

Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, В.А.Дудаев¹, Г.Н.Щукина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлен алгоритм обследования больного для решения вопроса о назначении статинов для лечения дислипидемии и атеросклероза. Приведены критерии эффективности терапии статинами. Рассмотрены преимущества аторвастатина и розувастатина. Обсуждается выбор статина для лечения отдельных групп пациентов с учетом изменений в липидном спектре крови.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, аторвастатин, розувастатин, генерики.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Щукина Г.Н. Подходы к выбору статина для лечения пациентов в амбулаторной практике. Consilium Medicum. 2015; 1: 44–49.

Approaches to the choice of a statin to treat patients on an outpatient basis

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, V.A.Dudaev¹, G.N.Schukina¹

¹ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The paper presents an algorithm of examination of the patient to decide on the appointment of statins for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. The criteria of the effectiveness of statin therapy. The advantages of atorvastatin and rosuvastatin. We discuss the choice of a statin for the treatment of selected patients with changes in blood lipid spectrum.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, atorvastatin, rosuvastatin, generics.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Dudaev V.A., Schukina G.N. Approaches to the choice of a statin to treat patients on an outpatient basis. Consilium Medicum. 2015; 1: 44–49.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г.) ключевым для решения вопроса о необходимости назначения статинов является определение риска развития осложнений [1]. В России и в европейских странах выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск [1].

К категории очень высокого риска относятся [1]:

- больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными соответствующими диагностическими методами;
- пациенты с сахарным диабетом типа 2 либо больные с сахарным диабетом типа 1 и повреждением органов-мишеней (микроальбуминурия);
- пациенты с хронической почечной недостаточностью и явлениями почечной недостаточности от умеренной до тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²);
- пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 10% и более. Этим больным необходимо изменить образ жизни и сразу начать медикаментозную гиполипидемическую терапию (независимо от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП) [1].

К категории высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний [1]:

- хотя бы один выраженный фактор риска, например общий ХС (ОХС) >8 ммоль/л либо тяжелая артериальная гипертензия (АГ);
- сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE 5% и более и менее 10%.

Таким пациентам необходимо изменить образ жизни и начать медикаментозную гиполипидемическую терапию (независимо от уровня ХС ЛПНП) [1].

К категории умеренного риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE 1% и более и менее 5% [1].

Большинство людей среднего возраста в популяции относятся к этой группе. Именно у них чаще всего возможна либо переоценка, либо недооценка сердечно-сосудистого риска. Поэтому именно у этих пациентов необходимо прежде всего убедиться, что у них действительно умеренный риск развития осложнений, а не высокий. С этой целью [1]:

- необходимо принять во внимание другие факторы, такие как преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семье пациента, низкий уровень физической активности, абдоминальный тип ожирения (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышенные уровни триглицеридов (ТГ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), липопротеида (а) – ЛП(а), аполипопротеида В – АпоВ;
- в этой группе в первую очередь показано проведение дополнительных инструментальных методов обследования для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений.

Неинвазивные инструментальные методы выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений, включают в себя [1]: ультразвуковое определение толщины интимы–медии (ТИМ) сонных артерий; выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях; определение жесткости сосудистой стенки с помощью таких параметров, как лодыжечно-плечевой индекс и скорость пульсовой волны; определение коронарного кальция методом мультиспиральной компьютерной томографии.

Наиболее доступным и распространенным в клинической практике является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий. Кого из больных с умеренным риском следует направлять на УЗИ сонных артерий [1]:

Возраст, лет	Мужчины, мм	Женщины, мм
<40	<0,7	<0,7
40–50	<0,8	<0,8
>50–60	<0,9	<0,8
>60	<0,9	<0,9

- 1) женщин старше 50 лет, мужчин старше 45 лет;
- 2) женщин моложе 50 лет и мужчин моложе 45 лет, если у них имеется либо АГ, либо ОХС>5,2 ммоль/л.

Пороговые величины ТИМ сонных артерий [1] приведены в табл. 1.

Превышение указанных значений ТИМ для каждой возрастной группы следует рассматривать как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наличие же атеросклеротических бляшек в сонных артериях при проведении УЗИ *автоматически переводит больного в категорию высокого риска* (изменить образ жизни и начать медикаментозную гиполипидемическую терапию независимо от уровня ХС ЛПНП).

