

**Симвастатин –  
доказательная база, место в современной  
гиполипидемической терапии**

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза  
и лаборатория клинической кардиологии  
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

[www.athero.ru](http://www.athero.ru)

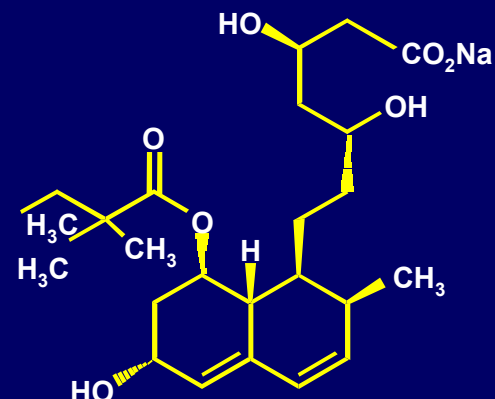
## Ловастатин



## Симвастатин

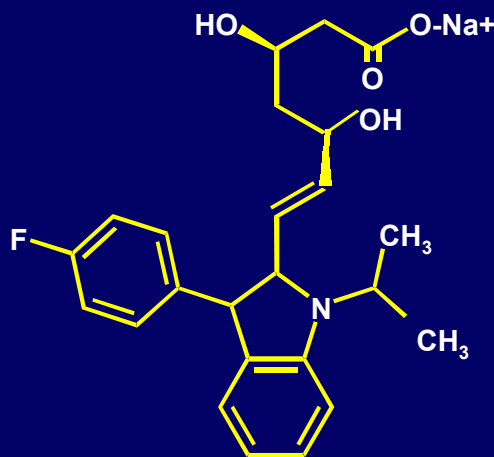


## Правастатин



1-е поколение (продукты ферментации грибов)

