистые заболевания или два или больше других факторов 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 должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции **мочевыводящих путей**. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Часто наблюдали:** головную боль, запор, боль в горле и гортани, аллергические реакции, отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови. Более подробно – см. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приёме Липримара® с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками , колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метабилизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3А4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норетиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (типранавир+ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, интраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нелфинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) 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 гипербилирубинемией 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 уровней креатинфосфокиназы (КФК), 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. Ингибитор ГМГ- КоА-редуктазы. Более подробно – см. полную инструкцию. **Условия отпуска:** По рецепту.

ХС-ЛПНП холестерин липопротеидов низкой плотности.
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. Влад, М. Влад, Л. Петріка та ін., Університет медицини і фармації ім. Віктора Бабеша, м. Тімішоара, Румунія

Нефропротекторні ефекти заміни розувастатину аторвастатином у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) постійно зростає в усьому світі. Одним з важливих хронічних ускладнень ЦД є діабетична нейропатія. У розвинених країнах діабет є основною причиною хвороби нирок кінцевої стадії, і ризик смерті від ниркової патології у пацієнтів із ЦД у 3 рази вищий порівняно із загальною популяцією.

Механізми, які призводять до розвитку діабетичної нефропатії, до кінця не з'ясовані. Відповідно до класичної концепції, ступінь втрати альбуміну із сечею визначається тяжкістю дефекту гломерулярного фільтраційного бар'єра. Сьогодні спостерігається зміна поглядів стосовно механізмів альбумінурії на ранніх стадіях діабетичної нефропатії від вищезгаданої гломерулярної теорії до тубулярної, згідно з якою поява альбумінурії залежить передусім від дисфункції проксимальних канальців, а не від підвищеної проникності клубочкового фільтру.

Подоцити розташовуються на зовнішній частині базальної мембрани клубочків. Їх відшарування і подальша втрата із сечею, а також порушення архітектоніки ендотеліальних клітин клубочків можуть сприяти розвитку і прогресуванню діабетичної нефропатії.

Ліпіди є важливими компонентами подоцитів, і накопичення ліпідів описане при багатьох гломерулопатіях. Краще розуміння біологічної ролі ліпідів у подоцитах може стати підґрунтям для створення нових терапевтичних підходів до лікування первинних і вторинних гломерулопатій, у тому числі діабетичної етіології.

Інгібітори гідроксиметилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА)-редуктази, або статини, пригнічують ендогенну продукцію холестерину шляхом блокування швидкість-лімітуючої стадії його синтезу. Внаслідок цього знижується внутрішньоклітинна концентрація холестерину і підвищується експресія ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, що покращує захват холестерину ЛПНЩ із крові. Статини також мають різноманітні плейотропні ефекти.

Окремі представники класу статинів відрізняються за хімічною структурою, сайтом зв'язування, афінністю до ГМГ-КоА-редуктази і ліпофільністю. Залежно від останньої характеристики статини поділяють на гідрофільні (розувастатин, правастатин, пітавастатин) і ліпофільні (аторвастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин). Ліпофільні статини створюють вищі концентрації в позапечінкових тканинах, тоді як гідрофільні є більш гепатоселективними. Дифузія статинів у позапечінкові тканини може чинити протекторні ефекти на органи, які вражаються при діабеті, зокрема нирки. Вплив різних статинів на подоцити вивчався при багатьох типах гломерулопатії, у тому числі діабетичній нефропатії, в експериментальних і клінічних дослідженнях. Ймовірно, їх ефекти відрізняються залежно від розчинності препарату, хоча інформація щодо цього питання залишається обмеженою.

Метою цього дослідження, проведеного за участю пацієнтів із ЦД 2 типу, було визначити вплив ліпофільного статину (аторвастатину) на подоцити і дисфункцію проксимальних канальців після переводу з гідрофільного статину (розувастатину). Ефекти статинів оцінювали за рівнем екскреції подоцитів із сечею, а також за біомаркерами пошкодження подоцитів і дисфункції проксимальних канальців. Крім того, був вивчений взаємозв'язок між цими змінами і екскрецією кінцевих продуктів глікозилювання із сечею.