Из биохимических дополнительных факторов риска очень важен уровень ХС ЛПВП [1]. Уровень ХС ЛПВП введен в шкалу SCORE отдельно для женщин и мужчин, что дает возможность более точно оценить риск пациента в зависимости от этого показателя ([1], рис. 4, 5). Добавление значения уровня ХС ЛПВП существенно изменяет уровень риска в обе стороны – при низком значении ХС ЛПВП риск значительно повышается, а при повышенном значении ХС ЛПВП, наоборот, риск осложнений снижается [1].

Из нелипидных биохимических маркеров важное значение имеет определение уровня СРБ с помощью высокочувствительного метода (вчСРБ). При его повышении и при наличии других факторов риска (более одного) общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, и мы должны отнести больного к более высокой категории риска. В табл. 2 приведены значения нормы для дополнительных биохимических маркеров [1].

Показатель	Уровни нормальных значений	Класс и уровень доказательности
ЛП(а)	≤50,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска <30 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска	IIa (C)
АпоВ	<80,0 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска <100,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска	I (C)
АпоВ-100/АпоА	<1	IIa (B)
ЛП-ФЛА2	<210,0 нг/мл	IIb (C)
вчСРБ	<2 г/л	IIa (B)

Примечание. ЛП-ФЛА2 – липопротеид-ассоциированная фосфолипаза 2.

Таблица 3. Уровни ХС ЛПНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию дислипидемии в зависимости от категории риска по SCORE

Риск, %	Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥4,9
<1 – Низкий					
≥1 и <5 – Умеренный					
≥5 и <10 – Высокий					
≥10 – Очень высокий					

Лечение не требуется.

Изменить образ жизни.

Изменить образ жизни, начать липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут.

Изменить образ жизни и начать липидснижающую терапию.

Изменить образ жизни и сразу начать липидснижающую терапию.

Примечание. У больных с ОКС терапия статинами назначается в течение первых 4 дней пребывания в стационаре вне зависимости от уровня ХС ЛПНП.

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. 2012 г.

Следовательно, больной умеренного риска должен переводиться в категорию высокого риска (с обязательным назначением статинов) в случаях, если:

- УЗИ сонных артерий выявило наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях;
- тестирование по шкале SCORE с учетом уровня ХС ЛПВП выявило риск развития осложнений более 5%;
- имеется повышенный уровень вчСРБ плюс более одного из других факторов риска (клинических, биохимических, инструментальных).

Если же комплексное обследование пациента все-таки позволяет отнести его к категории умеренного риска, то в обязательном порядке ему следует рекомендовать изменить образ жизни, а медикаментозная липидснижающая терапия назначается не сразу, а только в том случае, если на фоне немедикаментозной терапии уровень ХС ЛПНП остается более 2,5 ммоль/л [1]. У пациентов из группы умеренного риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 3,0 ммоль/л (класс IIa C) [1].

К категории низкого риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE менее 1%. Это, как правило, лица молодого возраста безотягощенной наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования. Хотя и в данном случае следует решить вопрос о необходимости проведения УЗИ сонных артерий (алгоритм представлен выше, он такой же, как и у лиц с умеренным риском), пересчитать риск по шкале SCORE с учетом уровня ХС ЛПВП и учесть все имеющиеся клинические, биохимические и инструментальные факторы риска. Если в конечном итоге риск развития осложнений остается низким, то нужно ориентироваться на уровень ХС ЛПНП. Если ХС ЛПНП<2,5 ммоль/л, у больных с низким риском лечение не требуется. Если ХС ЛПНП>2,5, но менее 4,9 ммоль/л, необходимо дать им рекомендации по изменению образа жизни. Если же ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л, то следует рекомендовать изменить образ жизни и назначить липидснижающую медикаментозную терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не будет

Липидные параметры	Пациенты с низким риском	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	<5,5	<5,0	<4,5	<4,0
ХС ЛПНП	<3,5	<3,0	<2,5	<1,8
ХС ЛПВП*				
мужчины	>1,0	>1,0	>1,0	>1,0
женщины	>1,2	>1,2	>1,2	>1,2
ТГ	1,7	1,7	1,7	1,7

*Чем выше уровень ХС ЛПВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза, «отрицательный» фактор риска при значении выше 1,6 ммоль/л.
 Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. 2012 г.