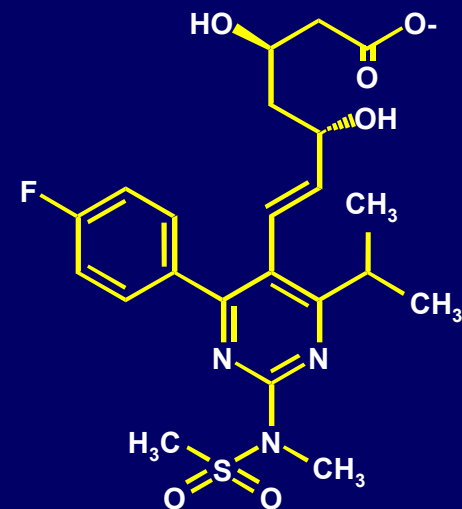
## Флувастатин



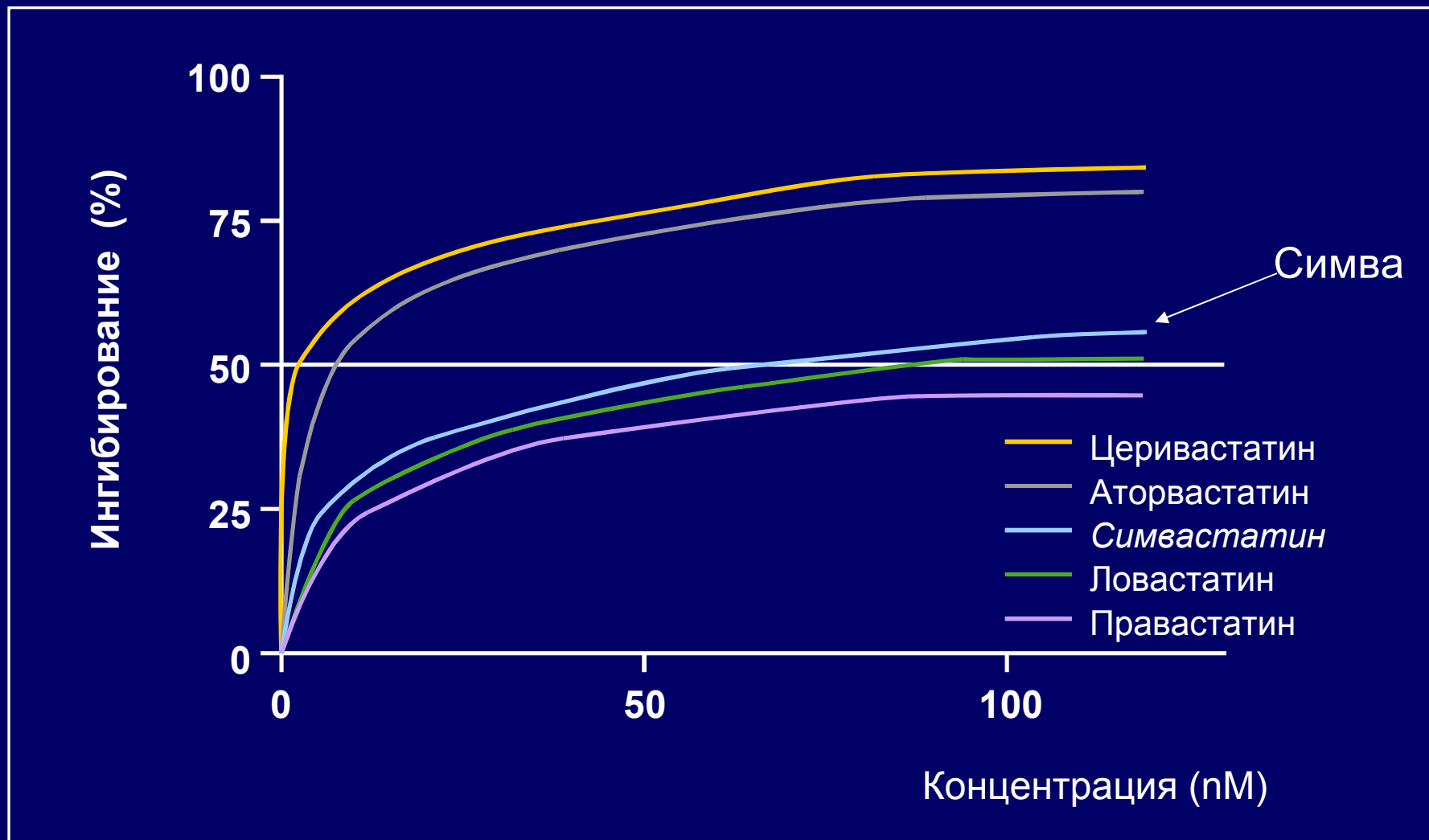
## Аторвастатин



## Розувастатин



# Статины – ингибирование ГМГ-КоА редуктазы



PO Bischoff et al. Atherosclerosis 1998;139:(1)S7–S13;

Stein et al. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 1997;2(1):7–16;

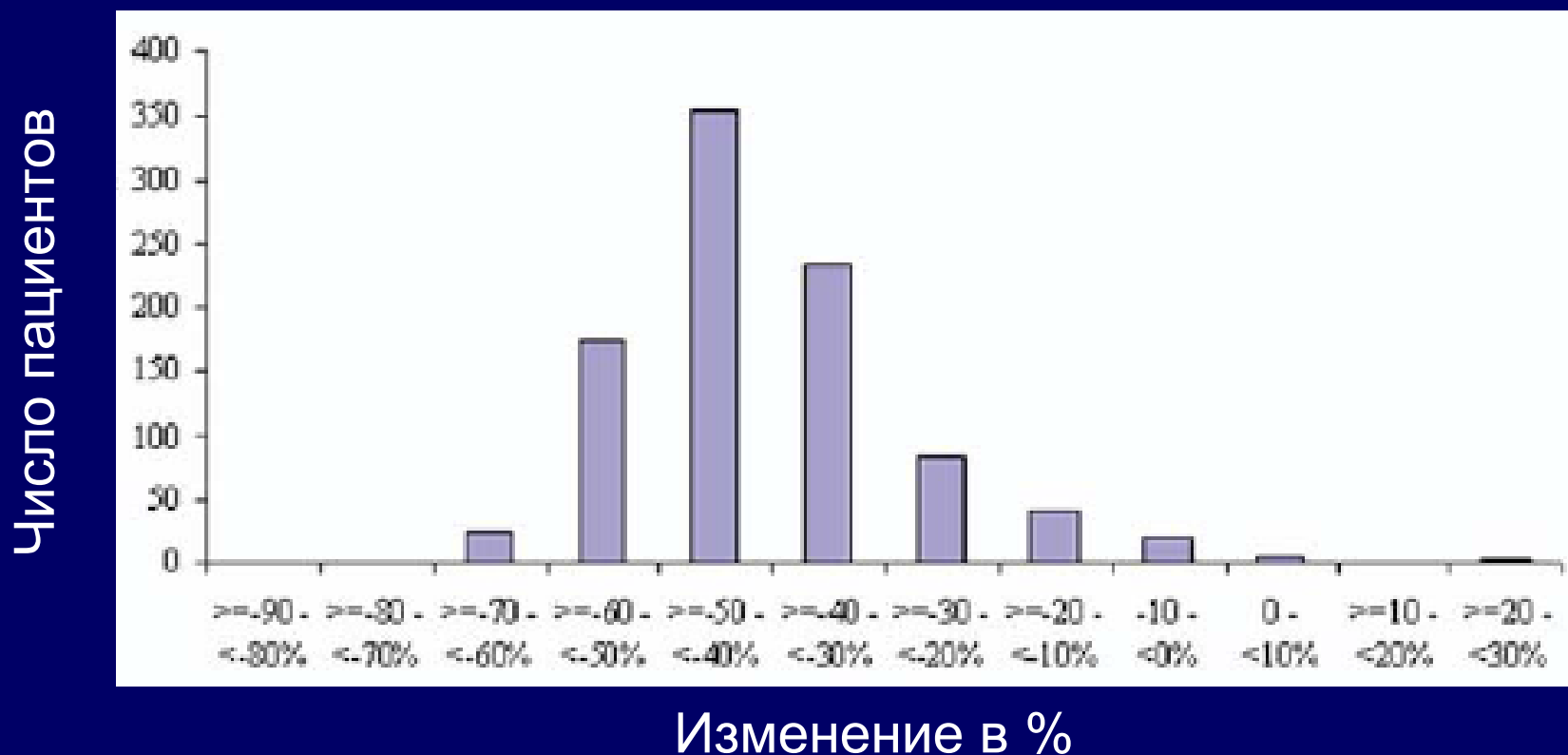
Данные Bayer, Cerivastatin Study n. 7781-01 PH-4 Bischoff, 18.09..1997 15:14 Uhr Setle 1

Фармако -кинетические и -динамические свойства статинов.  
**Наличие активных метаболитов,  
 обмен системой CYP 450**