Методи

У проспективне рандомізоване дослідження включали пацієнтів із ЦД 2 типу тривалістю 5 років або більше, які отримували протидіабетичну терапію, мали контрольований артеріальний тиск і знаходилися на стабільній терапії розувастатином. Критерієм виключення був діагноз недіабетичної хронічної хвороби нирок. Пацієнтів рандомізували для відміни розувастатину і призначення аторвастатину в еквівалентній дозі (основна група) або продовження прийому розувастатину (контрольна група). Обстеження пацієнтів, яке проводили на початку і після 6 міс лікування, включало визначення таких параметрів сечі: альбумін, креатинін, нефрин, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), кількість подоцитів, α_1-мікроглобулін, молекула ушкодження нирок 1 (КІМ-1) і кінцеві продукти глікозилювання (КПГ).

Результати

У дослідженні взяв участь 71 пацієнт, 63 завершили запланований період спостереження і були включені в остаточний аналіз.

Вихідні клініко-демографічні характеристики пацієнтів були подібними в обох групах. Середній вік становив 59 років, індекс маси тіла – 35 кг/м^2, артеріальний тиск – 143/81 мм рт. ст., глікемія натще – 142 мг/дл, HbA1c – 7,9%, загальний холестерин сироватки – 210 мг/дл, тригліцериди сироватки – 152 мг/дл.

Серед 63 пацієнтів, які завершили дослідження, кількість подоцитів у сечі та рівні біомаркерів пошкодження подоцитів і дисфункції проксимальних канальців були вищими в пацієнтів з більш тяжким ураженням нирок.

Після 6 міс лікування аторвастатином середня кількість подоцитів у сечі значно зменшилася в групі аторвастатину (з 7,0 до 4,0 клітин/мл; $p<0,05$) і не змінилася в контрольній групі (табл.). Зменшення кількості подоцитів спостерігалось у 26 пацієнтів (78,8%), які перейшли на прийом аторвастатину. Паралельно зі зниженням екскреції подоцитів у пацієнтів групи аторвастатину відбувалося зниження рівнів біомаркерів пошкодження подоцитів – співвідношень нефрин/креатинін і VEGF/креатинін, а також біомаркерів дисфункції проксимальних канальців – співвідношень α_1-мікроглобулін/креатинін і КІМ-1/креатинін (табл.). Крім того, лікування аторвастатином супроводжувалося значним зниженням рівня ПКГ у сечі (табл.). У контрольній групі всі вищезазначені маркери не змінювались.

Позитивні зміни кількості подоцитів, а також біомаркерів пошкодження подоцитів і дисфункції проксимальних канальців у групі аторвастатину були помітнішими в пацієнтів з менш тяжким ураженням нирок (тобто у випадках нормо- або мікроальбумінурії) порівняно з пацієнтами з макроальбумінурією. Проте невеликий розмір підгруп завадив розрахунку статистичної значимості цих відмінностей.

Інші оцінювані параметри протягом дослідження не змінювалися в обох групах. Багатомірний аналіз, проведений з поправкою на артеріальний тиск і контроль глюкози, показав значний прямий зв'язок між подоцитурією і співвідношенням альбумін/креатинін сечі, а також зворотний зв'язок між подоцитурією і швидкістю клубочкової фільтрації.

Обговорення і висновки

У проведеному дослідженні вивчили ефекти переведення з ліпофільного статину (аторвастатину) на ліпофільний статин (аторвастатин) у пацієнтів із ЦД 2 типу. Було встановлено, що ця терапевтична стратегія значно зменшує екскрецію подоцитів із сечею і знижує рівні біомаркерів дисфункції проксимальних канальців. Лікування аторвастатином також позитивно впливало на співвідношення альбумін/креатинін сечі і швидкість клубочкової фільтрації, проте ці зміни не досягли статистичної значимості, ймовірно, через відносно нетривалий період спостереження (6 міс).

Подоцитам належить важлива роль у розвитку ниркової дисфункції у пацієнтів із ЦД. Екскреція подоцитів із сечею, а також біомаркери цих клітин (нефрин, VEGF) можуть використовуватись як цінний інструмент для виявлення ураження нирок і моніторингу його прогресування.

На момент включення в дослідження кількість подоцитів у сечі в обох групах була значно вищою в пацієнтів з макроальбумінурією порівняно з пацієнтами з нормо- або мікроальбумінурією. Наявність подоцитів до появи мікроальбумінурії може слугувати маркером ранніх стадій діабетичної нефропатії.