достигнут на немедикаментозном лечении [1]. У пациентов из группы низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 3,5 ммоль/л [1].

В табл. 3 представлены алгоритм назначения терапии и уровни ХС ЛПНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию дислипидемии в зависимости от категории риска. Оптимальные (целевые) значения липидных параметров (ммоль/л) представлены в табл. 4.

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние 20 лет проведены десятки рандомизированных клинических исследований со статинами. По их результатам было выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста пациентов, исходного уровня ХС. При этом достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности в рандомизированных клинических исследованиях со статинами отмечено в исследованиях как по вторичной, так и по первичной профилактике. В этих исследованиях, которые длились не менее 5 лет, приняли участие в общей сложности более 100 тыс. пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 препаратов этого класса, однако основное применение находят 3 препарата – симваstatин, аторваstatин и розуваstatин. Однако применение **симваstatина** имеет существенные ограничения, которые сводят практически на нет его применение в клинической практике. Так, исследований по первичной профилактике с симваstatином нет, а во вторичной профилактике для достижения необходимых целевых уровней ХС ЛПНП требуется назначение симваstatина в дозе 80 мг как минимум. Известно, что рекомендуется ограничить применение 80 мг симваstatина. Кроме того, симваstatин в дозе более 20 мг не рекомендуется применять совместно с амлодипином и ранолазином, а симваstatин в дозе более 10 мг не рекомендуется применять совместно с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом [2]. Поэтому в настоящее время фактически используют 2 статина – аторваstatин и розуваstatин.

В большинстве исследований по вторичной профилактике, в которых было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска коронарных и цереброваскулярных событий, в качестве статина использовали **аторваstatин**: ASCOT-LLA, CARDS, SPARCL, PROVE-IT-TIMI22, TNT.

Согласно результатам гипоплипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA) у лиц с неконтролируемой АГ лечение аторваstatином статистически достоверно снижает частоту инсультов и коронарных событий [3]. В течение среднего срока наблюдений 3,3 года аторваstatин обуславливает относительное сокращение числа событий первичной конечной точки (инфаркт миокарда – ИМ без смертельного исхода и ИБС со смертельным исходом) на 36% по сравнению с плацебо, что коррелировало с уменьшением концентрации ОХС и ХС ЛПНП в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно. Также зафиксировано достоверное снижение риска развития инсульта по сравнению с плацебо на 27% [3]. В исследование ASCOT были включены

больные АГ без ИМ и других клинических проявлений ИБС в анамнезе, которые имели не менее трех дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]: курение, гипертрофия миокарда левого желудочка или другие специфические изменения на электрокардиограмме, семейный анамнез ранней ИБС у родственников первой линии, возраст старше 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, инсулинонезависимый сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, мужской пол, соотношение ОХС и ХС ЛПВП (коэффициент атерогенности) более 6,0.

В двойном слепом исследовании TNT (Treating to New Targets) тестировали гипотезу о том, что при стабильной ИБС снижение ХС ЛПНП с помощью статина существенно меньше 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат, чем поддержание показателя на этом уровне [4]. Различия в уровнях ХС ЛПНП между двумя крупными группами больных в этом исследовании обеспечивалось использованием двух доз аторваstatина – 10 и 80 мг/сут. Всего был рандомизирован 10 001 больной с клинически манифестированной ИБС и уровнями ХС ЛПНП < 100 мг/дл (3,4 ммоль/л) [4]. Медиана длительности наблюдения за больными – 4,9 года. Клинически явная ИБС определялась как наличие по крайней мере одного из следующих состояний: перенесенный ИМ, стенокардия в прошлом или настоящем с объективными признаками атеросклеротической ИБС, перенесенная коронарная реваскуляризация.

Первичной конечной точкой были возникновение первого сердечно-сосудистого события, определенного как смерть от ИБС, не приведший к смерти (нефатальный) не связанный с инвазивной процедурой ИМ, оживление после остановки сердца и фатальный или нефатальный инсульт [4].