Статин	Липо/гидрофильный	T1/2 (час)	Активные метаболиты	Обмен
Ловастатин	Липофильный	2–3	Есть	<b>CYP 3A4</b>
<b>Симвастатин 3A4</b>	<b>Липофильный</b>		<b>2</b>	<b>Есть CYP</b>
Правастатин	<i>Гидрофильный</i>	1.5–2	Нет	<b>No CYP</b>
Флувастатин	Липофильный	1	Нет	<b>CYP 2C9</b>
Аторвастатин	Липофильный	14	Есть	<b>CYP 3A4</b>
Розувастатин	<i>Гидрофильный</i>	<b>20</b>	Есть	<b>CYP 2C9, CYP 2C19</b>

# Распределение изменений ХС ЛНП при приеме симвастатина в дозе 40 мг/сут

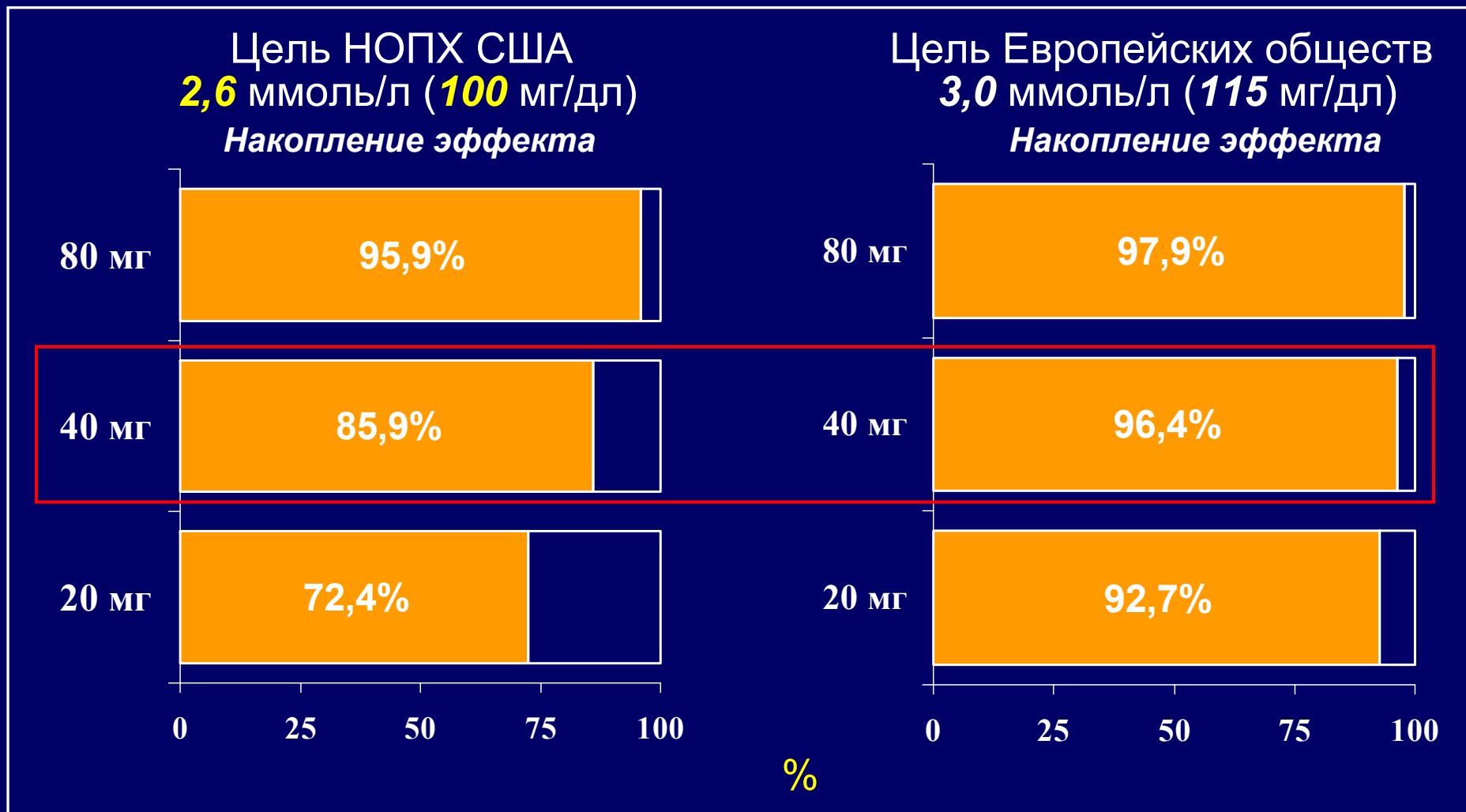
944 человека, 6 недель



В дозах 20 и 40 мг/сут  
симвастатин способен обеспечить достижение  
целевых уровней ХСЛНП  
у значительной доли больных КБС.

# Исследование GOALLS. Достижение целевых уровней ХС ЛНП симвастатином у больных КБС (n=198)

Доля больных, достигших целевого уровня на каждой дозе симвастатина  
Начальная доза 20 мг/сут, титрование через 6 и 10 нед до 40 и 80 мг/сут.



