

Безопасность статиноотерапии: существует ли проблема?

Ответственность врачей – знать и понимать профиль побочных эффектов каждого лекарства, которое они используют в клинической практике.

S.M. Grundy

В настоящее время статины являются основой лечения дислипидемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность этого класса препаратов бесспорна прежде всего при вторичной профилактике у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у лиц, имеющих ее эквиваленты (в частности, сахарный диабет 2 типа). Что касается первичной профилактики, то ее проведение целесообразно у лиц с выраженной гиперхолестеринемией, особенно имеющих дополнительные факторы высокого риска развития атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений.

Кроме того, исследование JUPITER продемонстрировало пользу от применения статинов у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (с повышенным уровнем С-реактивного белка). Таким образом, круг пациентов, нуждающихся в терапии статинами, в последние годы расширился и, по мнению ведущих экспертов, вопрос сегодня состоит не в том, каких больных мы должны лечить с помощью статинов, но, скорее, в выделении тех незначительных групп пациентов, которых, возможно, не нужно лечить.

В крупных рандомизированных клинических испытаниях с применением статинов было показано снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий на 30-40%. Однако известно, что даже при достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных высокого риска сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, что заставляет искать пути решения этой проблемы. Одним из направлений поиска стало изучение эффективности терапии высокими дозами статинов. На основании результатов крупных эпидемиологических исследований эксперты Национальной образовательной программы по холестерину (США) сделали вывод о том, что у больных очень высокого риска достижение более низких целевых уровней ХС ЛПНП на фоне применения высоких доз статинов является обоснованным. В то же время увеличение доз статинов у широкой популяции пациентов в реальной клинической практике сопряжено с повышением частоты возникновения побочных эффектов. Проблема безопасности статинов стала уделять особо пристальное внимание начиная с 2001 г., после отзыва с рынка церивастатина, применение которого в широкой популяции больных привело к росту частоты фатальных случаев рабдомиолиза.

Одно из наиболее основательных исследований по сравнительной оценке безопасности статинов выполнено в рамках регистра PHARMO Study в период с 31 декабря 2002 г. по 1 января 2005 г. и включало 47 543 пациента, принимавших различные статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин). Были проанализированы случаи развития рабдомиолиза, миопатии, острой почечной недостаточности и поражения печени. Результаты исследования показали, что частота побочных эффектов статинов очень низка и не превышает одного случая на 3000 человеко-лет. Профиль безопасности розувастатина не отличался от такового других статинов. В другом крупном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США на протяжении 18 месяцев, сравнивали безопасность разрешенных FDA статинов, частоту госпитализаций по поводу рабдомиолиза, миопатии, почечной или печеночной недостаточности, а также уровень внутригоспитальной смертности в группах больных, принимавших розувастатин (n=11 249) или другие статины (n=37 282). Как и в PHARMO Study, профили безопасности розувастатина и других статинов оказались сравнимыми. Результаты изучения безопасности розувастатина (анализ доклинических премаркетинговых исследований, клинических испытаний 4-й фазы и постмаркетинговых сообщений о нежелательных реакциях) позволили FDA в мае 2005 г. сделать вывод о том, что прием розувастатина не связан с риском развития рабдомиолиза, большим, чем применение других одобренных статинов, при этом также отсутствуют доказательства повышения риска серьезного повреждения почек.

Таким образом, подтвердилось высказывание известного фармаколога К. Furberg о том, что «нет эффекта класса в отношении побочных явлений». Безусловно, верно и утверждение выдающегося эпидемиолога В. Pitt о том, что «практика медицины должна быть основана на научных данных о каждом индивидуальном лекарстве, а не на предположении о взаимозаменяемости лекарств одной группы».

Известно, что потенциальный риск возникновения связанных со статинами осложнений становится реальным при наличии некоторых отягчающих обстоятельств – сопутствующие заболевания, проводимая одновременно другая активная, в том числе и гиплипидемическая, лекарственная терапия, острые изменения состояния, например хирургические операции, травмы, бесконтрольное изменение дозировок и т.д.

Наличие этих отягчающих обстоятельств менее вероятно в условиях рандомизированных контролируемых исследований, для которых характерны тщательный отбор пациентов в соответствии с критериями включения/исключения и внимательный контроль за их состоянием. В то же время в реальной клинической практике пациенты с сопутствующими заболеваниями печени, почек и др., получающие большое количество лекарственных препаратов, – скорее правило, чем исключение.