Средние уровни ХС ЛПНП составили 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) в группе применения 80 мг аторваstatина и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) в группе применения 10 мг аторваstatина [4]. Первичная конечная точка зафиксирована в 8,7% случаев в группе получавших 80 мг аторваstatина и в 10,9% случаев в группе получавших 10 мг аторваstatина. Это отражало абсолютное снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2% и относительное уменьшение риска на 22% ($p < 0,001$) [4]. В результате был сделан вывод о том, что интенсивная липидснижающая терапия 80 мг аторваstatина в сутки у больных со стабильной стенокардией обеспечивает значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторваstatином 10 мг/сут [4].

PROVE-IT [5] – первое крупное сравнительное исследование двух статинов с клиническими конечными точками. В исследование были включены 4162 больных, которые были госпитализированы в связи с острым коронарным синдромом (ОКС) в предшествующие 10 дней, сравнивали праваstatин в дозе 40 мг/сут (стандартная терапия) и аторваstatин в дозе 80 мг/сут (интенсивная терапия) [5]. Составляющими комбинированной первичной конечной точки были случаи смерти от любой причины, ИМ, доку-

ментированная нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, реваскуляризация (выполненная в пределах 30 дней от рандомизации) и инсульт. Наблюдение продолжалось от 18 до 36 (в среднем 24) мес [5].

Согласно полученным результатам медиана уровня ХС ЛПНП, достигнутого во время лечения, была 2,46 ммоль/л в группе правастатина и 1,60 ммоль/л в группе аторвастатина ($p < 0,001$). Частота возникновения первичных конечных точек за 2 года была 26,3% в группе правастатина и 22,4% в группе аторвастатина, на 16% меньше в пользу аторвастатина ($p = 0,005$). Исследование выявило превосходство более интенсивного режима гиполипидемической терапии аторвастатином [5]. По результатам исследования был сделан вывод о том, что у больных, недавно перенесших ОКС, интенсивное снижение уровней липидов статином обеспечивает большую защиту от смерти или основных сердечно-сосудистых событий.

Вывод о том, что статины целесообразно применять у каждого больного сахарным диабетом типа 2 независимо от уровня ХС ЛПНП, был сделан на основании результатов исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [6]. Это исследование, в котором изучалась эффективность применения аторвастатина у больных диабетом типа 2, было прекращено почти за 2 года до намеченного срока из-за очевидных преимуществ аторвастатина. В CARDS сравнены результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо больных диабетом типа 2 с относительно низким исходным уровнем ХС ЛПНП без заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но с наличием по крайней мере одного из признаков высокого риска (АГ, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение) [6]. Первичная конечная точка CARDS была комбинированной и включала наступление одного из следующих событий: смерти от ИБС, нефатального ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки серд-

ца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Всего в исследование были включены 2838 больных, длительность наблюдения составила примерно 4 года [6].

Содержание ХС ЛПНП во время исследования в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо было меньшим в среднем на 40% (на 1,19 ммоль/л), уровень ТГ – в среднем на 21% (на 0,4 ммоль/л), уровни ХС ЛПВП оставались практически одинаковыми [6]. В группе аторвастатина уже после 3 мес лечения доля больных с целевым уровнем ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л превысила 80%. Затем на протяжении 48 мес она оставалась на уровне 80%. В группе плацебо доля таких больных колебалась в пределах 20–30%. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением (относительно группы плацебо) частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже медианного уровня 3,06 ммоль/л [6]. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события и инсульты. Кроме того, в этой группе отмечена явная тенденция к снижению смертности от всех причин [6]. Между группами плацебо и аторвастатина отсутствовала разница по частоте серьезных побочных явлений [6]. Таким образом, исследование CARDS показало, что у больных диабетом типа 2 аторвастатин в дозе 10 мг/сут безопасен и высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) впервые была четко доказана эффективность статинов (аторвастатин 80 мг) для вторичной профилактики инсультов у пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА [7]. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контроли-

