

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 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 Atorvastatin 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, Papatheodorou A, Mergouris 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. **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; 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 смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона). **Гиперлипидемия.** Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона), 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 как дополнение к другим гипохолестеринемическим 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 как дополнение к другим гипохолестеринемическим 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 как дополнение к другим гипохолестеринемическим 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 как дополнение к другим гипохолестеринемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны. **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 для 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 приеме **Липримара®** с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазем гидрохлорид, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома P 450 3A4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэпидрина и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тиранавир-ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир-ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, итраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир-ритонавир, дарунавир-ритонавир, фосампренавир, фосампренавир-ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нефинавир) и ингибитором протеазы 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

Wenbo Liu, Zhipeng Zou, Haipeng Jiang, Qiang Li, Fangming Guo, Zhen Wang, Hongguang Zhu

Высокая доза аторвастатина перед выполнением ЧКВ может предотвращать феномен «no-reflow»

У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST ранняя реваскуляризация методами системного тромболизиса или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является современным стандартом лечения, позволяющим существенно снизить смертность и улучшить прогноз. Однако после ЧКВ часто наблюдается так называемый феномен «no-reflow» – «невосстановленный кровоток», который заключается в отсутствии адекватного кровоснабжения ткани миокарда после успешного восстановления проходимости инфаркт-обусловившей артерии и ассоциируется с худшими исходами. На сегодняшний день патофизиология феномена «no-reflow» остается недостаточно изученной. Очевидно, что он имеет мультифакторную природу. Одно из возможных объяснений – это тромбоз и эмболизация микроциркуляторного русла ишемизированного миокарда, которые могут возникать в условиях местной активации коагуляционного каскада крови и провоспалительных факторов при повышенном уровне липопротеинов (P.H. Jones et al., 2003; B. Zhao et al., 2011; S.S. Zhou et al., 2015). Китайские авторы недавно опубликовали результаты очередного клинического исследования, в котором проверялась гипотеза о превентивном эффекте высоких доз аторвастатина в отношении феномена «no-reflow».

Пациенты и методы

Главный критерий включения – диагноз ИМ с элевацией ST, подтвержденный типичной электрокардиографической картиной, определением уровня сердечного тропонина и другими методами в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца.

ЧКВ с удалением тромба и стентированием коронарных артерий выполняли по общепринятой методике, при необходимости используя предварительную баллонную дилатацию артерии. В качестве критериев «no-reflow» применяли ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и перфузии миокарда (MBG, myocardial blush grade), а именно: TIMI ≤ 2 и MBG ≤ 1 в инфаркт-обусловившей артерии при условии полного удаления тромба, отсутствия диссекции, спазма или дистальной эмболизации после ЧКВ. Кроме того, определяли количественный индикатор успешности реканализации STFC – количество кадров ангиограммы до проникновения контраста в дистальные ветви коронарной артерии. Кровоток в эпикардиальных сосудах и перфузию миокарда оценивали сразу после процедуры ЧКВ два опытных интервенционных кардиолога.

В исследование последовательно включили 138 пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом за период с марта 2014 по январь 2015 года: 78 мужчин и 60 женщин в возрасте 28–87 лет (в среднем $61,2 \pm 4,7$ года). Методом компьютерной генерации случайных чисел пациентов распределяли в три группы одинаковой величины (по 46 пациентов): контрольную, для приема аторвастатина в традиционной дозе и для приема высокой дозы аторвастатина перед ЧКВ. Пациенты контрольной группы не должны были принимать аторвастатин по крайней мере в течение недели до ЧКВ. Во второй группе пациенты получали 20 мг аторвастатина на ночь перед проведением ЧКВ. В третьей группе аторвастатин назначали в два приема по 20 мг за день до процедуры. По исходным и процедурным характеристикам (возраст, пол, длительность выполнения ЧКВ, кровопотеря, длительность пребывания в стационаре) три группы были хорошо сбалансированы и не имели статистически значимых различий.

