

Я люблю мою дочь

Мощное снижение частоты СС событий

Подтверждение эффективности ЛИПРИМАРА у пациентов среднего и высокого риска

Нефатальный ИМ

45%

относительное снижение риска, выявленное в исследовании ASCOT-LLA¹ (p=0,0002)

Инсульт

48%

относительное снижение риска, выявленное в исследовании CARDS^{2,3} (p=0,016)

Литература: 1. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158. 2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, on behalf of the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696. 3. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.

Цель лечения и профилактики ССЗ – сделать жизнь пациентов яркой и полной ощущений



Липримар®

аторвастатин кальций

таблетки

Сила. Доказательство. Уверенность

Липримар® (аторвастатин), таблетки по 10, 20 и 40 мг; 14, 28, 30 таблеток в упаковке. *Короткая инструкция для медицинского применения препарата.* **Показания:** Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина (в т. ч. у детей в возрасте 10-17 лет), первичная гиперхолестеринемия, гетерозиготная или гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, комбинированная (смешанная) гиперлипидемия. Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих несколько факторов риска их развития с целью: уменьшения риска фатальных проявлений ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда; уменьшения риска возникновения инсульта; уменьшения риска возникновения стенокардии и необходимости выполнения процедур реваскуляризации миокарда. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний для уменьшения риска нефатального инфаркта миокарда; уменьшения риска фатального и нефатального инсульта; уменьшения риска процедур реваскуляризации; уменьшения риска госпитализации по причине застойной сердечной недостаточности; уменьшения риска стенокардии. **Способ применения и дозы:** Пациент должен придерживаться гиполипидемической диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки. Изменять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. Препарат можно принимать в любое время дня независимо от приема пищи. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, трехкратное и более повышение уровней сывороточных трансаминаз, беременность, лактация. Побочное действие: наиболее часто наблюдались бессонница, головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, миалгия, астения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при одновременном приеме Липримара® с циклоспорином, фолиевой кислотой и ее производными, эритромицином, азольными антимикотиками или ниацином возрастает риск развития миопатии. Антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид могут понижать плазменные концентрации Липримара®, однако это не приводит к нарушению снижения уровней Хс-ЛПНП. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэтиндрона и этилэстрадиола. При одновременном применении холестирамина концентрации аторвастатина снижались приблизительно на 25%, однако эффект комбинации Липримара® и холестирамина превышал эффект каждого препарата отдельно. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении (в 10 раз) уровней креатинфосфокиназы (КФК) или развитии миопатии. **Условия отпуска:** По рецепту. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Регистрационное свидетельство в Украине: Липримар 10 мг – No P.11.99/01116, Липримар 20 мг – UA/2377/01/01, Липримар 40 мг – UA/2377/01/02, Липримар 80 мг – UA/2377/01/03 от 25.06.2009.

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



За дополнительной информацией обращаться в Представительство «Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. 03680, г. Киев, ул. Амосова, 12. Бизнес-Центр «Horizon Park». Тел. (044) 291-60-50

Статины в 2012 году: придадим себе уверенности

Статины представляют одну из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов в кардиологии; их назначение показано практически всем больным с повышенным сердечно-сосудистым риском (что регламентировано соответствующими отечественными и международными рекомендациями). Однако между официальными рекомендациями (как правило, уровень доказательной базы наивысший – I, A) и реальной клинической практикой существует серьезный и неумещающийся разрыв (по-прежнему весьма мало больных, длительно принимающих адекватные дозы качественных статинов).



Причина, на наш взгляд, в недостаточной уверенности врача в полезности этих препаратов, о чем также говорилось неоднократно. Вместе с тем за длительный период применения статинов не было случаев каких-либо «провалов» как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), так и при использовании этих препаратов в широкой клинической практике.

Наоборот, ежегодно представляются все новые данные, свидетельствующие как о дополнительных благоприятных эффектах статинов, так и об их безопасности. Представим некоторые факты 2011–2012 гг., касающиеся статинов, как дополнительные аргументы безопасности и необходимости их назначения в адекватных дозах большому количеству кардиологических пациентов для длительного приема с использованием неформальных подходов.