В связи с этим представляет интерес проведенное в Великобритании крупное популяционное когортное исследование, в котором были включены 129 288 пациентов, принимавших статины, и 600 241 – не принимавших их. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,4 года. По дизайну проект был близок Heart Protection Study (HPS), однако по статистической мощности превосходил HPS и другие известные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с применением статинов. Основная цель исследования заключалась в сравнении профиля безопасности статинов при использовании их в обычной клинической практике у пациентов, которые по уровню сердечно-сосудистого риска были сравнимы с больными из исследования HPS. Согласно результатам сравнительного анализа, встречаемость индуцированных статинами миопатий в повседневной клинической практике (4 на 10 000 человеко-лет) сопоставима с таковой в рандомизированных исследованиях (1 на 10 000 человеко-лет). Частота клинически значимых поражений печени на протяжении первого года оказалась выше у пациентов, принимавших статины в реальной клинической практике. Не подтвердились данные о риске развития других побочных эффектов, обусловленных приемом статинов – анемии, тромбоцитопении, алопеции или панкреатита. Сделан вывод о том, что безопасность применения статинов в реальной клинической практике и в условиях рандомизированных контролируемых испытаний в целом сравнима. Эффективность этого класса препаратов в предупреждении сердечно-сосудистых событий значительно превышает риск побочных явлений, которые в популяции пациентов встречаются редко.

Статины и печень. В настоящее время растет число лиц с хроническими заболеваниями печени с метаболическим синдромом в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени или метаболическими расстройствами на фоне хронического вирусного гепатита С, принимающих статины для предотвращения атеротромботических осложнений. В связи с этим врачи вынуждены учитывать сложные механизмы воздействия статинов на метаболизм печени в данных условиях.

Доказано, что применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы

(АСТ) в крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) при использовании начальных и средних доз у менее чем 1% больных. При применении максимальных доз статинов или при комбинации с эзетимибом этот показатель повышается до 2-3% и не зависит от степени снижения ХС ЛПНП. Повышение уровня трансаминаз наблюдается при лечении любыми дозами всех разрешенных к применению статинов. В 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных трансаминаз у пациентов, продолжающих применять статины без снижения дозы.

Для оценки токсического влияния статинов на печень экспертная группа гепатологов, возглавляемая профессором Д.Е. Cohen, разработала для врачей практического здравоохранения следующие рекомендации:

- оценка уровня печеночных трансаминаз у пациентов, принимающих статины, желательна; при повышении этого показателя проводится дополнительное обследование с целью установления его причины;

- целесообразно определение уровня трансаминаз до начала лечения, через 12 нед после начала терапии, после увеличения дозы препарата и затем периодически в ходе лечения. Поскольку необходимость периодической оценки биохимических показателей функции печени не доказана, существующие рекомендации FDA требуют изменения;

- настороженно следует относиться к появлению желтухи, общего недомогания, признаков повышенной утомляемости, сонливости, увеличению печени, повышению уровня непрямого билирубина и протромбинового времени и других симптомов. К доказательствам токсического влияния на печень относятся желтуха, увеличение печени, повышение уровня непрямого билирубина и протромбинового времени (более высоко, чем повышение уровня печеночных трансаминаз);

- наиболее информативным биохимическим показателем для выявления клинически значимого повреждения печени считается оценка фракций билирубина;

- при выявлении признаков клинически значимого повреждения печени терапия статинами должна быть прекращена. Следует попытаться установить причины повреждения печени и направить больного на консультацию к гастроэнтерологу или гепатологу;

- при изолированном повышении уровня трансаминаз в 1-3 раза по сравнению с ВГН при отсутствии клинических проявлений нет необходимости в прекращении приема статинов;

- при изолированном повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН следует повторить анализ, и при аналогичном повторном результате исключить другую причину такого повышения. При этом в зависимости от клинических данных следует учитывать возможность продолжения приема статина, снижения его дозы или прекращения терапии.