В течение 12 нед после процедуры ЧКВ у пациентов тщательно мониторировали биомаркеры повреждения миокарда (миокардиальной фракции креатинкиназы – СК-МВ), уровни натрийуретического пептида (рго-BNP), С-реактивного белка (СРБ) и другие показатели. Общий период наблюдения составил 1 год, что обеспечивалось поддержанием телефонной связи с пациентами. Всем пациентам до выполнения ЧКВ, через день после процедуры и повторно в ходе наблюдения выполняли эхокардиографию с определением конечно-систолического (КСД) и конечно-диастолического диаметров (КДД) левого желудочка (ЛЖ) и его фракции выброса (ФВ).

Результаты

Сравнение биохимических маркеров. После ЧКВ наблюдалось снижение уровней СК-МВ, рго-BNP, СРБ во всех трех группах, однако различия в группе высокодозовой терапии аторвастатином были наибольшими и статистически достоверными (табл. 1).

Сравнение данных эхокардиографии. После ЧКВ во всех трех группах отмечалось достоверное уменьшение КДД и КСД ЛЖ по сравнению с исходными показателями, однако различия между группами были не достоверными. Средняя ФВ ЛЖ достоверно увеличилась после процедуры

(в группе 40 мг аторвастатина с $42,4 \pm 4,6$ до $46,3 \pm 4,8\%$), но также без достоверных различий между группами.

Сравнение кровотока в эпикардиальных коронарных артериях и перфузии миокарда. Непосредственно после процедуры ЧКВ показатель STFC у пациентов, которые получали высокую дозу аторвастатина, был достоверно меньшим, чем в группах контроля и обычной дозы аторвастатина, что свидетельствовало о более успешном восстановлении кровотока. Феномен «no-reflow» с градациями TIMI ≤ 2 и MBG ≤ 1 наблюдался достоверно реже в группе высокодозовой терапии аторвастатином, чем в группах контроля (p=0,01) и обычной дозы аторвастатина (p=0,01) (табл. 2).

Сравнение отдаленных исходов. В течение года после процедуры осложнения и неблагоприятные исходы, такие как рестеноз, смерть, нефатальный ИМ и кардиогенный шок, в группе высокодозовой терапии аторвастатином наблюдались реже, чем в группах контроля и обычной дозы аторвастатина, с достоверными различиями для обоих сравнений (p<0,05) (табл. 3).

Таблица 1. Сравнение биохимических маркеров до и после ЧКВ

Маркер	Группы	До ЧКВ	После ЧКВ	P-значение*
рго-BNP (нг/дл)	Контрольная	487,8±21,8	257,2±16,8	<0,05
	Высокая доза	597,4±64,5	121,7±31,5	<0,001
	Обычная доза	512,6±85,3	209,6±17,8	<0,01
СК-МВ (Ед/л)	Контрольная	597,6±37,8	473,8±21,5	<0,05
	Высокая доза	502,5±16,5	112,7±16,5	<0,001
	Обычная доза	511,4±25,6	245,2±16,1	<0,01

Примечание. *Для различий до и после процедуры.

Таблица 2. Частота возникновения феномена «no-reflow» по критериям TIMI и MBG сразу после процедуры ЧКВ

Характеристика	Группы	Да	Нет
TIMI ≤ 2	Контрольная	27	19
	Высокая доза	4	42
	Обычная доза	11	35
P-значение		0,01	
MBG ≤ 1	Контрольная	22	24
	Высокая доза	3	43
	Обычная доза	9	37
P-значение		0,01	

Таблица 3. Сравнение частоты неблагоприятных событий в течение года после ЧКВ (n, %)

Событие	Контрольная группа (n=46)	Обычная доза аторвастатина (n=46)	Высокая доза аторвастатина (n=46)	P-значение
Рестеноз	18 (0,40)	16 (0,36)	5 (0,11)	0,03
Смерть	6 (0,13)	2 (0,04)	1 (0,02)	0,02
Нефатальный ИМ	9 (0,20)	6 (0,13)	2 (0,04)	0,02
Нефатальный кардиогенный шок	1 (0,02)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,01
Ремоделирование кровотока в коронарной артерии, на которой проводилось вмешательство	11 (0,24)	21 (0,47)	39 (0,83)	0,03