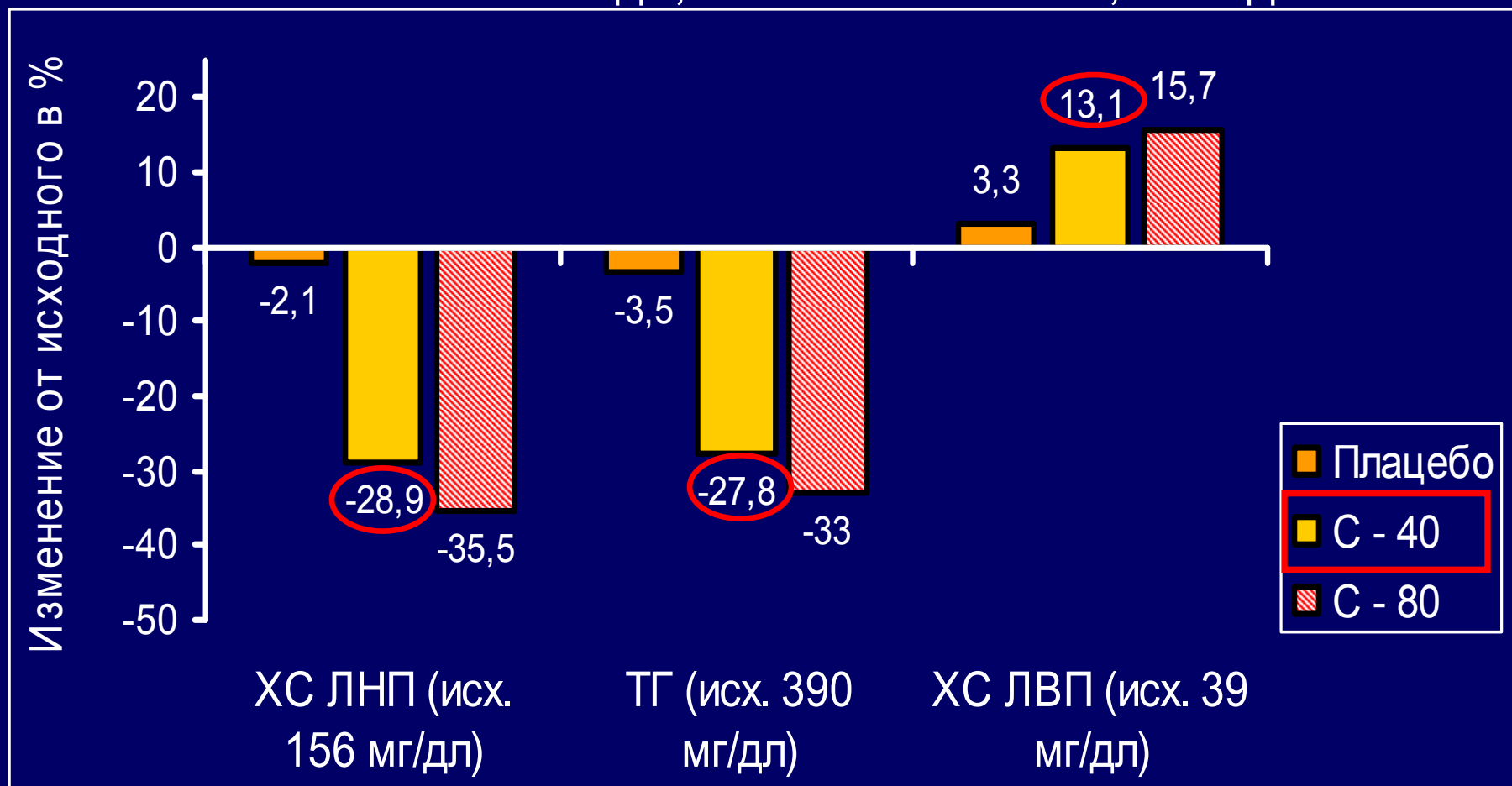
Симвастатин обладает гипотриглицеридемическим действием, особенно проявляющимся при повышенных исходных триглицеридах, и лишь немного уступающим гипотриглицеридемическому эффекту аторвастатина.

Симвастатин оказывает умеренное положительное влияние на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и апопротеина А-1.