Изолированное повышение трансаминаз без увеличения уровня билирубина сегодня не рассматривается как проявление поражения печени в связи с отсутствием убедительных данных о наличии связи между увеличением этого показателя и гистологически подтвержденным повреждением печени у пациентов, принимающих статины. Отсутствуют



Ю.С. Рудик

и прямые доказательства возможного развития фатального поражения печени у пациентов, принимающих статины.

По мнению экспертов, по оценке побочного действия статинов на печень, их применение безопасно у больных с компенсированным циррозом печени, хроническим заболеванием печени, а также у пациентов с жировым гепатозом неалкогольного генеза или неалкогольным стеатогепатитом, которые, как правило, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Статины безопасны и эффективны для снижения уровня ХС в сыворотке крови при первичном билиарном циррозе. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что назначение статинов пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, неалкогольной жировой болезнью печени, гепатитом С, циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой и больным после трансплантации печени оказывало благоприятное воздействие на липидный профиль без повышения риска побочных эффектов.

В то же время острая печеночная недостаточность или декомпенсация цирроза печени являются противопоказанием к применению этой группы препаратов.

Статины и мышечная система. Среди возможных токсических эффектов статинов, во многом благодаря отзыву с рынка церивастатина, особое внимание уделяется миотоксичности.

Согласно общепринятым определениям миопатия характеризуется такими симптомами, как миалгия, выраженные мышечные симптомы, слабость, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) крови более 10 ВГН (при повторном измерении). Для рабдомиолиза характерно не только повышение КФК более 10 ВГН или >10 000 МЕ/л, но и увеличение уровня креатинина крови с возникновением острой почечной недостаточности или необходимостью применения гидратационной терапии. Следует отметить, что в клинической практике при верификации диагноза миопатии должна учитываться не только степень повышения активности КФК плазмы крови, но и обязательно тяжесть клинических признаков. Анализ данных о частоте развития миопатии в обычной клинической практике у пациентов, которые наблюдались в системе здравоохранения, показал, что из 468 случаев только в 61 до установления диагноза применялись статины и только у 41 больного миопатия была подтверждена повышением уровня КФК.

Установлено, что риск развития миопатии на фоне применения статинов составляет 0,12% при отсутствии сочетанной терапии с фибратами и 0,22% – при использовании такой комбинации. В крупном проспективном метаанализе данных 14 рандомизированных исследований с участием 90 056 пациентов на протяжении 5 лет зафиксировано 15 случаев рабдомиолиза: 9 случаев рабдомиолиза среди 39 884 пациентов, принимавших статины (0,023%), и 6 – среди 39 817 из группы плацебо (0,015%), при этом разница не достигала критерия достоверности (p=0,26).

Внедрение в клиническую практику розувастатина было сопряжено с необходимостью дополнительных испытаний, обусловленных более высокими требованиями

к безопасности статинотерапии после отзвѣва церивастатина. В обновленную базу данных, касающуюся профиля безопасности розувастатина, дополнительно были включены 12 569 пациентов, из них 4000 принимали препарат в максимально разрешенной дозе 40 мг/сут, причем длительность приема составляла от 0,1% на фоне применения 10 мг до 0,4% при приеме 40 мг розувастатина, то есть была ниже, чем при использовании других статинов. При увеличении общего количества больных до 13 395 человек, данные о которых включали в анализ на основе дополнительной информации, полученной при проведении 6-месячного постмаркетингового исследования, был зафиксирован один случай рабдомиолиза, то есть частота этого осложнения составила менее 0,01% и оказалась сопоставимой с таковой для всех статинов. В 2008 г. были опубликованы результаты исследования JUPITER, в котором розувастатин применялся в дозе 20 мг/сут у пациентов без симптомов сердечно-сосудистого заболевания, но высоким кардиоваскулярным риском вследствие повышенного уровня С-реактивного белка. Применение розувастатина привело к достоверному ($p < 0,00001$) снижению на 44% частоты первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, артериальной реваскуляризации, нефатального инфаркта миокарда и инсульта, госпитализации из-за нестабильной стенокардии) без увеличения частоты возникновения мышечных симптомов по сравнению с группой плацебо.

В целом анализ информации, содержащийся во всех базах данных клинических испытаний статинов, позволяет сделать вывод о том, что риск развития миопатии и рабдомиолиза не связан с выраженностью снижения уровня ХС ЛПНП, скорее, он зависит от дозы статина (или его концентрации в крови). Существуют сведения о генетической предрасположенности некоторых пациентов к статиноиндуцированной миопатии.