руемое исследование, в котором участвовал 4731 пациент [7]. В исследование включали лиц старше 18 лет, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА в предыдущие 6 мес и не страдающих ИБС. К основным критериям исключения из исследования относились: наличие ИБС, фибрилляции предсердий или других потенциальных кардиальных причин тромбоэмболизма, перенесенные субарахноидальные кровоизлияния. Исходные уровни ХС ЛПНП у включенных больных были в рамках 100–190 мг/дл (2,6–4,9 ммоль/л). В SPARCL набрали больных с недавно перенесенными инсультами/ТИА (в пределах 6 мес до рандомизации) [7]. Пациенты были рандомизированы на две группы: в одной из них к обычной терапии (антиромбоциттарные препараты, варфарин, антигипертензивные средства по показаниям) добавлялся аторвастатин 80 мг/сут, в другой – плацебо. В качестве первичной конечной точки регистрировался фатальный или нефатальный инсульт. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года [7].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что на фоне приема аторвастатина количество случаев инсультов (фатальных и нефатальных) уменьшилось по сравнению с плацебо на 16% (11,2% vs 13,1%; $p=0,03$) [7]. Абсолютное уменьшение 5-летнего риска всех инсультов составило 2,2% ($p=0,03$). Этот риск уменьшился за счет ишемических инсультов – частота ишемических инсультов достоверно снизилась на 23% ($p<0,001$), частота ТИА – на 26%. Количество фатальных геморрагических инсультов в обеих группах достоверно не отличалось (17 и 18 случаев соответственно) [7].

Кроме того, прием аторвастатина привел к снижению риска развития основных коронарных событий на 35% ($p=0,003$), всех коронарных событий – на 42% ($p<0,001$), основных сердечно-сосудистых событий – на 20% ($p=0,02$), необходимости в реваскуляризации – на 45% ($p<0,001$), всех сердечно-сосудистых событий – на 26% ($p<0,001$) [7]. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по уровню летальности, однако частота фатальных инсультов на фоне приема статина достоверно снизилась на 43% ($p=0,03$) [7]. Количество серьезных побочных эффектов не отличалось в обеих группах, аторвастатин в дозе 80 мг/сут хорошо переносился [7].

Авторы исследования пришли к выводу, что блестящие результаты данного исследования обусловлены главным образом гиполипидемическими эффектами статина. Уже через месяц лечения среднее содержание ХС ЛПНП в группе статинотерапии составляло 1,58 ммоль/л, т.е. снизилось на 53%, в то время как в группе плацебо оно практически не изменилось (3,45 ммоль/л). В среднем ХС ЛПНП на протяжении исследования в группе аторвастатина оставался на уровне 1,9 ммоль/л, а в группе плацебо – 3,3 ммоль/л. В целом за время исследования снижение содержания ХС ЛПНП в группе аторвастатина по сравнению с контролем составило 38%. Однако продемонстрированное влияние лечения на исходы существенно превышало ожидаемое при таком гиполипидемическом эффекте, поэтому авторы не исключают, что плейотропные эффекты аторвастатина также оказали благоприятное влияние на результаты исследования.

Таким образом, аторвастатин обладает самой широкой среди всех статинов доказательной базой в отношении вторичной профилактики коронарных и cerebrovasкулярных событий, а также снижения смертности.

Известно, что одной из причин неправильного приема статинов, в том числе и в России, является низкий комплаенс, который, в свою очередь, напрямую зависит от стоимости лекарственных средств. С экономической точки зрения в весьма выгодном свете предстают генерические препараты, цена которых в несколько раз ниже, чем оригинальных. Но сравнительных исследований терапевтической эквивалентности генерических и брендовых препа-

ратов очень немного. В литературе представлена, в частности, сравнительная клиническая оценка оригинального препарата аторвастатина и его аналога (Торвакард, «Зенти-ва»), проведено изучение гиполипидемической и эндотелиопротективной эффективности обоих препаратов [8].

Исследование было выполнено с двумя рандомизированными группами больных (критериями рандомизации служили уровень ХС и возраст больных) с ИБС (стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса), хронической сердечной недостаточностью I–IIa стадии в сочетании с гиперхолестеринемией (6,5–8,0 ммоль/л) в возрасте от 53 до 65 лет (58,2±6,5 года).