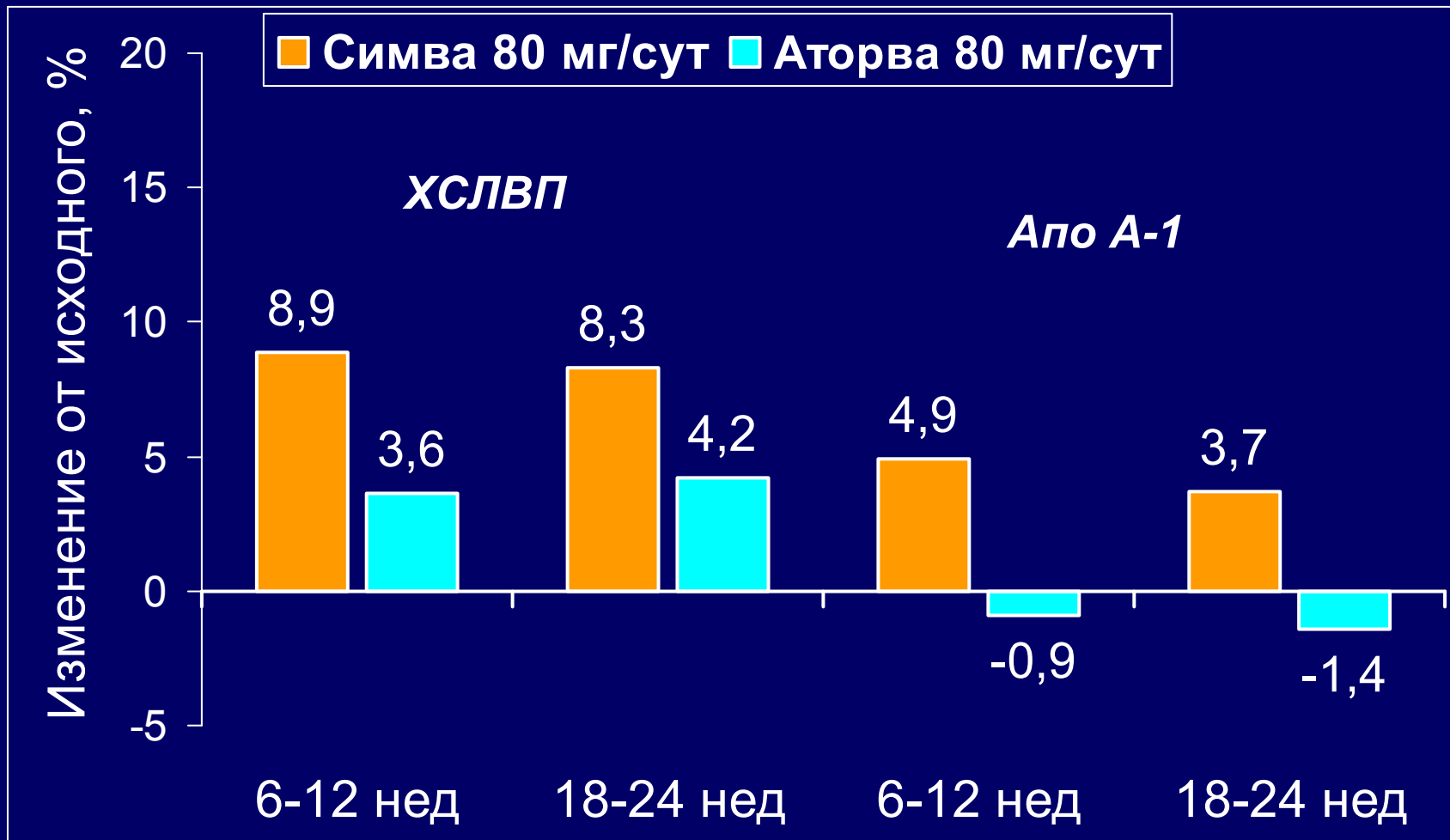
# Влияние симвастатина на уровни триглицеридов и ХС липопротеинов высокой плотности Симва 40 и 80 мг/сут при комбинированной ГЛП

Двойное слепое перекрестное исследование, 3 периода по 6 нед  
N=130/ ХС ЛНП >130 мг/дл, ТГ 300-700 мг/дл, 16% диабет II



# CHES. Влияние на ХС ЛВП и Апо А-1 максимальных доз симвастатина и аторвастатина

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое испытание.  
917 больных с гиперхолестеринемией

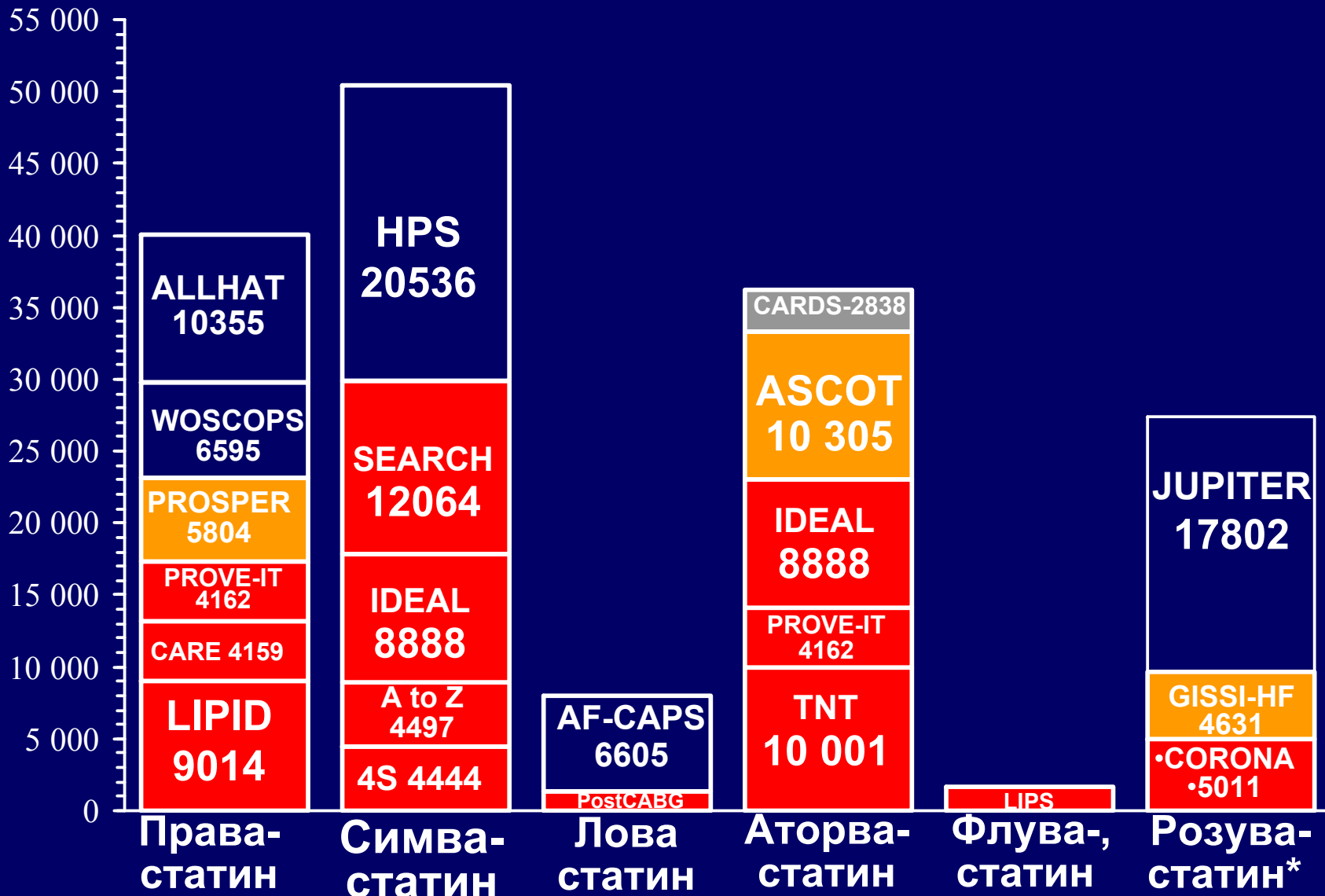


Симвастатин хорошо изучен  
в контролируемых рандомизированных испытаниях  
с «твердыми» клиническими  
конечными точками  
на широком спектре больных КБС  
и ее эквивалентами

# № пациентов в крупных длительных (>2 лет) РКИ статинов

■ Вторичная профилактика    ■ Первичная или вторичная профилактика  
 Первичная профилактика    ■ Диабет

Число больных КБС или лиц с риском ее развития КБС в клинических исследованиях



\*-отрицат.результат

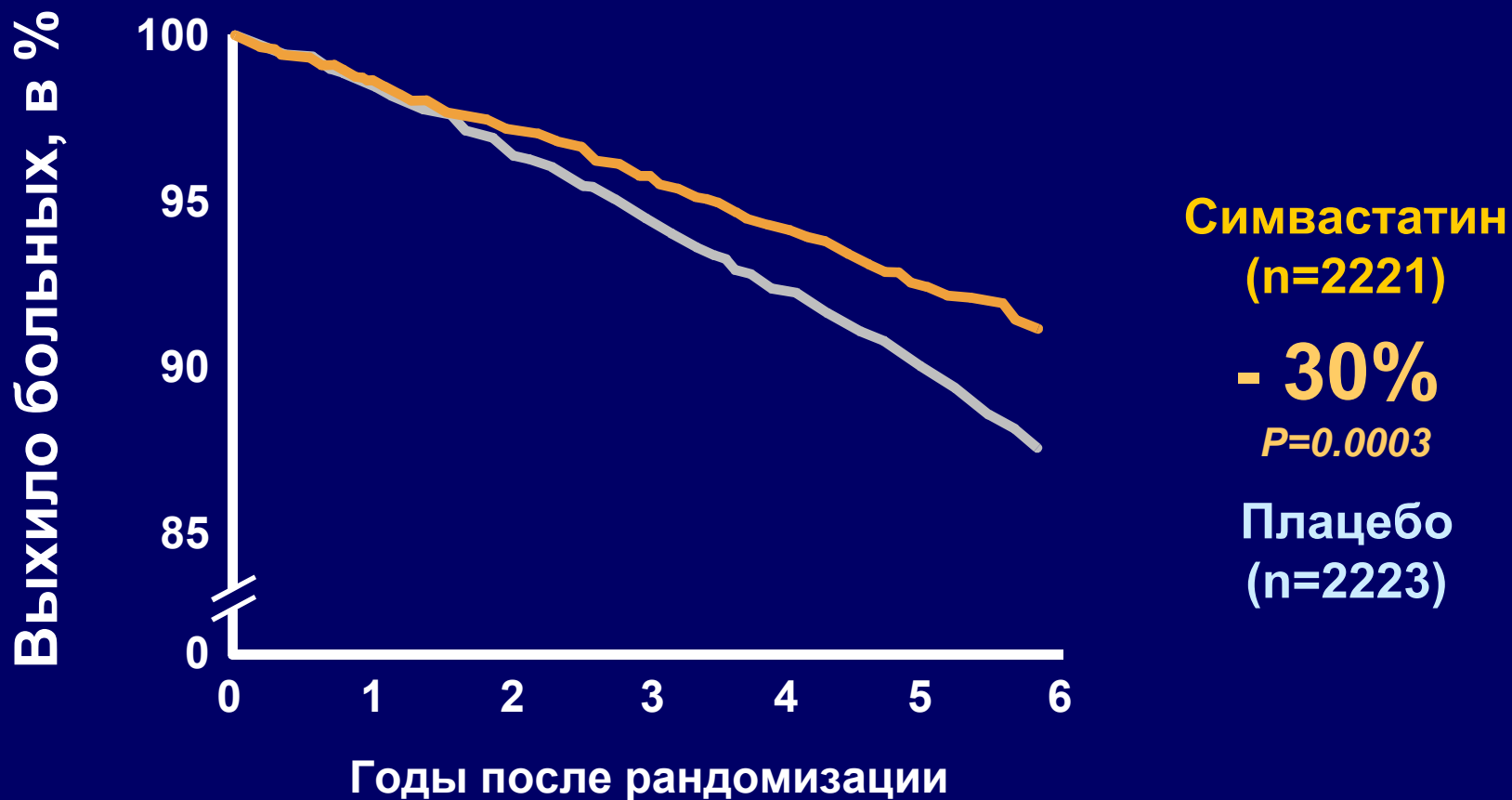
Гиполипидемические -  
липид-модулирующие – средства (статины)  
уменьшают смертность от всех причин !!!

Впервые продемонстрировано в 4S -  
т.е. **симвастатин уменьшает смертность**  
от всех причин !!!  
(при КБС с высоким исходным ХС)

Симва **20-40** мг до ХС ЛНП 3.0-5.2 ммоль/л

## 4S: Смерти от всех причин (!)

4444 больных КБС с ОХС 5.5-8.0 ммоль/л



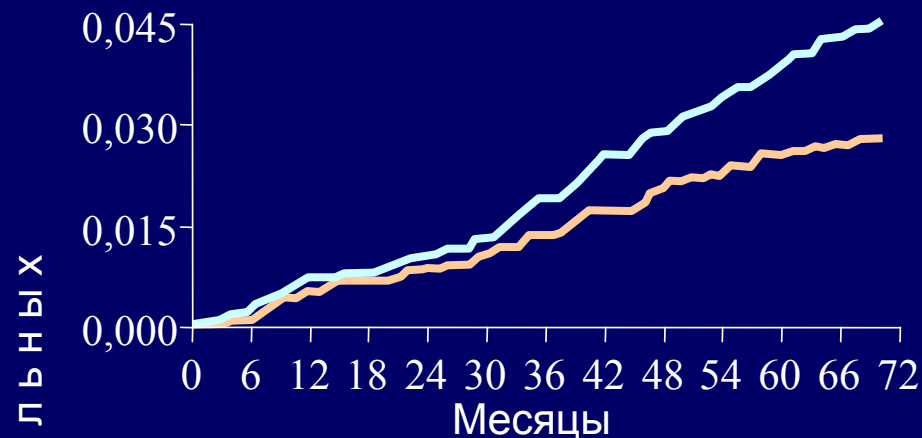
*Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Lancet 1994;344:1383-1389.*

При КБС **статины** способны оказывать  
симптоматический эффект

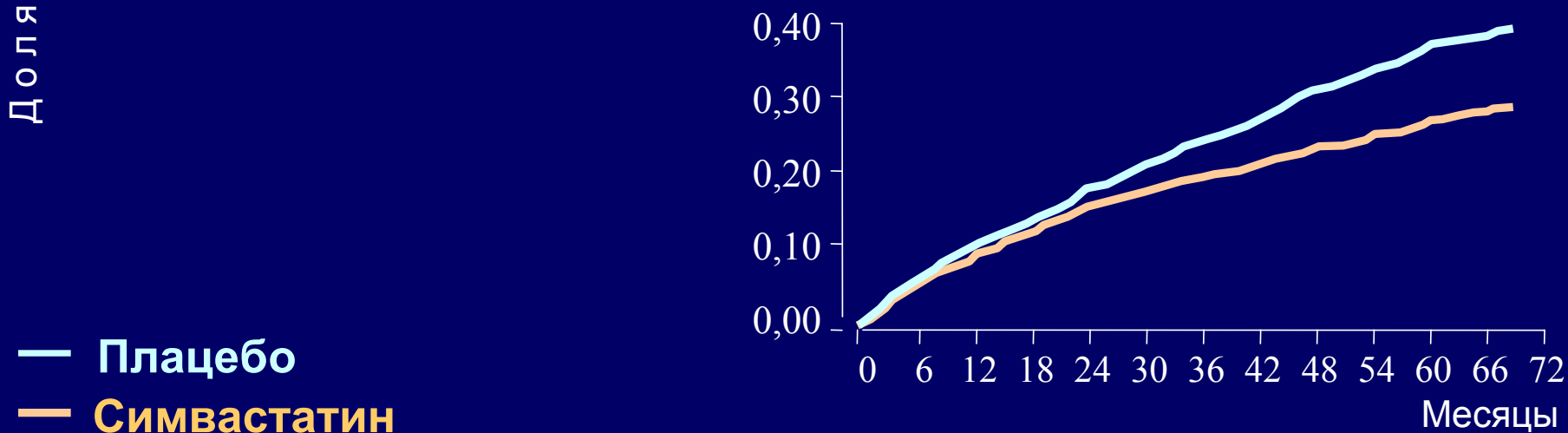
Впервые продемонстрировано в 4S.  
Т.е. при КБС **симвастатин** способен оказывать  
симптоматический эффект,  
но при длительном применении.