Известно, что пороговая концентрация препарата в крови, при которой происходит повышение уровня КФК, выше той, что достигается при использовании разрешенных к применению доз статинов. Однако повышение концентрации статинов в крови до уровня, при котором возникает токсическое действие на мышцы, может быть обусловлено другими факторами, в частности при сочетании приема статинов с препаратами, которые метаболизируются через систему микросомальных цитохромов (СYP) P450. Убедительным и доказанным является повышение риска миотоксичности при комбинации статинов с гемфиброзилом, в то же время взаимодействие с другим производным фиброевой кислоты – фенофибратом – не доказано. Комбинация статинов и никотиновой кислоты или ингибиторов абсорбции холестерина (эзетимибом) не увеличивает частоту мышечных побочных явлений. Потенциальная возможность вызывать миопатию характерна для всех статинов при применении у пациентов пожилого возраста, с хрупким телосложением, у лиц женского пола, с почечной недостаточностью, с печеночной дисфункцией, гипотиреозом, потребляющих в значительных количествах (более 1 л) грейпфрутовый сок (для лова-, симва-, аторвастатина).

Как снизить риск миотоксических эффектов и как вести пациента при осложнениях, связанных с поражением мышечной системы на фоне терапии статинами?

Рабочая группа экспертов США, изучавших побочное действие статинов на мышцы, дает следующие рекомендации:

– во всех случаях появления симптомов поражения мышц или повышения концентрации КФК в крови у больных, принимающих статины, необходимо исключить другую причину этой патологии (повышение физической активности, травмы, падения, несчастные случаи, судороги, сильный озноб, гипотиреоз, инфекции, отравления монооксидом углерода, полимиозит, дерматомиозит, злоупотребление алкоголем или кокаином, амфетамин, героин, фенилциклидином);

– у лиц с высоким риском поражения мышц (старческий возраст или при сочетании применения статина с другим гипохолестеринемическим препаратом, увеличивающим токсическое влияние на мышцы) необходимо определить уровень КФК до начала

терапии, однако у других больных при отсутствии миотоксических эффектов выполнение этого анализа целесообразно;

– больные, принимающие статины, должны быть предупреждены об увеличении риска развития симптомов поражения мышц, особенно в случаях, когда предполагается выполнение значительных, длительных физических нагрузок или хирургических вмешательств. Больные должны сообщать врачу о появлении таких симптомов;

– при появлении симптомов поражения мышц необходимо определение уровня КФК в крови для оценки его выраженности и решения вопроса о возможности продолжения или необходимости прекращения приема статина;

– при хорошей переносимости миалгии, сопровождающей миопатию, и отсутствии другой причины ее возникновения следует прекратить применение статинов независимо от уровня КФК. После исчезновения

проявлений миотоксичности можно возобновить прием того же или другого статина в прежней или сниженной дозе. При возобновлении симптомов на фоне терапии разными статинами в разных дозах требуется применение гипохолестеринемического препарата другого класса;

– при хорошей переносимости симптомов или отсутствии симптомов на фоне повышенного уровня КФК менее чем в 10 раз по сравнению с ВГН возможно продолжение приема статинов в тех же или уменьшенных дозах; при этом решение о прекращении или продолжении терапии основывается на анализе клинических симптомов поражения мышц;

– при хорошей переносимости симптомов поражения мышц на фоне повышенного уровня КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН или при наличии признаков рабдомиолиза (КФК > ВГН в 10 раз или >10 000 МЕ/л) прием статинов следует прекратить.

После исчезновения симптомов и нормализации лабораторных показателей необходимо повторно оценить соотношение риска и пользы терапии статинами.

Статины и нервная система. Отдельные сообщения о том, что применение статинов может влиять на когнитивную функцию, особенно у пожилых пациентов, не нашли подтверждения в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Более того, есть основания предполагать, что использование статинов положительно влияет на нарушенные функции центральной нервной системы, в частности при болезни Альцгеймера и деменции. Данные, полученные в ряде исследований, свидетельствуют о возможности улучшения оценки по шкалам познавательных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших статины.

Продолжение на стр. 36.

ОТЛИЧНЫЕ НОВОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ!

