

Средства, снижающие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови во вторичной профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений.

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины Росздрава

Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности	2
Некоторые требования к гиполипидемическому средству, рекомендуемому для вторичной профилактики атеросклеротических заболеваний в широкой медицинской практике.	3
Хорошо изученные («доказанные») средства из группы статинов.	5
<i>Ловастатин</i>	5
<i>Правастатин</i>	5
<i>Флувастатин.</i>	5
<i>Симвастатин</i>	5
<i>Аторвастатин.</i>	6
Подтверждения целесообразности выраженного снижения ХСЛНП в недавно закончившихся крупных рандомизированных испытаниях	6
<i>Более интенсивная гиполипидемическая терапия предпочтительна у больных, только что перенесших острый коронарный синдром. Испытание PROVE-IT.</i>	6
<i>Более интенсивная липид-снижающая терапия предпочтительна у больных стабильной КБС. Испытание TNT.</i>	7
<i>Более интенсивная липид снижающая терапия предпочтительна в профилактике повторного инфаркта миокарда. Испытание IDEAL.</i>	8
Длительное поддержание низких уровней ХСЛНП безопасно.	8
<i>Переносимость и безопасность в PROVE-IT.</i>	9
<i>Сведения о безопасности в TNT.</i>	9
<i>Переносимость и безопасность в IDEAL.</i>	9
<i>Необходимое общее замечание о безопасности.</i>	10
Гиполипидемические средства с неподтвержденным клиническим эффектом («Недоказанные гиполипидемические лекарства»).	10
<i>Розувастатин.</i>	10
<i>Эзетимайб.</i>	11
Заключение.	11

Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности

Применение средств, уменьшающих содержание в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП), прежде всего препаратов группы ингибиторов гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктазы (статинов), в настоящее время является одним из обязательных компонентов вторичной профилактики атеросклеротических заболеваний сосудов. Международными организациями в 2001-2003 годах предложены целевые уровни липидов, достижение которых считается условием эффективной липид снижающей терапии. Российское общество кардиологов приняло эти уровни и включило их в свои рекомендации (табл. 1).

Таблица 1

Целевые уровни ХС ЛНП. Значения ХС ЛПНП для начала терапии у больных с различными категориями риска

Категория риска	Целевой ХС ЛНП ммоль/л (мг/дл)	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств*
ИБС, или ее эквиваленты, или 10 летний фатальный риск ** > 5%	< 2,5-2,6 (100)	> 2,5-2,6 (100)	> 3,0 (116)
2 и более ФР (10 летний фатальный риск < 5%)	< 3,0 (115)	> 3,0 (115)	> 3,5 (135)
0-1 ФР	< 3,0	> 3,5 (135)	> 4,0 (155)

Примечание: Таблица приводится с изменениями. * Если в течение 3-х месяцев мероприятия по изменению образа жизни (коррекция веса, прекращение курения, повышение физической активности, диета с ограничением насыщенных жиров) недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛНП, необходимо назначить медикаментозную терапию (препараты выбора - статины). У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию. Значения ХС ЛПНП даны в ммоль/л (мг/дл). ** - Рассчитывается по таблицам, предложенным Европейским обществом кардиологов. Эти таблицы приложены к рекомендациям ВНОК.

В этих рекомендациях наиболее низкие целевые уровни ХСЛНП установлены для больных коронарной болезнью сердца (КБС), и для людей, имеющих ее эквиваленты. Понятие «эквивалент КБС» было введено в документах Национальной образовательной программы по холестерину (НОПХ) США для обозначения состояний, при которых риск смерти от КБС и развития инфаркта миокарда равен их риску у больных КБС. К ним относят диабет, проявляющийся симптомами атеросклероз некоронарной локализации, и состояния с множественными (>2) факторами риска, при которых риск инфаркта миокарда или смерти от КБС на протяжении ближайших 10 лет превышает 20%.