Обсуждение и выводы

Несмотря на десятилетия совершенствования методики выполнения ЧКВ, феномен «no-reflow» после процедуры встречается с частотой до 40% (A. Uitterdijk et al., 2015), ассоциируется со сниженным качеством жизни пациентов и неблагоприятным прогнозом (C. Stumpf et al., 2009; Y. Shen et al., 2010; S.J. Ahn et al., 2015). Эффективные подходы к лечению невосстановленного кровотока не разработаны. Применение с этой целью аденозина, нитропруссид натрия и других вазодилататоров во время ЧКВ имеет низкий класс показаний Ib в рекомендациях по реваскуляризации миокарда. Активно изучаются стратегии профилактики «no-reflow», одной из которых является предоперационный прием статинов. Предполагается существование взаимосвязи между высоким уровнем липопротеинов плазмы крови, состоянием гиперкоагуляции и феноменом «no-reflow», возникающим в результате тромбоза и эмболизации микроциркуляторного русла миокарда. В предыдущем исследовании было показано, что применение нагрузочной дозы аторвастатина перед выполнением ургентного ЧКВ облегчает заживление миокарда, улучшает прогноз и сокращает число случаев невосстановленного кровотока (M. Clearfield, 2010). Считается, что высокая доза аторвастатина ингибирует образование липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), существенно снижает сывороточный уровень холестерина и таким образом улучшает микроциркуляцию и предотвращает формирование тромбов (H. Zhou et al., 2014; A. Uitterdijk et al., 2015; S.J. Ahn et al., 2015). Кроме того, в экспериментальных исследованиях получены данные о том, что аторвастатин эффективно подавляет секрецию интерлейкина-6 (IL-6), стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 и уменьшает соотношение TNF- α /IL-10 у животных после ИМ. Смещение баланса перечисленных цитокинов под действием аторвастатина достоверно улучшает долгосрочные процессы ремоделирования желудочков сердца и повышает ФВ ЛЖ после ЧКВ (C. Stumpf et al., 2009; Y. Shen et al., 2010; X.J. Zhao et al., 2014).

В настоящем исследовании отсутствие восстановления кровотока по критериям TIMI ≤ 2 и MBG ≤ 1 отмечалось достоверно реже в группе пациентов, которые перед ЧКВ получали дозу аторвастатина 40 мг. Различия по этим показателям были статистически достоверными по сравнению с контрольной группой и группой традиционного дозирования аторвастатина (20 мг). Важно также, что частота сердечно-сосудистых событий после процедуры в группе высокодозовой терапии аторвастатином была достоверно меньшей, чем в группах сравнения. По мнению авторов исследования, это можно объяснить улучшением липидного профиля и редукцией ЛПОНП, что эффективно предотвращает тромбоз микроциркуляторного русла после ИМ с элевацией сегмента ST.

Эхокардиографические показатели у некоторых пациентов сразу после процедуры ЧКВ практически не изменились или даже ухудшились. Это можно объяснить тем, что ремоделирование сердца после острого коронарного синдрома является длительным процессом, и, хотя реканализация инфаркт-обусловившей артерии уменьшает последствия ишемии и гипоксии, позволяя восстановиться функции миокарда, улучшения морфологии желудочков могут некоторое время не определяться. В полном соответствии с этой точкой зрения на протяжении года после ЧКВ в группе высокодозовой терапии аторвастатином регистрировалось меньше рестенозов, смертей, повторных нефатальных ИМ и других неблагоприятных событий, что отражает достоверное улучшение долгосрочных исходов.

Авторы исследования сделали вывод, что назначение высокой дозы аторвастатина (40 мг) пациентам с ИМ с элевацией сегмента ST за день до выполнения ЧКВ может достоверно уменьшить вероятность невосстановления кровотока после реканализации инфаркт-обусловившей артерии, снизить частоту послеоперационных неблагоприятных событий и значительно улучшить долгосрочный прогноз.

Источник: Experimental and Therapeutic Medicine, 2017; 13: 97-102.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья напечатана в сокращении.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.