Очень плохие новости для сердечно-сосудистых событий







КРЕСТОР™
розувастатин

доказал снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

Краткая информация о медицинском применении препарата КРЕСТОР (розувастатин) 10, 20 мг

Фармакологические свойства. Гипохолестеринемическое средство. Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы.

Показания к применению. Взрослые: Лечение гиперхолестеринемии (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанную гиперхолестеринемию (тип IIb) как дополнение к диете.

NEW Профилактика сердечно-сосудистых событий – для снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий у взрослых с повышенным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием таких факторов риска как возраст, гипертонзия, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенный уровень С-реактивного белка, курение или наличие в семейном анамнезе раннего развития ишемической болезни сердца.

NEW Лечение атеросклероза с целью замедления или отсрочки прогрессирования заболевания у пациентов, которым показана липидснижающая терапия.

Дети и подростки (от 10 до 17 лет): Лечение первичной гиперхолестеринемии (тип IIa) или смешанной дислипидемии (тип IIb) в результате гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, как дополнение к диете.

Способ применения и дозы. См. инструкцию по медицинскому применению. Крестор принимают внутрь, не разжевывая, глотают целую таблетку, запивая водой, в любое время, не зависимо от приема пищи. Начальная доза составляет 5 или 10 мг в сутки для пациентов, которые начинают лечение препаратом или переводятся с приема других статинов. При необходимости, дозу можно увеличивать до следующей не ранее, чем через 4 недели. Максимальная суточная доза 40 мг.

Побочное действие. См. инструкцию по медицинскому применению. Нежелательные явления, которые наблюдались во время лечения Крестором, были умеренно выражены и проходили самостоятельно, частота возникновения нежелательных явлений дозозависимая. Возможны головная боль, головокружение, запоры, тошнота, боль в животе, миалгия, астения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину или любому компоненту таблетки. Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение уровней трансаминаз, которое невозможно объяснить, или любое повышение уровня трансаминаз в три и более раз, по сравнению с верхней границей нормы; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.); миопатия; одновременное использование циклоспорина; беременность и лактация; не назначают женщинам, которые не используют адекватные средства контрацепции. Доза 40 мг противопоказана пациентам, которые имеют повышенный риск развития миопатии/рабдомиолиза.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту.

Регистрационные свидетельства №UA/3772/01/01, UA/3772/01/02
Текст составлен в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 29.10.2010 г.

Крестор – торговая марка компании АстраЗенека.
© AstraZeneca 2006-2010.

За дополнительной информацией обращаться в ООО «АСТРАЗЕНЕКА УКРАИНА»:
04050 г. Киев, ул. Пимоненко 13, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

JUPITER: Ridker M, et al. N Engl J of Med 2008;359:2195-207.



Ю.С. Рудик, д.м.н., профессор, заведуючий відділенням клінічної фармакології і фармакотерапії ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

Безопасность статинотерапии: существует ли проблема?

Продолжение. Начало на стр. 34.

В целом, убедительной и достаточно доказанной считается гипотеза о том, что длительная терапия статинами не ухудшает когнитивную функцию у пожилых пациентов.

По результатам метаанализов рандомизированных клинических исследований применение статинов сопровождается снижением относительного риска развития негеморрагического инсульта на 17-21%. Особенно убедительными эти результаты были в отношении снижения уровня ХС ЛПНП на 35 мг/дл (около 1 ммоль/л). В крупных клинических исследованиях не подтвердились потенциальные побочные эффекты статинов на периферическую нервную систему. Проверка электронной базы данных, включающая информацию о 17 219 пациентах, которым был назначен хотя бы один гиполипидемический препарат, не выявила статистически значимой связи между развитием идиопатической периферической нейропатии и применением статинов.