Біомаркери подоцитів, проаналізовані в дослідженні, а саме нефрин і VEGF, демонстрували аналогічну поведінку: їх рівні в сечі збільшувалися паралельно прогресуванню екскреції альбуміну із сечею і визначалися навіть у пацієнтів з нормоальбумінурією. Ці дані узгоджуються з результатами інших експериментальних і клінічних досліджень.

Після заміни розувастатину аторвастатином середня подоцитурія значно зменшилась, і позитивні ефекти спостерігались у більшості пацієнтів (78,8%). Таку саму позитивну динаміку мали і маркери пошкодження подоцитів. Це підтверджують результати попереднього дослідження Takemoto і співавт. (2013), в якому переведення з розувастатину на аторвастатин супроводжувався подібними нефропротекторними ефектами.

Рівень КПГ у сечі також значно знизився після 6 міс терапії аторвастатином. Це дозволяє припустити, що відшарування подоцитів і їх екскреція із сечею може опосередковуватися пошкоджуючою дією КПГ.

Значний нефропротекторний ефект заміни розувастатину аторвастатином в еквівалентній дозі може пояснюватися різним впливом цих препаратів на ліпопротеїни або іншими механізмами. Ліпофільні статини, такі як аторвастатин, потрапляють у мембрани різноманітних клітин, зокрема подоцитів, і пригнічують надлишкову внутрішньоклітинну сигнальну активність, у тому числі мембранної малої ГТФази, і таким чином попереджують патологічну реорганізацію актинового цитоскелету. Натомість гідрофільні статини, наприклад розувастатин, позбавлені цих властивостей.

Переведення на аторвастатин супроводжувалося позитивними змінами не лише подоцитних, а й канальцевих біомаркерів (α_1-мікроглобуліну і КІМ-1). Ці ефекти були більш вираженими в пацієнтів з нормо- або мікроальбумінурією, що свідчить про доцільність раннього призначення аторвастатину.

Отже, проведене дослідження продемонструвало позитивні ефекти аторвастатину на нирки в пацієнтів із ЦД 2 типу. Встановлена кореляція між зменшенням подоцитурії і зниженням біомаркерів дисфункції проксимальних канальців під впливом терапії аторвастатином підтверджує гіпотезу, що клубочкові зміни відбуваються паралельно змінам канальців на ранніх стадіях діабетичної нефропатії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Vlad A. et al. Therapy With Atorvastatin Versus Rosuvastatin Reduces Urinary Podocytes, Podocyte-Associated Molecules, and Proximal Tubule Dysfunction Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Ren Fail 2006 Nov 13; 39 (1): 112-119.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Таблиця. **Параметри аналізу сечі, які після лікування значно відрізнялися між групами аторвастатину і плацебо**

Параметр	Група аторвастатину (n=33)		Контрольна група (n=30)		p*
	На початку	Після 6 міс лікування	На початку	Після лікування	
Подоцити, клітин/мл	7,0 (5,0-10,0)	4,0 (1,0-9,0)	6,0 (4,0-9,0)	6,5 (4,0-8,0)	<0,05
Нефрин/креатинін, мг/г	1,7 (1,0-6,9)	1,3 (0,5-4,9)	1,7 (0,9-7,1)	1,8 (1,0-7,0)	<0,001
VEGF/креатинін, нг/г	262,8 (180,0-905,3)	256,9 (127,4-723,5)	265,3 (184,8-903,7)	267,1 (189,5-927,1)	<0,01
α_1-Мікроглобулін/креатинін, мг/г	10,0 (7,0-56,7)	8,3 (5,7-42,0)	9,9 (7,1-55,8)	9,0 (6,5-52,9)	<0,01
КІМ-1/креатинін, нг/мл	139,5 (110,0-687,9)	136,3 (78,0-646,8)	151,1 (108,6-818,6)	151,8 (106,7-808,5)	<0,001
КПГ, пг/мл	112,6 (70,8-479,5)	101,3 (69,2-466,1)	118,3 (68,6-483,0)	121,9 (72,1-494,8)	<0,001

Примітка: дані представлені як медіана (25 – 75-й процентиль). До лікування за цими параметрами групи статистично не відрізнялись.
** Різниця між групою аторвастатину і контрольною групою після лікування.*