Сравнительно недавно экспертами НОПХ США было предложено снизить целевой уровень ХСЛНП для больных КБС и ее эквивалентами до 1.8 ммоль/л (70 мг/дл) (табл.2). Основанием для формулирования новых целевых уровней ХСЛНП стали данные крупных рандомизированных клинических испытаний, в которых применялась гипополипидемическая терапия разной интенсивности. Использование разных препаратов

статинов или разных доз одного препарата позволило добиться различного, в том числе и очень выраженного снижения ХСЛНП и сравнить клиническую эффективность поддержания ХСЛНП на разных уровнях. С другой стороны, наличие и широкое распространение активных гиполипидемических средств, прежде всего из группы статинов, дало возможность перевести вопрос об оптимальном уровне ХСЛНП в практическую плоскость, сделав реальным выполнение строгих рекомендаций в условиях повседневной медицинской практики.

Таблица 2.

Целевые уровни ХСЛНП [мг/дл (ммоль/л)] в докладе Лечение Взрослых-III НОПХ и отрезные (стартовые) точки для терапевтических изменений образа жизни и применения лекарств в разных категориях риска и их модификация на основании данных недавних клинических испытаний

Категория риска	Целевой ХС ЛНП	Уровень ХС ЛНП для начала терапевтических изменений образа жизни	Стартовый уровень ХС ЛНП для применения лекарств
<i>Высокий риск:</i> КБС или ее эквиваленты (10-летний риск >20%)	<100 (2.6) Альтернативная цель: <70 (1.81)*	≥100 (2.6)	≥100 (2.6) [<100 (2.6): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска ** (10-летний риск 10-20%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥130 [100-129 (2.6--3.34): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска (10-летний риск ≤10%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥160 (4.14)
<i>Меньший риск:</i> 0–1 факторов риска	<160 (4.14)	≥160 (4.14)	≥190 (4,9) (160–189: лекарства возможны)

Примечания. Величины приведены в мг/дл и ммоль/л как в оригинале. Расчет риска инфаркта и смерти от КБС осуществляется на основании данных Фремингемского исследования (по Фремингемкой модели), соответствующий калькулятор может быть взят на сайте www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol. *У больных с повышенными триглицеридами используется целевой уровень не-ЛВП ХС 100 мг/дл. **Факторы риска включают курение сигарет, гипертонию (АД ≥140/90 мм рт ст или применение антигипертензивных лекарств) низкий ХС липопротеинов высокой плотности (<40 мг/дл), случаи преждевременной коронарной болезни сердца в семье (у родственников первого поколения мужчин в возрасте <55 лет, женщин <65 лет), и возраст ≥45 лет для мужчин и ≥55 лет для женщин.

Некоторые требования к гиполипидемическому средству, рекомендуемому для вторичной профилактики атеросклеротических заболеваний в широкой медицинской практике.

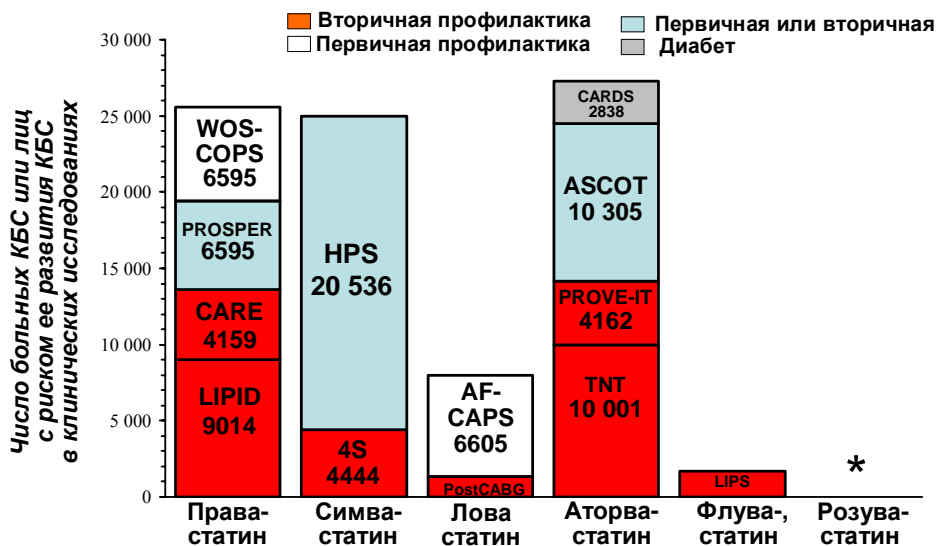
Гиполипидемическое средство, рекомендуемое для осуществления вторичной профилактики у больных с КБС (или её эквивалентами), безусловно, должно обладать высокой специфической активностью. Основная цель применения такого лекарства - предупреждение возможных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) и преждевременной смерти. Важной целью является и возможность избежать серьезных инвазив-

ных вмешательств (операция, чрескожная внутрисосудистая процедура), потребность в которых обычно возникает при обострении заболевания или при его тяжелых симптомах. Соответственно, должна быть доказана способность лекарства предупреждать упомянутые осложнения. Это доказательство может быть получено только в крупных рандомизированных испытаниях на разных контингентах больных.

В настоящее время в России зарегистрированы различные препараты статинов: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Эти средства имеют разную гиполипидемическую активность - от умеренно выраженной (флувастатин, правастатин), до очень высокой (аторвастатин, розувастатин). Все они хорошо охарактеризованы в эксперименте. Однако изученность их клинической эффективности и убедительность сведений о безопасности у человека не одинаковы (рис. 1).

Рис. 1

Число пациентов в крупных длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности статинов с клиническими конечными точками



* - Крупные длительные многоцентровые клинические исследования не проводились или не закончены

Данные по IDEAL не включены, т.к. это испытание было открытым

После того как выяснилось, что применение одного из ингибиторов ГМГ КоА редуктазы церивастатина связано с ощутимо повышенным (по сравнению с другими средствами этой группы) риском способного привести к смерти поражения мышц – рабдомиолиза, обострилось внимание к проблеме безопасности гиполипидемических средств, и статинов в частности. Учитывая, что эти средства рекомендуются использовать и они действительно используются у огромного числа людей, даже относительно редкие тяжелые осложнения могут иметь существенное значение. Поэтому предпочтение следует отдавать лекарствам с убедительно подтвержденной безопасностью – как по данным крупных рандомизированных испытаний, так и по опыту длительного и широкого применения в практической медицине.

Соответственно в практических целях гиполипидемические средства целесообразно разделить на хорошо изученные, с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, и недостаточно изученные - с хорошо охарактеризованной гиполипидемической активностью, но с пока неизвестным действием на риск возникновения таких событий, как инфаркт миокарда, инсульт, смерть от коронарной болезни сердца.

Хорошо изученные («доказанные») средства из группы статинов.

Ловастатин

Активный гиполипидемический препарат, используемый в дозах от 20 до 80 мг/сут. Редко применяемая, но допустимая доза 80 мг/сут приводит к снижению уровня ХСЛНП, сопоставимому с достигаемым при использовании высоких доз аторвастатина. Ловастатин - первый из статинов, внедренных в широкую практику. Соответственно за время после разрешения к применению у человека к ловастатину в разных дозах экспонировано огромное число больных с атеросклеротическими заболеваниями, преимущественно с повышенным ХСЛНП (рекомендуемые стартовые целевые уровни ХСЛНП в «ловастатиновую эпоху» были по современным представлениям довольно высокими).

Положительное действие ловастатина на клиническое течение КБС продемонстрировано на больных, перенесших операции обходного шунтирования коронарных артерий и испытании PostCABG. База для суждения о безопасности существенно шире за счет испытания на практически здоровых людях с гиперхолестеринемией AFCAPS, и очень длительного периода практического применения.

Правастатин

Умеренно активное гипохолестеринемическое средство, действие которого очень хорошо изучено в рандомизированных испытаниях с клиническими конечными точками. В крупных испытаниях (CARE, LIPID) у больных КБС показано, что его применение в дозе 40 мг/сут при незначительно повышенном исходном ХСЛНП приводит к уменьшению частоты развивающихся инфарктов миокарда и случаев смерти от атеросклеротических заболеваний. Хорошо документирована и безопасность правастатина.

Однако гиполипидемическая активность этого лекарства явно недостаточна, чтобы в большом проценте случаев обеспечивать достижение современных целевых уровней ХСЛНП.

Флувастатин.

Мало активное гипохолестеринемическое средство с ограниченной доказательной базой. Ощутимое снижение ХСЛНП можно ожидать от суточной дозы не меньшей чем 40-80 мг.

Симвастатин

Очень хорошо охарактеризованное активное гипохолестеринемическое средство. В дополнение к действию на ХСЛНП умеренно повышает холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП). Применяется в дозах от 10 до 40 мг/сут. В Скандинавском исследовании влияния симвастатина на выживаемость больных КБС с гиперхолестеринемией, известном как 4S, показано, что снижение уровня ХСЛНП симвастатином приводит к уменьшению инфарктов миокарда и случаев смерти от КБС. На контингенте больных 4S, в котором доля сосудистой смерти среди всех случаев смерти была очень высокой, это сказалось и на смертности от всех причин.

Позже в крупнейшем испытании «Защита сердца» продемонстрирована эффективность симвастатина у широкого спектра больных с КБС и ее эквивалентами. Применение симвастатина сопровождалось уменьшением частоты различных неблагоприятных событий независимо от исходного уровня ХСЛНП. При относительно низком исходном ХСЛНП (уже целевом согласно действовавшим тогда рекомендациям) в процессе лечения симвастатином практически всегда происходило дальнейшее снижение показателя, а клинический эффект не отличался от наблюдаемого у больных с более высокими исходными уровнями ХСЛНП. Соответственно данные HPS явились первым

основанием для существенного снижения «стартовых» и целевых уровней ХСЛНП при КБС и ее эквивалентах.

Большое число больных диабетом в HPS (как с признаками атеросклеротического заболевания артерий, так и без них) позволило оценить эффективность симвастатина при этом наиболее важном эквиваленте КБС. Действие препарата на риск сосудистых событий при диабете оказалось таким же или даже более выраженным, чем при заболевании артерий (в частности КБС) без диабета.

Аторвастатин.

К настоящему времени наиболее распространенное и наиболее изученное средство группы статинов. Обладает высокой гипохолестеринемической активностью. Кроме того, аторвастатин существенно снижает уровень триглицеридов. По действию на ХСЛНП аторвастатин превосходит другие разрешенные к применению статины кроме розувастатина. В крупных испытаниях изучена эффективность и соответственно оценена безопасность разных доз препарата, в том числе на значительном числе больных и максимальной дозе 80 мг. Экспозиции к аторвастатину к настоящему времени подвергнуто огромное число людей, в том числе и в странах с хорошей системой учета побочных явлений при применении лекарств.

Данные **рис.1** показывают, что клиническое изучение аторвастатина проведено на широком спектре пациентов. В проведенных испытаниях благодаря высокой активности препарата был достигнут и поддерживался существенно более низкий уровень ХСЛНП, чем в большинстве длительных исследований других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Многие современные представления о показаниях к применению статинов и целевых уровнях липидов основаны именно на результатах недавно закончившихся испытаний гиполипидемической терапии, в которых использовался аторвастатин.

Подтверждения целесообразности выраженного снижения ХСЛНП в недавно закончившихся крупных рандомизированных испытаниях

Более интенсивная гиполипидемическая терапия предпочтительна у больных, только что перенесших острый коронарный синдром. Испытание PROVE-IT.

То, что применение аторвастатина (вызванное им снижение уровней липидов), начатое практически независимо от исходного уровня липидов в периоде обострения КБС, способно повлиять на клиническое течение заболевания, продемонстрировано еще в испытании MIRACLE, в котором аторвастатин сравнивался с плацебо. В PROVE-IT была поставлена задача выяснить, до какой степени целесообразно снижать ХСЛНП, чтобы получить больший эффект.

Действие высокой дозы аторвастатина (80 мг/сут) в PROVE-IT сопоставлялось с действием правастатина как средства, вызывающего менее выраженное снижение уровня ХСЛНП. Применение сравниваемых вмешательств начиналось в первые 10 дней госпитализации из-за развития острого коронарного синдрома после стабилизации состояния больных, практически независимо от уровня ХСЛНП. Наблюдение за больными и лечение оцениваемыми гипохолестеринемическими средствами и продолжалось в среднем 2 года.

Во время лечения в группе правастатина ХСЛНП снизился до 2.46, в группе аторвастатина – до очень низкого уровня 1.60 ммоль/л (!), $p < 0.001$.

Основной показатель, по которому сравнивались эффективность изучавшихся вмешательств, объединял случаи смерти от любой причины, инфаркты миокарда, документированную нестабильную стенокардию, требовавшую госпитализации, процедуры реваскуляризации миокарда (выполненные в пределах 30 дней от рандомизации), и инсульты. Эти события произошли у 26.3% больных в группе правастатина и 22.4% -

в группе аторвастатина, отражая обусловленное аторвастатином уменьшение риска на 16% ($p=0.005$). По сумме же таких событий как смерти, инфаркты миокарда, и срочные реваскуляризации миокарда различие составило 25%.

Превосходство высокой дозы аторвастатина над стандартной правастатина проявилось уже через 30 дней и сохранялось на протяжении всего испытания. Это превосходство аторвастатина (и более активного снижения уровней липидов) отмечено во всех подгруппах, анализ результатов в которых был запланирован заранее: среди мужчин и женщин, больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, больных с диабетом и без него. Как и следовало ожидать, наибольшей (-34% по первичной конечной точке) разница между двумя режимами терапии статинами была у больных с более высоким исходным уровнем ХСЛНП (превышавшем 3.23 ммоль/л).

Таким образом, у больных, недавно перенесших ОКС, очевидно целесообразно раннее и продолжительное снижение ХС ЛНП до уровней, существенно более низких, чем те, которые представлены в табл. 1.

Более интенсивная липид-снижающая терапия предпочтительна у больных стабильной КБС. Испытание TNT.

Гипотеза о том, что снижение ХС ЛНП с помощью статина существенно ниже установленного в 2003 году целевого уровня 2.6 ммоль/л позволит получить лучший клинический результат и при стабильной КБС, проверялась в испытании «Лечение до новых целей» (Treating to New Targets TNT) [7]. Различия в уровнях ХСЛНП между двумя крупными группами больных с клинически явной КБС и невысоким ХСЛНП (менее 3.4 ммоль/л) в этом исследовании обеспечивались использованием двух доз аторвастатина – 10 и 80 мг/сут. Длительность наблюдения за больными и их лечения – около 5 лет. На протяжении этого времени средние уровни ХСЛНП в группах больных, рандомизированных к аторвастатину 80 и 10 мг соответственно составили 2.0 и 2.6 ммоль/л.

Основным показателем эффективности лечения в TNT была частота возникновения «основных сердечнососудистых событий», к которым относили, смерть от КБС, не приведший к смерти (нефатальный) и не связанный с инвазивной процедурой инфаркт миокарда, оживление после остановки сердца, и фатальный или нефатальный инсульт. Такие события возникли у 8.7% больных, получавших 80 мг, и у 10.9% больных, получавших 10 мг аторвастатина. Это отражало относительное уменьшение риска основных сердечнососудистых событий при интенсивной гиполипидемической терапии на 22% ($p<0.001$).

Таким образом, интенсивная липид-снижающая терапия аторвастатином больных стабильной стенокардией с ХСЛНП, близким к тому, который все еще считается целевым при КБС (табл. 1), обеспечила значимое клиническое преимущество по сравнению с менее активным лечением этим препаратом в дозе 10 мг/сут.

Частота коронарных событий в обеих группах была низкой. Причем в группе получавших 10 мг аторвастатина она была ниже, чем в группах статина в проведенных ранее плацебо контролируемых исследованиях по вторичной профилактике среди больных с риском, сходным с риском больных TNT. И, несмотря на это, частота возникновения таких событий в группе аторвастатина 80 мг оказалась существенно меньшей. Испытание показало, что зависимость между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением риска осложнений КБС, наблюдавшаяся в предшествующих испытаниях эффективности статинов, сохраняется и в области очень низких уровней ХС ЛНП.

Смертность от КБС в обеих группах также 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-ти процентное уменьшение риска смерти от КБС в группе рандо-

мизированных к 80 мг аторвастатина оказалось недостаточным для изменения риска смерти от любой причины.

В обеих группах ведущей несердечнососудистой причиной смерти был рак (преимущественно легких и желудочно-кишечный), другими причинами были болезни дыхательной системы, инфекции, дегенеративные и метаболические заболевания. Первый автор публикации результатов TNT J.LaRosa особо подчеркнул значение того факта, что «TNT было первым крупным исследованием эффективности статина, в котором сердечнососудистые заболевания не были ведущей причиной смерти».

Более интенсивная липид снижающая терапия предпочтительна в профилактике повторного инфаркта миокарда. Испытание IDEAL.

В очередной раз результаты снижения ХСЛНП до уровня, близкого к содержащемуся в действующих руководствах (**табл. 1**), и до уровня, близкого к «альтернативному», предложенному в рекомендациях экспертов НОПХ США в 2004 году (**табл.2**) сопоставлены в испытании IDEAL (Нарастающее уменьшение конечных точек агрессивным снижением липидов). Это испытание было проспективным рандомизированным открытым, с ослепленной оценкой конечных результатов. Включенные 8888 больных, ранее перенесших инфаркт миокарда, были в случайном порядке распределены к получению высокой дозы аторвастатина (80 мг/сут) или обычной дозы симвастатина (20 мг/сут). Во время лечения, которое продолжалось около 5 лет (медиана длительности 4.8 года), средний ХСЛНП был 2.69 ммоль/л в группе симвастатина и 2.1 ммоль/л – в группе аторвастатина. ХСЛВП был не намного, но достоверно выше в группе симвастатина.

В качестве главного (первичного) показателя для оценки эффективности сравниваемых вмешательств была избрана частота возникновения «основных коронарных событий». К таким событиям относили смерть от КБС (коронарную смерть), подтвержденный нефатальный острый инфаркт миокарда, или остановку сердца с последующим оживлением). Достоверной разницы между группами по этому суммарному показателю выявлено не было. Однако по одному из его компонентов - частоте нефатальных (т.е. непосредственно не приведших к смерти) острых инфарктов миокарда различие оказалось в пользу более агрессивного снижения ХСЛНП. Таких инфарктов в группе аторвастатина 80 мг/сут было на 17% меньше ($p=0.02$).

Многое в результатах IDEAL (также как и в результатах TNT) указывает на то, что достигнут определенный предел, за которым снижения ХСЛНП уже не сопровождается дальнейшим улучшением важнейших клинических показателей, прежде всего смертности. Выше было отмечено, что уже в TNT сердечно-сосудистые заболевания не были основной причиной смерти больных и на общую смертность более выраженное снижение ХСЛНП высокой дозой аторвастатина положительного влияния не оказало. Но в IDEAL не было и влияния на смерти от КБС.

Конечно, можно предполагать, что меньшая частота нефатальных инфарктов миокарда в дальнейшем, через промежуток времени, больший, чем длительность наблюдения за больными в IDEAL скажется, например, на частоте сердечной недостаточности, на качестве жизни больных. Но пока это остается только предположением.

Наиболее важным результатом IDEAL было подтверждение безопасности как высочайших доз аторвастатина, так и достигаемого с при их применении выраженного снижения ХСЛНП.

Длительное поддержание низких уровней ХСЛНП безопасно.

Три крупных испытания аторвастатина при КБС (PROVE-it, TNT и IDEAL), в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выра-

женное снижение ХСЛНП, дали большой материал как для характеристики безопасности как этого препарата, так и поддержания на протяжении длительного времени низкого уровня ХСЛНП. Единственным отличием групп больных, в которых проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином, была несколько большая частота (но малая по абсолютной величине) случаев повышения активности печеночных ферментов.

Переносимость и безопасность в PROVE-IT.

Доли больных с повышением аланиновой аминотрансферазы более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) составили 1.1 и 3.3% соответственно в группах правастатина и аторвастатина ($p < 0.001$). Изучаемое лекарство было отменено из-за миалгии, боли в мышцах или повышения уровня креатинкиназы у 2.7% больных в группе правастатина и у 3.3% больных – в группе аторвастатина ($p = 0.23$). Случаев рабдомиолиза не было.

Сведения о безопасности в TNT.

Частота устойчивых повышений уровней печеных аминотрансфераз была 0.2% в группе получавших 10 мг и 1.2% - в группе получавших 80 мг аторвастатина ($p < 0.001$). Осложнений, расцененные как рабдомиолиз (ни в одном случае не присутствовали все необходимые критерии) было 2 в группе активного снижения ХСЛНП аторвастатином в дозе 80 мг/сут и 3 – в группе меньшей дозы аторвастатина.

Характеризуя безопасность высокой дозы аторвастатина С. Cannon, основной исследователь PROVE-IT, отметил: «Поразительно, что в TNT у 99% больных группы аторвастатина 80 мг не требовалось изменения дозы препарата. Если вспомнить о антигипертензивных средствах, ингибиторах АПФ или блокаторах ангиотензиновых рецепторов, то их приходится титровать, увеличивая и уменьшая дозы. Здесь же [в TNT] только у 1% больных, сразу ставших принимать высокую дозу, потребовалась ее коррекция».

Переносимость и безопасность в IDEAL.

Наглядная характеристика безопасности выраженного снижения ХСЛНП и высокой дозы аторвастатина представлена на **таблице 3**. Видно, что в IDEAL в группе аторвастатина 80 мг чаще отмечались некоторые, редкие по абсолютной частоте, жалобы. Более частым (но также редким по абсолютной величине) в этой группе было повышение активности печеночных ферментов. Что же касается такого более серьезного явления как миопатия, то по данным субъективной оценки самими исследователями оно возникало чрезвычайно редко в обеих группах. Реальных же, подтвержденных объективными данными, случаев миопатии не было вообще.

Таблица 3.

Частота нежелательных явлений (событий) и повышений уровней печеночных ферментов в IDEAL

Нежелательные (побочные) явления (события)		Симва-, число (%) (n = 4449)	Аторва-, число (%) (n = 4439)	p *
Явления (события) приведшие к окончательному прекращению приема испытуемого лекарства, возникавшие с частотой $\geq 0.5\%$ в любой из групп лечения	Миалгия	51 (1.1)	97 (2.2)	<0.001
	Диаррея	9 (0.2)	38 (0.9)	<0.001
	Боль в животе	10 (0.2)	37 (0.8)	<0.001
	Тошнота	6 (0.1)	22 (0.5)	0.004
Миопатия по сообщениям (по мнению) исследователей		11 (0.25)	6 (0.14)	0.33
Рабдомиолиз по сообщениям (по мнению) исследователей		3 (0.07)	2 (0.05)	>0.99
АСТ >3×ВГН при 2 последовательных измерениях		2 (0.04)	18 (0.41)	<0.001
АЛТ >3×ВГН при 2 последовательных измерениях		5 (0.11)	43 (0.97)	<0.001
Миопатия, определенная как КФК >10×ВГН при 2 последовательных измерениях с мышечными симптомами		0	0	

Примечания: АЛТ, аланиновая аминотрансфераза; АСТ, аспартат аминотрансфераза; КФК, креатинфосфокиназа; ВГН – верхняя граница нормы. *Значения P рассчитаны двусторонним тестом χ^2 .

Необходимое общее замечание о безопасности.

При характеристике безопасности выраженного снижения ХСЛНП и применения высоких доз гиполипидемических лекарств обязательна следующая оговорка. Потенциальный риск возникновения связанных со статинами осложнений становится реальным при наличии некоторых отягчающих обстоятельств – таких, как сопутствующие заболевания, проводимая одновременно другая активная, в том числе и гиполипидемическая, лекарственная терапия, острые изменения состояния, например, хирургические операции, бесконтрольное изменение дозировок и.д. Эти отягчающие обстоятельства менее вероятны в условиях рандомизированных контролируемых испытаний, характеризующихся тщательным отбором пациентов и очень внимательным контролем за их состоянием. Напротив, в повседневной («реальной») клинической практике больные с сопутствующими заболеваниями (печени, почек, даже мышц), получающие множественную терапию - скорее правило, чем исключение. Соответственно, как ни важны данные о побочных эффектах, присущих конкретному препарату, которые выявляются при сравнении с плацебо, полностью охарактеризовать возможные при его применении осложнения позволяет только многолетняя клиническая практика и экспозиция к нему больших контингентов «реальных» больных.

Гиполипидемические средства с неподтвержденным клиническим эффектом («Недоказанные гиполипидемические лекарства»).***Розувастатин.***

Очевидно наиболее активный из разрешенных к применению в России статинов. На начальной стадии внедрения в широкую практику высказывались сомнения в безопасности препарата. Существуют данные о том, что при использовании розувастатина частота таких нежелательных явлений как миопатия и нарушения функции почек

встречаются несколько чаще, чем при применении других статинов (за исключением церивастатина). Управление по пищевым продуктам и лекарствам США было даже вынуждено выпустить специальное «успокаивающее» письмо, в котором упор делается на невысокой абсолютной частоте упомянутых осложнений при лечении статинами вообще, и розувастатином в частности.

Сведения о влиянии розувастатина на возникновение осложнений заболевания при КБС и ее эквивалентах пока отсутствуют. Поэтому в настоящее время, учитывая наличие статинов с доказанной клинической эффективностью и хорошо документированным профилем безопасности, розувастатин не может быть рекомендован как средство длительной вторичной профилактики атеросклеротических заболеваний.

Эзетимайб.

Представитель нового класса гиполипидемических средств. Препятствует всасыванию холестерина в кишечнике.

Пока имеются сведения о гиполипидемической активности и ограниченные данные (из относительно кратковременных испытаний) о безопасности. Данные о влиянии на течение атеросклеротических заболеваний отсутствуют.

Хотя собственная гипохолестеринемическая активность эзетимайба довольно велика (в среднем снижение ХС ЛНП составляет 18%), она, конечно, существенно уступает активности статинов. Ситуации, когда применение статинов невозможно, достаточно редки и область монотерапии эзетимайбом узка. С самого начала это средство позиционировалось как компонент сочетанной терапии с лекарством, имеющим другой механизм действия, прежде всего с одним из статинов. Существуют указания, полученные при непрямом ретроспективном сравнении, что комбинация эзетимайба и статина симвастатина по действию на ХСЛНП даже превосходит розувастатин.

Заключение.

Данные недавно законченных сравнительных исследований режимов гиполипидемической терапии разной интенсивности указывают на целесообразность выраженного снижения уровней ХСЛНП при КБС и ее эквивалентах. Эти данные стали основанием для предложения экспертами НОПХ нового целевого уровня ХС ЛНП для больных КБС ее эквивалентами (1.8 ммоль/л). Указывают они и на то, что при обострениях КБС активную терапию статином (в настоящее время доказательство имеется только в отношении аторвастатина) с целью достижения этого уровня следует начинать уже непосредственно сразу после стабилизации состояния больных.

Врачу как широкого профиля, так и специалисту, следует принять во внимание эти сведения и воспринимать их как дополнительный стимул к широкому применению «доказанных» препаратов группы статинов у людей уже страдающих атеросклеротическими заболеваниями, в реальной практике добиваясь хотя бы уровня ХСЛНП, предусмотренных Российскими рекомендациями (**табл.1**).

В то же время ясно, что применение статинов не решает полностью проблемы предупреждения осложнений КБС и ее эквивалентов (**табл. 4**). Очевидно, наступает момент, когда возможности статинов становятся исчерпанными и дальнейшее совершенствование препаратов, увеличение их активности уже не приведет к существенному улучшению клинических результатов. Поэтому усилия ученых обращаются на другие пути воздействия на атеросклеротический процесс и дальнейший прогресс будет вероятно связан уже не со статинами. Однако это положение относится только к перспективам дальнейшего уменьшения числа осложнений атеросклеротических заболеваний уже после широкого внедрения в практику имеющихся достижений.

Таблица 4

**Коронарные и сердечнососудистые события при выраженном снижении ХС ЛНП
статином**

Испытание, статин, доза мг/сут	События	Умень- шение риска, %	Вмешательство - снижение ХС ЛНП		Непредупреж- денные события при интенсивной по сравнению с умеренной гипо- липидемической терапией терапией,
			Умерен- ное	Интен- сивное	
TNT, аторва 10 и аторва 80	Коронарные (смерти от КБС, ИМ, оживление после остановки сердца, реваскуляризации), %	20	26.5	21.6	80%
	Любое сердечно- сосудистое, %	19	33.5	28.1	81%
	Смерть от любой причины, %	0	5.6	5.7	100%
PROVE-IT, права 40, аторва 80	Коронарные (смерти от КБС, ИМ, реваскуляризации), %	14	22.3	19.7	86%
IDEAL, симва 20, аторва 80	Любое коронарное (смерти от КБС, госпитализация из-за нефатального острого инфаркта миокарда, остановка сердца с оживлением, процедура коронарной реваскуляризации, или госпитализация из-за нестабильной стенокардии.).	16	23.8	20.2	84%
	Смерть от КБС	1	4.0	3.9	99%
	Смерть от сердечно- сосудистого заболевания		4.9	5.0	100%