Эксперты по оценке побочного действия статинов на нервную систему предложили следующие рекомендации:

- не рекомендуется рутинное неврологическое обследование больных, принимающих статины, для выявления изменений, характерных для развития нейропатии или познавательных функций;

- при появлении симптомов периферической нейропатии на фоне приема статинов следует исключить другие причины ее развития (сахарный диабет, почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, рак, гипотиреоз, синдром приобретенного иммунодефицита, болезнь Лайма или интоксикация тяжелыми металлами);

- при отсутствии другой причины развития симптомов следует прекратить прием статинов на 3-6 мес для оценки связи между применением статинов и развитием соответствующих симптомов;

- в случае снижения выраженности неврологической симптоматики после прекращения статинотерапии можно предположить диагноз периферической нейропатии, обусловленной применением статинов. Однако даже в этом случае следует оценить возможность возобновления статинотерапии с учетом ее пользы и риска;

- оценить соотношение польза-риск следует и при возобновлении терапии статином в случае, когда после прекращения его приема неврологическая симптоматика не улучшается;

- если на фоне применения статина происходит ухудшение познавательных функций, тактика ведения больных должна быть аналогична таковой при развитии периферической нейропатии (статинотерапию прекращают на 1-3 мес только при отсутствии другой возможной причины развития симптомов). При отсутствии улучшений следует возобновить прием препарата с учетом оценки соотношения польза-риск.

Статины и почки. По данным плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, применение статинов в отсутствие рабдомиолиза не приводит к нарушению функции почек или развитию острой почечной недостаточности как в ближайшие, так и в отдаленные сроки от начала терапии. В клинической практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, принимающих статины, очень низка и составляет 0,3-0,6 случая на 1 млн назначений. Следует отметить, что диагностируемая иногда умеренная протеинурия может быть физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия статинов. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоновой кислоты под воздействием статинов может нарушать рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к развитию протеинурии. При исследовании мочевого осадка было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое

происхождение, а не является следствием повреждения клубочков.

Результаты ретроспективного анализа применения розувастатина у 12 500 пациентов в сравнении с использованием аторвастатина, симвастатина, правастатина и плацебо свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в частоте развития протеинурии и/или гематурии у пациентов, принимавших разные статины в различных дозах. В исследовании CORONA (2007) длительное (медиана 2,7 года) применение розувастатина в дозе 10 мг оказалось безопасным у больных старшего возраста с сердечной недостаточностью ишемического происхождения, большинство из которых имели признаки нарушения функции почек.

При назначении статинотерапии пациентам с поражением почек выбор препарата целесообразно осуществлять с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, в рекомендациях National Kidney Foundation у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) предпочтение отдается аторвастатину, для которого характерен внепочечный (менее 2%) путь выведения и коррекция дозы не требуется. Согласно этим же рекомендациям при нарушении функции почек средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) в случае клинической необходимости назначения статинов среднесуточная доза лова-, симва- и розувастатина должна быть снижена на 50%.

Группа экспертов по оценке безопасности применения статинов предлагает следующую тактику ведения пациентов, получающих эти препараты:

- рекомендуется оценить функцию почек до начала статинотерапии, однако периодическое определение креатинина крови и проведение исследований по выявлению протеинурии не требуется;

- повышение концентрации креатинина в крови в отсутствие рабдомиолиза не требует прекращения приема статина, но в некоторых случаях может потребоваться коррекция его дозы;

- при возникновении протеинурии необходимо провести обследование для установления ее причины, а также оценки возможности изменения дозы статина;

- наличие хронических заболеваний почек не препятствует применению статинов, однако при наличии умеренной или выраженной почечной недостаточности требуется индивидуальный подбор дозы некоторых представителей этого класса.

Таким образом, общая картина безопасности статинов вполне приемлема. Для всех статинов существует пороговая суточная доза, при превышении которой риск развития побочных эффектов превосходит возможное положительное действие этой дозы (для зарегистрированных в Украине флува-, лова-, симва- и аторвастатина – 80 мг/сут, розувастатина – 40 мг/сут). Статины относятся к стратегическим препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и частоты развития тяжелых атеротромботических осложнений и в целом характеризуются хорошей переносимостью, о чем свидетельствуют данные, полученные при длительном наблюдении за пациентами, принимающими статины в условиях реальной клинической практики.

С сожалением можно констатировать, что использование статинов в Украине неоправданно ограничено, хотя и имеет тенденцию к увеличению. Удручающая статистика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране в определенной мере обусловлена отсутствием понимания врачами, пациентами и руководством здравоохранения потенциальной роли статинов в снижении смертности, особенно в популяции больных, страдающих атеросклеротическими заболеваниями. Одна из причин сложившейся ситуации – преувеличение опасности побочных эффектов статинотерапии.

Список литературы находится в редакции. 