Немного статистических данных США 2011 г.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Среди всех случаев инфаркта миокарда (ИМ) в этой стране на долю ИМ с элевацией сегмента ST в 2011 г. приходилось лишь 29%. В последнее время наблюдается уменьшение удельного веса этого варианта ИМ, одна из причин которого – увеличение качества проведения кардиопротекторной терапии у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями (важнейшим компонентом такой терапии является использование адекватных доз статинов). Средний возраст больных ИМ в США составляет 64,5 года для мужчин и 70,3 года – для женщин. Экспертами США подсчитано, что в среднем ИМ сокращает ожидаемую продолжительность жизни примерно на 16,6 года. В 2011 г. в США проведено около 620 тыс. чрескожных коронарных вмешательств (более 67% из них – у лиц в возрасте 65 лет и старше).

Сахарный диабет (СД) 2 типа

Риск развития СД 2 типа в течение жизни у лиц, рожденных в 2000 г. в США, сейчас составляет для мужчин 32,8%, для женщин – 38,5%. Эксперты полагают, что если СД диагностирован в возрасте ≤40 лет, то ожидаемая продолжительность жизни сокращается для мужчин примерно на 11,6 года, для женщин – на 14,3 года. Статины при СД 2 типа с целью кардио- и вазопротекции, а также для улучшения прогноза должны назначаться практически каждому взрослому больному (кроме беременных и кормящих женщин) на постоянный прием (Braunwald E., 2012). Среди статинов наиболее крупным объемом доказательной базы при СД 2 типа обладает аторвастатин (напомним, что в исследовании CARDS применение лишь 10 мг/сут оригинального аторвастатина Липримара у лиц с СД 2 типа без сопутствующих ИБС и без гиперлипидемии позволило снизить риск ИМ и инсультов на 40–50%).

В 2011 г. эксперты Всемирной федерации сердца (World Heart Federation) выделили 10 наиболее важных достижений в кардиологии за первое десятилетие XXI века

В их числе – расширение применения статинов. По словам вновь избранного президента WHF Smith S.C., «нет сомнений в том, что применение статинов у больных с высоким сердечно-сосудистым риском оказало огромное влияние на прогноз, значительно способствуя достижению основной цели – снижению этого риска...». Статины сейчас составляют «наиболее продаваемый класс лекарственных препаратов за все

времена», их обозначают как «аспирин XXI века» и как «один из семи удивительных лекарственных препаратов, способных отсрочить смерть».

В отчете WHF приведены данные ранее опубликованных метаанализов, которые важно еще раз представить

Показано, что снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л на фоне применения статинов позволяет снизить общую смертность на 10%, смертность от ИБС на 20%, риск развития ИМ на 27%, необходимость в urgentной коронарной реваскуляризации – на 25%, риск ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) – на 21% (все $p < 0,0001$). При этом не наблюдается увеличения риска развития злокачественных новообразований и геморрагического инсульта. Также не отмечается снижение эректильной функции у мужчин как при достижении целевого уровня ХС ЛПНП (в настоящее время для пациентов очень высокого риска составляет менее 1,8–2,0 ммоль/л), так и при достижении меньших значений – вплоть до 1,1 ммоль/л (в отношении более низких значений данных нет) (Smith S.C., 2011).

В 2011 г. представлены данные мета-анализа, посвященного изучению связи применения высоких доз статинов и риска развития СД 2 типа

Отмечено, что использование высоких доз (например, 80 мг/сут аторвастатина, 40 мг/сут розувастатина) ассоциировано с увеличением риска развития СД 2 типа de novo на 12%. Мировые эксперты на эти результаты реагируют следующим образом: «С учетом выраженного позитивного эффекта высоких доз статинов на прогноз, эти данные ни в коей мере не должны препятствовать назначению таких дозировок статинов лицам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (острый коронарный синдром (ОКС), после ИМ, при проведении процедур реваскуляризации и после них, после ИИ/ТИА), в том числе у больных, у которых уже есть нарушение толерантности глюкозы или СД 2 типа».