В основной группе были 32 человека, в контрольной – 24. Критерии включения в исследование: наличие ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса), подтвержденной клинически и результатами суточного мониторинга электрокардиограммы; наличие гиперхолестеринемии; отсутствие систематического приема статинов в течение не менее чем 3 мес до включения в исследование, отсутствие противопоказаний к терапии статинами; наличие информированного согласия пациента. Из исследования исключали пациентов, имеющих индивидуальную непереносимость аторвастатина, побочные эффекты от проводимой терапии; выраженную патологию со стороны дыхательной, гепаторенальной, пищеварительной систем; эндокринную патологию, наследственную гиперлипидемию; хроническую недостаточность кровообращения более IIa стадии, III–IV функционального класса в соответствии с классификацией Общества специалистов по сердечной недостаточности 2002 г.; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, отказ пациента от проводимого лечения [8].

После включения в исследование обе группы получали стандартную антиангинальную терапию, включавшую кардиоселективный β -адреноблокатор бисопролол 2,5–5 мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл 10 мг/сут, антагонист кальция амлодипин 2,5–5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, при необходимости лечение дополнялось пролонгированными нитратами (изосорбида мононитрата 30–40 мг/сут). В течение 12 нед пациенты основной группы получали гиполипидемическую терапию аторвастатином в виде препарата Торвакард в суточной дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы принимали в качестве аторвастатина препарат Липримар в той же дозе. В тех случаях, когда 12-недельный прием Торвакарда либо Липримара не приводил к достижению целевого уровня ХС ЛПНП (менее 2 ммоль/л), больным назначали более высокую дозу Липримара либо Торвакарда (40 мг/сут) [8].

При оценке исходного уровня липидов в основной и контрольной группах достоверных различий не найдено [8]. Через 4 нед приема Торвакарда в суточной дозе 20 мг/сут у пациентов выявлено снижение уровня ОХС на 27%, ХС ЛПНП – на 33,4%, ТГ – на 6,8% [8]. В контрольной группе (Липримар в дозе 20 мг/сут) уровень ОХС снизился на 26,6%, ХС ЛПНП – на 34,8%, ТГ – на 9,1% [8]. Достоверные различия в характере и степени выраженности антиатерогенных изменений указанных параметров между группами, принимающими Торвакард и Липримар, отсутствовали [8].

Продолжение терапии в течение 12 нед Торвакардом привело к дальнейшему снижению уровня ОХС на 36,4%, ТГ – на 15,9%, ХС ЛПНП – на 36,8% [8]. При этом содержание ХС ЛПНП достигало целевого уровня (менее 2 ммоль/л) в 67,5% случаев. В контрольной группе (Липримар) зафиксировано снижение концентрации ХС на 34,7%, ХС ЛПНП – на 37,9% (достигало целевого уровня в 65% случаев), ТГ снизились на 16%. При сравнительной оценке результатов изменения концентрации указанных липидных параметров на 12-недельной терапии Торвакардом либо Липримаром достоверных различий между препаратами не обнаружено [8]. Установлено также, что Торвакард оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудистой стенки, снижая

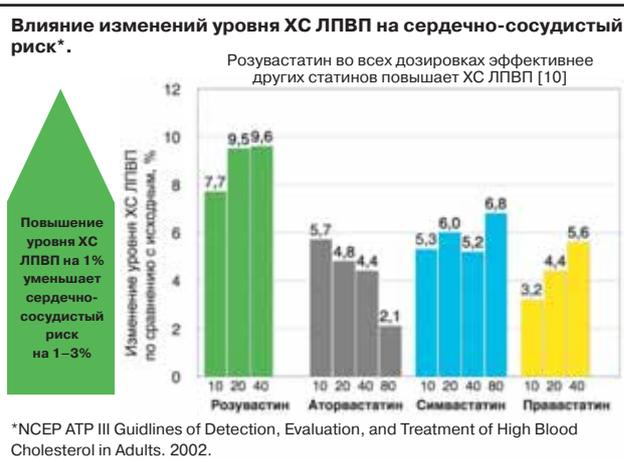
уровень эндотелина-1 к 12-й неделе терапии на 50%. На фоне приема Липримара уровень эндотелина-1 снизился на 33,1% [8]. Обращает на себя внимание то, что Липримар оказывал менее выраженное воздействие на содержание эндотелина-1, чем Торвакард ($p < 0,05$), что может быть связано с более высоким исходным уровнем эндотелина-1 в группе больных, получавших Липримар.