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Европейская комиссия одобрила препарат Brilinta™ (тикагрелор)

6 декабря компания «АстраЗенека» объявила о том, что Европейская комиссия официально одобрила препарат Brilinta™ (тикагрелор, таблетки) для медицинского применения с целью профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Данное решение Европейской комиссии основано на положительном заключении Комитета по лекарственным средствам (Committee for Medicinal Products for Human Use) от 23 сентября 2010 г. и распространяется на 27 государств – членов Европейского Союза и 3 страны, входящие в состав Европейской экономической зоны.

Исполнительный директор компании «АстраЗенека» Дэвид Бреннан по этому поводу заявил: «Мы рады, что тикагрелор получил одобрение регуляторных органов в Европе, и надеемся, что препарат откроет для врачей возможности более эффективной антитромботической терапии у пациентов с ОКС, чем использование клопидогреля. Теперь, когда тикагрелор официально одобрен для применения в клинической практике, мы будем работать с соответствующими органами здравоохранения и клиницистами для пересмотра формуляров и протоколов, чтобы в ближайшее время пациенты могли принимать этот жизненно важный препарат».

В августе Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейское общество кардиоторакальной хирургии (European Society for Cardio-Thoracic Surgery) включили тикагрелор в пересмотренную редакцию «Рекомендаций по реваскуляризации миокарда» (класс доказательств – IB) как лекарственное средство для антитромботической терапии при проведении реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС (инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST или без такового).

Ежегодно в Европе ОКС диагностируется у 1,4 млн человек [1]. Несмотря на наличие современных лекарственных средств для лечения данной патологии, статистика свидетельствует о том, что до 15% пациентов погибают в течение 1 года с момента возникновения сердечно-сосудистого события [2]. Одобрение препарата Brilinta™ для применения в клинической практике базируется на данных, полученных в программе изучения тикагрелора, и результатах исследования PLATO (A Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), которые продемонстрировали превосходство тикагрелора над клопидогрелем. Установлено, что применение тикагрелора вместо клопидогреля в течение 1 года у 54 пациентов с ОКС предотвращает 1 атеротромботическое событие; у 91 пациента – 1 сердечно-сосудистую смерть.

На протяжении всего периода лечения препаратом не наблюдалось увеличения частоты возникновения

больших/фатальных кровотечений (11,6% – в группе пациентов, получавших тикагрелор, и 11,2% – среди лиц, принимавших клопидогрель; p=0,43). При применении тикагрелора, как и при использовании любого другого лекарственного средства, могут наблюдаться побочные эффекты; наиболее частыми из них являются кровотечения и одышка. Кровотечения достаточно часто развиваются при лечении любым сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. При терапии тикагрелором большие кровотечения нечасты, более распространенными являются гематомы и носовые кровотечения. По данным PLATO, возникавшая на фоне приема тикагрелора одышка часто проходила самостоятельно и лишь в отдельных случаях требовала прекращения лечения. Сообщалось о других нечастых побочных явлениях, таких как головная боль, головокружение, боли в животе, диарея, кожная сыпь, зуд и желудочная диспепсия.

О препарате Brilique™/Brilinta™

Тикагрелор (Brilique™/Brilinta™) является прямым обратимым антагонистом рецепторов P2Y₁₂ и принадлежит к новому химическому классу циклопентилтриазолпиримидинов. Тикагрелор является первым обратимым антагонистом АДФ-рецепторов, предназначенным для перорального приема.

Тикагрелор назначается в сочетании с ацетилсалициловой кислотой с целью предупреждения развития атеротромботических событий у взрослых пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и без такового), которые подвергались чрескожным коронарным вмешательствам или шунтированию коронарных артерий.

Brilique и Brilinta – зарегистрированные торговые марки компании «АстраЗенека». Brilinta – одно из торговых названий тикагрелора в странах, в которых препарат проходит процедуру регистрации, в том числе и в США.

1. Heart Health – Heart Disease: Symptoms, Diagnosis and Treatment / National Institutes of Health. What is Acute Coronary Syndrome (ACS)? <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/magazine/issues/winter09/articles/winter09pg25-27.html> Accessed 24 November 2010.
2. GRACE registry, as analyzed in: Fox et al. JAMA. 2007; 297 (17): 1892-1900.

Релиз представлен компанией «АстраЗенека»