Представлены данные крупного РКИ SHARP (Baigent C., 2011)

В этом исследовании оценивалось влияние на сердечно-сосудистый прогноз комбинации симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут в сравнении с плацебо у 9270 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) (средний уровень скорости клубочковой фильтрации – 26,7 мл/мин; 3023 больных получали диализное лечение). За 4,9 года наблюдения в группе статина отмечено достоверное снижение «первичной конечной точки» (несмертельный ИМ + коронарная смерть + негеморрагический инсульт + любая реваскуляризационная процедура) на 17%, $p = 0,021$. Также было показано улучшение сердечно-сосудистого прогноза и по «вторичным конечным точкам». Важно, что позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз отмечено и в достаточно многочисленной подгруппе больных, находящихся на гемодиализе. Не было повышения риска развития миопатии или иных побочных эффектов в группе статина. Отметим, что в соответствии с крупными международными рекомендациями (например, National Kidney Foundation, США, 2011), «терапия статинами рекомендуется лицам с ХБП для снижения сердечно-сосудистого риска; подходы к ней должны соответствовать тем, которые имеются для общей популяции без ХБП. Для лиц с ХБП 1–4 стадии не требуется снижение дозы статинов». Применение статинов у больных ХБП 5 стадии (в том числе диализных) ограничено лицами очень высокого риска (например, с ИМ), дозы статинов

должны быть небольшими: аторвастатин – 10 мг/сут, розувастатин – 5 мг/сут. Весьма значительную доказательную базу при ХБП среди статинов имеет аторвастатин (субанализ РКИ TNT, 2009 и др.).

Опубликованы результаты РКИ SATURN (Nicholls S.J. et al., 2011)

В этом исследовании у 1039 больных с хронической ИБС сравнивалось влияние максимальных доз мощных статинов – аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут – на выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшегося при использовании парного интракоронарного ультразвукового исследования (до и спустя 104 нед лечения). Оба статина вызвали явную регрессию атеросклеротической бляшки (и абсолютного, и относительного ее объема), по «первичной конечной точке» различий между препаратами не было, по «вторичной конечной точке» несколько более выраженный эффект показал розувастатин. Регрессия бляшки наблюдалась у большинства пациентов – 60–70%. Препараты хорошо переносились: повышение трансаминаз в 3 раза больше верхней границы нормы было у 0,7–2,0% больных; повышение креатинкиназы в 5 раз больше верхней границы нормы – у 0,3–0,7%; с учетом данных, представленных в разделе 4, важно отметить, что степень повышения уровней гликозилированного гемоглобина составила лишь 0,05–0,09%.

Два дискуссионных сообщения о статинах

В сообщении Fritz G. et al. (2011) обсуждаются возможные протекторные эффекты статинов в отношении повреждения тканей, вызванного ионизирующей радиацией (экспериментальные данные). Не вдаваясь в подробности биохимических составляющих такого действия (гипотетически в его основе – плейотропные эффекты с влиянием на ось Rho/NF-κB и Rho/ROCK), укажем, что авторы отмечают «уменьшение на фоне статинов острого воспалительного ответа и протекцию в отношении отдаленного связанного с радиацией фибротического ремоделирования тканей». Клинические следствия этих данных пока не ясны; при их подтверждении статины могут оказаться полезными, например, у онкологических больных, получающих лучевую терапию.

В сообщении Cibichkova L. et al. (2011) при обсуждении проблемы влияния статинов на уровень холестерина в головном мозге отмечено, что «независимо от липофильности статины благоприятно влияют на пул холестерина в головном мозге и, возможно, уменьшают развитие нейродегенерации». Для решения вопроса о влиянии статинов на риск развития/прогрессирования деменции (в том числе сосудистой), несомненно, нужны крупные РКИ. Здесь уместно напомнить, что у больных, перенесших ИИ/ТИА, единственным статином, располагающим доказательной базой в отношении снижения риска повторных сосудисто-мозговых катастроф, является аторвастатин (РКИ SPARCL).

Аторвастатин у больных с ОКС и при коронарной реваскуляризации

Общезвестно, что аторвастатин обладает наиболее весомой доказательной базой применения у больных с различными вариантами ОКС – РКИ MIRACL, PROVE-IT. Всего за 30 дней применения (дополнительный анализ PROVE-IT, Cannon C. et al., 2004) аторвастатин при ОКС уменьшал риск первичной конечной точки на 33%, $p = 0,04$. Дозы препарата при ОКС и после него желательно применять высокие (обычно – 80 мг/сут), причем они должны назначаться независимо от исходного уровня ХС ЛПНП (и даже если он уже в пределах целевых уровней, что убедительно показано в работе Lee K.H. et al., 2011).

Уместно привести данные скрупулезной работы, проведенной в 2011 г. Colvicchi F. et al., которые проанализировали результаты смены интенсивного статинового режима у постинфарктных больных на умеренный (что нередко делают и за рубежом, и у нас врачи общей практики и кардиологи амбулаторного профиля). В работу вошел 1321 пациент после ОКС, все эти лица были выписаны из стационара на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина. В течение 12 мес у 42% из них режим приема статина был изменен (уменьшена доза и/или произведена замена оригинального препарата на генерический). Причиной уменьшения интенсивности статиновой терапии являлись либо побочные эффекты, либо опасения их развития (при детальном анализе всех этих случаев значимых побочных эффектов ни у одного больного не было отмечено). Важно, что изменение режима лечения сопровождалось выраженным увеличением сердечно-сосудистого риска (в сравнении с теми, кто продолжал прием 80 мг/сут оригинального аторвастатина). Так, если это изменение происходило в сроке 30 дней от начала ОКС, то риск возрастал в 5,6 раза, 90 дней – в 4,9 раза, 180 дней – в 3,9 раза, 270 дней – в 3,1 раза, 360 дней – в 2,7 раза. Подводя итоги, авторы указывают на целесообразность сохранения интенсивной статиновой терапии авторитетным препаратом у больных после ОКС (при отсутствии противопоказаний).

С учетом данных нескольких убедительных РКИ статины в высоких дозах (особенно – аторвастатин 80 мг/сут; по данным нескольких работ использовалась не утвержденная официально нагрузочная доза 160 мг в первый день) показаны лицам до проведения процедур коронарной реваскуляризации (как чрескожного коронарного вмешательства со стентированием – первичного или планового, так и аортокоронарного шунтирования), а также после этих процедур для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Впечатляющие данные приведены в работе Antoniadou M. et al. (2012), которые отметили значительные и очень быстрые позитивные эффекты высоких доз аторвастатина на системе супероксид аниона (O_2^-) и пероксинитрита (ONOO⁻). Обсуждая эти результаты, Laufs U., Adam O. (2012), указывают, что эти малоизвестные ранее острые благоприятные эффекты статинов могут быть связаны с их влиянием на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) и NAD(P)H-оксидазу.

Применение аторвастатина выходом за пределы кардио- и вазопротекции

В 2011 г. опубликован дополнительный анализ известного РКИ ASCOT-LLA (10 мг аторвастатина в нем значительно улучшали прогноз у больных с артериальной гипертензией без выраженной гиперлипидемии). Спустя 11 лет от начала исследования (и спустя 6 лет после его завершения) отмечено только сохранение устойчивого улучшения сердечно-сосудистого прогноза в группе аторвастатина, но и достоверное снижение общей смертности на 14% и некардиоваскулярной смертности на 15%, $p = 0,0001$. Снижение некардиоваскулярной смертности на фоне аторвастатина было преимущественно связано с уменьшением количества смертей, обусловленных инфекционными и респираторными заболеваниями.

С учетом приведенных выше данных можно говорить о том, что статины удерживают очень уверенную позицию в кардиопротекторной терапии, обеспечивая существенное улучшение прогноза. Выбор конкретного статина, его дозы и особенностей применения остается, безусловно, прерогативой лечащего врача (все же желателен выбор максимально качественных и доказательных препаратов). Остается выразить надежду на то, что представленная информация в какой-то мере придаст уверенности практикующему специалисту в правильности своих действий и позволит ему избежать тактических ошибок при назначении статинов.