Результаты проведенного исследования показали, что по гиполипидемической активности Торвакард не уступает оригинальному препарату аторвастатина. Оба препарата в равной степени оказывают позитивное влияние на состояние сосудистого эндотелия, в частности, на концентрацию эндотелина-1. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о равнозначности Торвакарда и оригинального аторвастатина как липидокорректирующих и эндотелиопротективных средств, что позволяет активно использовать генерический аторвастатин Торвакард в клинической практике для вторичной профилактики.

Центральным исследованием об эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике является исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) с **розувастатином** [9]. Исследование JUPITER показало эффект терапии розувастатином в отношении профилактики первого крупного сердечно-сосудистого события у «практически здоровых» мужчин и женщин без гиперлипидемии или выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, но с активацией воспалительной реакции. Всего 17 802 участника с уровнем ХС ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л и повышенным уровнем в СРБ получали розувастатин 20 мг ежедневно или плацебо. Основная конечная точка исследования: случаи ИМ, инсульта, проведение операции реваскуляризации артерий, поступление в стационар в связи с нестабильной стенокардией, сердечно-сосудистая смерть. Исследование было завершено преждевременно (медиана периода наблюдения составила 1,9 года), так как в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось намного меньше событий, относящихся к первичной конечной точке (отношение риска 0,56; 95% доверительный интервал 0,46–0,69; $p < 0,00001$) [9]. Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, также показали, что риск ИМ уменьшился более чем в 2 раза (54%; $p = 0,0002$), риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%; $p = 0,002$), а общая смертность снизилась на 20% ($p = 0,02$). Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ($p < 0,001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л [9].

Следовательно, розувастатин является препаратом первого выбора в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, статины отличаются по параметрам фармакокинетики. Так, минимальная экскреция статинов почками отмечается у аторвастатина [1, 2]. Это необходимо учитывать при назначении статинов больным с хроническими заболеваниями почек. Максимальный период полураспада в плазме крови у розувастатина – 19 ч и аторвастатина – 14 ч, что объясняет их более выраженный гиполипидемический эффект [1, 2]. Представляет большое клиническое значение результат исследования STELLAR [10], в котором было выявлено, что розувастатин во всех дозировках эффективнее других статинов повышает ХС ЛПВП, тогда как аторвастатин в высоких дозах в меньшей степени повышает ХС ЛПВП по сравнению с низкими дозами аторвастатина и по сравнению с розувастатином в эквивалентной дозе (см. рисунок). Поэтому, если у пациента исходно выявлен высокий уровень ХС ЛПНП (т.е. потребуются высокие дозы статинов для достиже-



ния целевых значений) и при этом одновременно имеются низкие уровни ХС ЛПВП, необходимо выбрать для назначения розувастатин.

В настоящее время в России имеются оригинальный розувастатин и несколько генериков, в частности, препарат Розукард («Зентива», Чешская Республика).

Таким образом, статины аторвастатин и розувастатин являются основными препаратами для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза, снижают риск осложнений и смертности. Правильный выбор статина, его дозировки с учетом оптимальной для больного стоимости позволит повысить эффективность лечения дислипидемии и атеросклероза, в том числе с клиническими проявлениями.

Литература/References

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 4 (9): 2–52. / Diagnostika i korektsiia narusheniia lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. V peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2012; 4 (9): 2–52. [in Russian]
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 648–65. / Klinicheskaia farmakologiya. Pod red. V.G.Kukesa. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 648–65. [in Russian]
3. 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: 1149–58.
4. La Rosa J, 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 (14): 1425–34.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. 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: 685–96.
7. Amareno P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
8. Мухин В.П., Жилиева Ю.А. Дженоерические статины в клинической практике: дешевые заменители или достойная альтернатива брендам. Аторвастатин. Архивъ внутр. медицины. 2012; 2 (4): 72–6. / Mukhin V.P., Zhilieva Yu.A. Dzhenicheskie statiny v klinicheskoi praktike: deshevyie zameniteli ili dostoinaia al'ternativa brendam. Atovestastatin. Arkhiv' vnutr. meditsiny. 2012; 2 (4): 72–6. [in Russian]
9. Ridker PM, D'Arlelson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Дудаев Виктор Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова