

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ АТОРВАСТАТИНА

А.Н. Мешков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий.
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Эффективность и безопасность терапии высокими дозами atorvastatina

А.Н. Мешков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что гиперхолестеринемия — один из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти от данного заболевания. При этом, чем ниже уровень липопротеинов низкой плотности крови, тем ниже риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Рассмотрены эффективность и безопасность терапии высокими дозами atorvastatina. Показано, что терапия высокими дозами atorvastatina у больных с дислипидемией и ИБС более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем стандартная терапия. Эта эффективность сохраняется и у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями. Atorvastatin в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием atorvastatina, — миопатии и рабдомиолиз — крайне редки. Применение одного из дженериков atorvastatina в дозе 80 мг/сут в исследовании АТЛАНТИКА было эффективно и безопасно. Однако данных по профилю эффективности и безопасности других дженериков atorvastatina в дозе 80 мг/сут недостаточно, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, atorvastatin.

РФК 2010;6(2):197-200

Efficacy and safety of therapy with atorvastatin in high doses

A.N. Meshkov*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Large epidemiological trails shown that hypercholesterolemia is one of the main risk factor of ischemic heart disease (IHD). Correction of the hypercholesterolemia with GmG-CoA reductase inhibitors (statins) essentially reduces IHD morbidity and mortality. The lower serum level of low density lipoprotein is - the lower risk of cardiovascular diseases and their complications are. Efficacy and safety of atorvastatin therapy in high doses is discussed in patients with IHD and dyslipidemia. Atorvastatin in high doses is more effective than standard therapy for prevention of cardiovascular complications. Atorvastatin is also effective in patients with recurrent cardiovascular events. Atorvastatin in high doses is safe and well tolerated. Serious side effects due to atorvastatin use (myopathy and rhabdomyolysis) are very rare. Generic atorvastatin 80 mg OD in ATLANTIC study was effective and safe. However efficacy and safety of other atorvastatin generics in dose of 80 mg OD is not well studied and it is necessary further studies.

Key words: hypercholesterolemia, ischemic heart disease, atorvastatin.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):197-200

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца [1, 2]. Коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти при данном состоянии [3-5]. При этом чем ниже уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови, тем ниже риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. В современных Российских рекомендациях по профилактике атеросклероза целевой уровень ХС ЛПНП для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и группы высокого риска развития ССЗ составляет менее 2,5 ммоль/л и еще более жесткий — менее 1,8 ммоль/л — для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Достижение целевого уровня ХС ЛПНП

у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией является трудноразрешимой задачей. Так, в российской популяции больных ИБС средние значения ХС ЛПНП до лечения, по данным ряда исследований, составляют: Moscow Statin Survey (MSS, 2005; n=1000, ХС ЛПНП=4,17 ммоль/л) [6]; Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (ОСКАР, 2006, n=6168, ХС ЛПНП=4,4 ммоль/л) [7]; Крестор: Эффективность и Безопасность (КЭБ, 2007, n=709, ХС ЛПНП=4,30 ммоль/л) [8] и АТЛАНТИКА (2008; n=632, ХС ЛПНП =4,22 ммоль/л) [9]. У этих пациентов необходимо снижать уровень ХС ЛПНП на 40-45%, а в ряде случаев и до 60%, для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. К сожалению, комбинированная терапия статинами и эзетимибом не обладает в настоящий момент доказательной базой по твердым конечным точкам. Наиболее доказанным подходом в настоящее время является применение максимальных доз статинов. Atorvastatin является одним из наиболее эффективных, изученных, употребляемых и продаваемых препаратов из группы статинов в мире. В данном обзоре будут рассмотрены аспекты эффективности и безопасности терапии высокими дозами atorvastatina.

Сведения об авторах:

Мешков Алексей Николаевич, к. м. н., научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Эффективность терапии высокими дозами аторвастатина

Эффективность терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут изучена в контролируемых клинических исследованиях у пациентов со стабильной ИБС и после инфаркта миокарда (TNT, IDEAL) [10-12], у пациентов с ОКС (PROVE-IT TIMI-22) [13], в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза (REVERSAL) [14]

Исследование Treating to New Targets (TNT)

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности выраженного снижения ХС ЛПНП (< 2,6 ммоль/л) у пациентов с ИБС [11]. В исследование были включены 10 001 пациент с ИБС и ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л, продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Пациентам назначался аторвастатин 10 или 80 мг/сут. Первичной конечной точкой было возникновение первого сердечно-сосудистого события, определенного как смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой инфаркт миокарда (ИМ), оживление после остановки сердца и фатальный или нефатальный инсульт. Частота регистрации первичной конечной точки составила, соответственно, 10,9% и 8,7% — снижение относительного риска на 22% ($p < 0,001$). Прием большей дозы статина сочетался со снижением относительного риска нефатального инфаркта на 22% (4,9% против 6,2%, $p = 0,004$) и с уменьшением относительного риска фатального и нефатального инсульта на 25% (2,3% против 3,1%; $p = 0,02$). Объем TNT не позволил выявить статистически значимую разницу между двумя группами лечения по общей смертности. Смертность от ИБС в обеих группах была очень низкой (в сравнении с предшествовавшими исследованиями эффективности статинов во вторичной профилактике) и коронарные смерти составили только одну треть от всех случаев смерти. Вследствие этого 20-процентное уменьшение риска смерти от ИБС в группе рандомизированных к 80 мг аторвастатина оказалось недостаточным для изменения риска смерти от любой причины.

Дополнительный post-hoc анализ, определяющий относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в группах больных, принимавших аторвастатин 10 мг/сутки и аторвастатин 80 мг/сут, также показал преимущества высокодозовой терапии [15].

Исследование Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)

Рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности аторвастатина в дозе 80 мг/сут и симвастатина в дозе 20-40 мг/сут для про-

филактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперлипидемией и ИБС, перенесших ИМ, проживающих в Северной Европе [12]. В исследование были включены 8 888 больных. За 4,8 года наблюдения средние уровни ХС ЛПНП достигли 2,7 ммоль/л в группе симвастатина и 2,1 ммоль/л в группе аторвастатина (снижение ХС ЛПНП на 14,3% и 33,3% в группах симвастатина и аторвастатина, соответственно). Значимых различий по частоте наступления первичной конечной точки (фатальных случаев ИБС, нефатального ИМ, остановки сердца с реанимационными мероприятиями) в группах аторвастатина и симвастатина отмечено не было: 9,3% против 10,4% (отношение рисков (ОР) 0,89; $p = 0,07$). В группе аторвастатина была ниже частота нефатального ИМ (6,0% против 7,2%; ОР 0,83; $p = 0,02$), но не других составляющих первичной конечной точки. Частота основных сердечно-сосудистых событий (коронарные события и инсульт) была ниже в группе интенсивной терапии статинами (ОР 0,84; $p = 0,02$), как и частота всех коронарных событий (основные коронарные события плюс реваскуляризация и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; ОР 0,84; $p < 0,001$). Частота смерти не от сердечно-сосудистых причин и общая смертность статистически значимо не различались в обеих группах [12].

При проведении дополнительного post-hoc анализа было показано, что пациенты, принимавшие аторвастатин 80 мг/сутки, имели снижение относительного риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой симвастатина: первого — на 17% ($p < 0,0001$), второго — на 24% ($p < 0,0001$), третьего — на 19% ($p = 0,035$), четвертого — на 24% ($p = 0,058$), и пятого — на 28% ($p = 0,117$) [16].

Исследование Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование влияния правастатина в дозе 40 мг/сутки и аторвастатина в дозе 80 мг/сутки на уровень ХС ЛПНП, С-реактивного белка (СРБ) и размер атеромы коронарной артерии с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациентов со стенозом коронарной артерии не менее 20% просвета и гиперхолестеринемией [14]. В исследование были включены 654 пациента. Основной критерий оценки эффективности — изменение объема атеромы через 18 мес по отношению к исходному объему. За 18 мес уровень ХС ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л (-25,2%) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л (-46,3%) в группе аторвастатина ($p < 0,0001$). Целевого значения (ниже 2,6 ммоль/л) достигли 67% пациентов группы правастатина и 97% группы аторвастатина. Существенное различие между группами отмечено в степени снижения СРБ — на 5,2% в группе правастатина и на 36,4% в группе

аторвастатина ($p < 0,0001$). Основным результатом исследования — у больных, получавших правастатин, объем атеромы увеличился на 2,7% ($p = 0,001$) в сравнении с исходным, тогда как в группе аторвастатина значимых изменений этого показателя не произошло ($-0,4\%$; $p = 0,98$). Таким образом, применение аторвастатина в максимальной дозе остановило прогрессирование атеросклеротических изменений коронарной артерии. Гиполипидемическое лечение в группе правастатина таким эффектом не сопровождалось [14].

Исследование Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE-IT)

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности правастатина в дозе 40 мг/сут и аторвастатина в дозе 80 мг/сут [13]. В исследование были включены 4 162 больных в первые 10 дней (медиана — 7 дней) госпитализации из-за развития острого коронарного синдрома (ОКС) как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ после стабилизации состояния и выполнения (если оно планировалось) чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Первичная конечная точка включала в себя случаи смерти от любой причины, инфаркт миокарда, документированную нестабильную стенокардию, требовавшую госпитализации, процедуры реваскуляризации миокарда (выполненные в пределах 30 дней от рандомизации) и инсульты. Наблюдение продолжалось от 18 до 36 мес (в среднем 24 мес). События, входившие в первичную конечную точку, за 2 г произошли, соответственно, у 26,3% больных в группе правастатина и у 22,4% — в группе аторвастатина, отражая уменьшение риска на 16% в пользу аторвастатина ($p = 0,005$). По сумме таких конечных точек, как смерть, инфаркт миокарда и срочная реваскуляризация миокарда, различие составило 25% ($p < 0,001$). Таким образом, у больных, недавно перенесших ОКС, более интенсивное снижение уровней липидов в группе, принимавшей аторвастатин 80 мг/сут, обеспечило большую защиту от основных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов, чем в группе правастатина 40 мг/сут [13].

Безопасность терапии высокими дозами аторвастатина

Ранее приведенные данные показывают, что высокие дозы аторвастатина являются эффективными в снижении сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС и/или острым коронарным синдромом. Тем не менее, клиническая ценность статинов зависит не только от потенциала в снижении ХС ЛПНП, но и от их профиля переносимости и безопасности. Если препарат хорошо переносится, соблюдение его приема и

эффективность лечения будет возрастать [17]. Первый статин — ловастатин — был введен в клиническую практику в 1987 г [18]. В многочисленных исследованиях проанализированы заболеваемость и распространенность побочных эффектов, связанных со статинами. Хотя в этих исследованиях отмечалась низкая частота неблагоприятных событий, один представитель класса — церивастатин — был изъят из обращения в 2001 г в связи с существенным риском рабдомиолиза при высоких дозах его применения [19]. Поэтому не все статины имеют одинаковый профиль побочных эффектов, так что полученные результаты для одного статина в клинических испытаниях не могут быть экстраполированы на другие. Наиболее существенными побочными эффектами статинов являются мышечная токсичность и воздействие на ферменты печени (АСТ, АЛТ) [17,20].

Три крупных исследования с высокими дозами аторвастатина при ИБС и ОКС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение ХС ЛПНП, дали огромный материал для характеристики безопасности данного препарата. Единственным отличием групп больных, в которых проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином 80 мг/сут, была несколько большая частота (но малая по абсолютной величине) случаев повышения активности печеночных ферментов [10,12,13].

Применение высоких доз дженериков аторвастатина

Под дженериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью с оригинальным лекарственным препаратом. Одним из преимуществ дженериков статинов является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально для терапии высокими дозами. В связи с этим встают вопросы эффективности и безопасности высоких доз дженерических форм аторвастатина, однако для большинства дженериков аторвастатина, зарегистрированных в РФ, крупных рандомизированных исследований с дозами 80 мг/сут для оценки эффективности и безопасности не проводилось. Имеются данные по применению дозы 80 мг/сут только для препарата аторис (в рамках проведенного в 2008 г в России исследования АТЛАНТИКА) [9].

Исследование АТЛАНТИКА «АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности»

Исследование АТЛАНТИКА — многоцентровое от-

крытое рандомизированное сравнительное контролируемое проспективное исследование, в которое были включены 655 пациентов, средний возраст которых незначительно превышал 60 лет, в 26 центрах (8 в Москве и 18 в других городах России) [9]. Продолжительность исследования составила 24 нед. Все пациенты были рандомизированы в 3 группы: в группе А пациенты получали аторис в дозе 10 мг в течение 6 мес; в группе В начальная доза аториса 10 мг титровалась до 20-40-80 мг с учетом достижения целевого уровня ХС-ЛНП на протяжении 6 мес; группа С была контрольной: в ней проводилась обычная терапия, которая была назначена пациентам после рандомизации, включая липидснижающие препараты. В группе А больные получали терапию стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут на протяжении всего периода. В группе В больные начинали лечение с дозы 10 мг/сут и на каждом визите при недостижении целевых уровней ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л при вторичной и <3,0 ммоль/л при первичной профилактике), а на 4-й, 8-й и 12-й нед, соответственно, доза аторвастатина удваивалась. Дозу 80 мг/сут принимали 13% пациентов из группы В. В результате исследования было показано, что фиксированная доза аториса (10 мг) снижала уровень ХС-ЛНП на 31,1%, в группе титрования дозы ХС-ЛНП снизился на 38,6%, в контрольной группе (другие статины) — на 24,8%. Большинство больных (73%) в группе титрования достигли целевого уровня ХС-ЛНП, в то время как в группе контроля лишь 39%. Общее число нежелательных явлений (НЯ) составило 0,5% (у 1 пациента) в группе обычной

терапии (группа С); 4,1% (у 9 пациентов) в группе лечения в стабильной дозе аторвастатина 10 мг/сут (группа А) и 1,9% (у 4 больных) в группе титрования доз аторвастатина (группа В). Среднее число побочных эффектов достигло 2,1%. Частота серьезных НЯ, которые могли быть связаны с проводимым лечением, составила 1,8% (4 больных) в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и 0,5% (1 пациент) в группе увеличения доз аторвастатина. Значимых различий по динамике активности печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ), а также КФК и побочных эффектов в виде миопатии за весь период наблюдения выявлено не было. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было [9].

Заключение

В заключение можно отметить, что терапия высокими дозами аторвастатина у больных с дислипидемией и ИБС более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем стандартная терапия. Эта эффективность сохраняется и у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями. Высокие дозы аторвастатина являются безопасными и хорошо переносятся. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием аторвастатина, — миопатии и рабдомиолиз — крайне редки. В исследовании АТЛАНТИКА, единственном проведенном на настоящее время в России исследовании с дженериком аторвастатина в дозе 80 мг/сут, применение аториса было эффективным и безопасным.

Литература

- Kannel W.B. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62(16):1109-12.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
- Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006;5(6):324-8.
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(5):58-63.
- Мареев В.Ю., Даниелян М. О. Крестор: Эффективность и Безопасность у больных ишемической болезнью сердца (дизайн и основные результаты исследования КЭБ). *Сердце* 2008;7(1):65-70.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б.. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008;48(11):4-13.
- Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93(2):154-8.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
- Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1405-10.
- Nissen S.E., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al. for REVERSAL Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(1):29-38.
- LaRosa J.C., Deedwania P.C., Shepherd J. et al. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105(3):283-7.
- Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353-7.
- Davidson M.H., Robinson J.G. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1753-62.
- Downs J.R., Clearfield D.O., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
- Davidson M.H. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1(3):207-12.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90.

Поступила 29.03.2010

Принята в печать 30.03.2010