# 4S. Влияние снижения уровня холестерина на некоронарные ишемические симптомы и стенокардию

## Перемежающаяся хромота



## Стенокардия



— Плацебо  
— Симвастатин

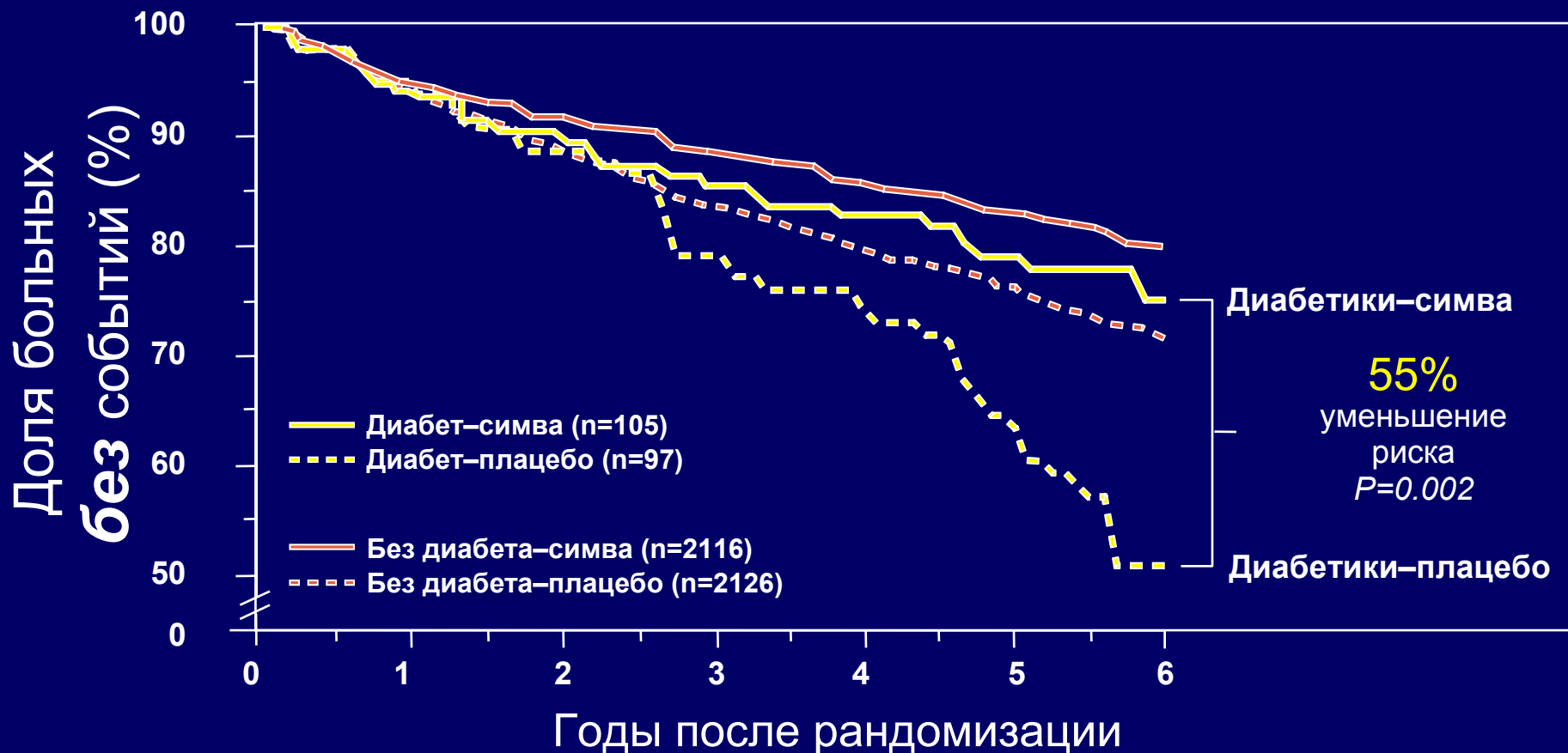


Статины эффективны у больных диабетом  
(при сопутствующем диабете)

Впервые продемонстрировано в 4S.  
Т.е. симвастатин эффективен (уменьшает риск  
основных коронарных событий)  
у больных диабетом  
(при сопутствующем диабете)

# Основные коронарные события в 4S: Больные с диабетом и без него

## Коронарная смерть и несмертельный ИМ



## Heart Protection Study – критерии включения

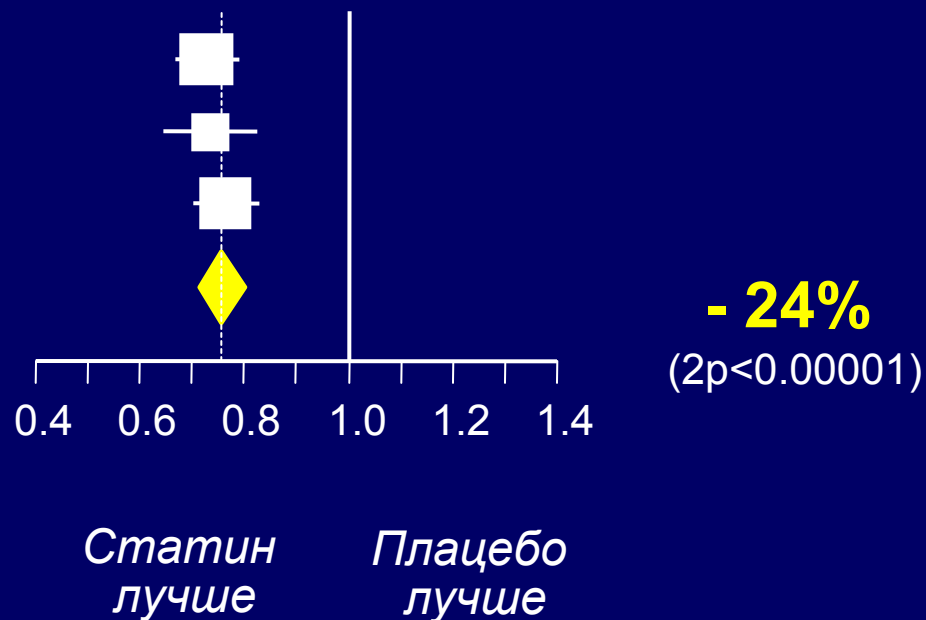
HPS - выполнено на 20 536 больных для оценки эффективности **фиксированной дозы симвастатина (40 мг/сут)** с целью предупреждения осложнений КБС (коронарных событий).

- Повышенный риск смерти от КБС из-за наличия предшествовавшего заболевания:
  - Инфаркта миокарда или других проявлений КБС;
  - Окклюзирующего заболевания некоронарных артерий;
  - Диабета** или гипертонии (леченной).
- Возраст 40-80 лет
- **Общий холестерин >3.5 ммоль/л (>135 мг/дл)**
- Отсутствие явных показаний или противопоказаний к применению статина или витаминов с точки зрения лечащего врача.

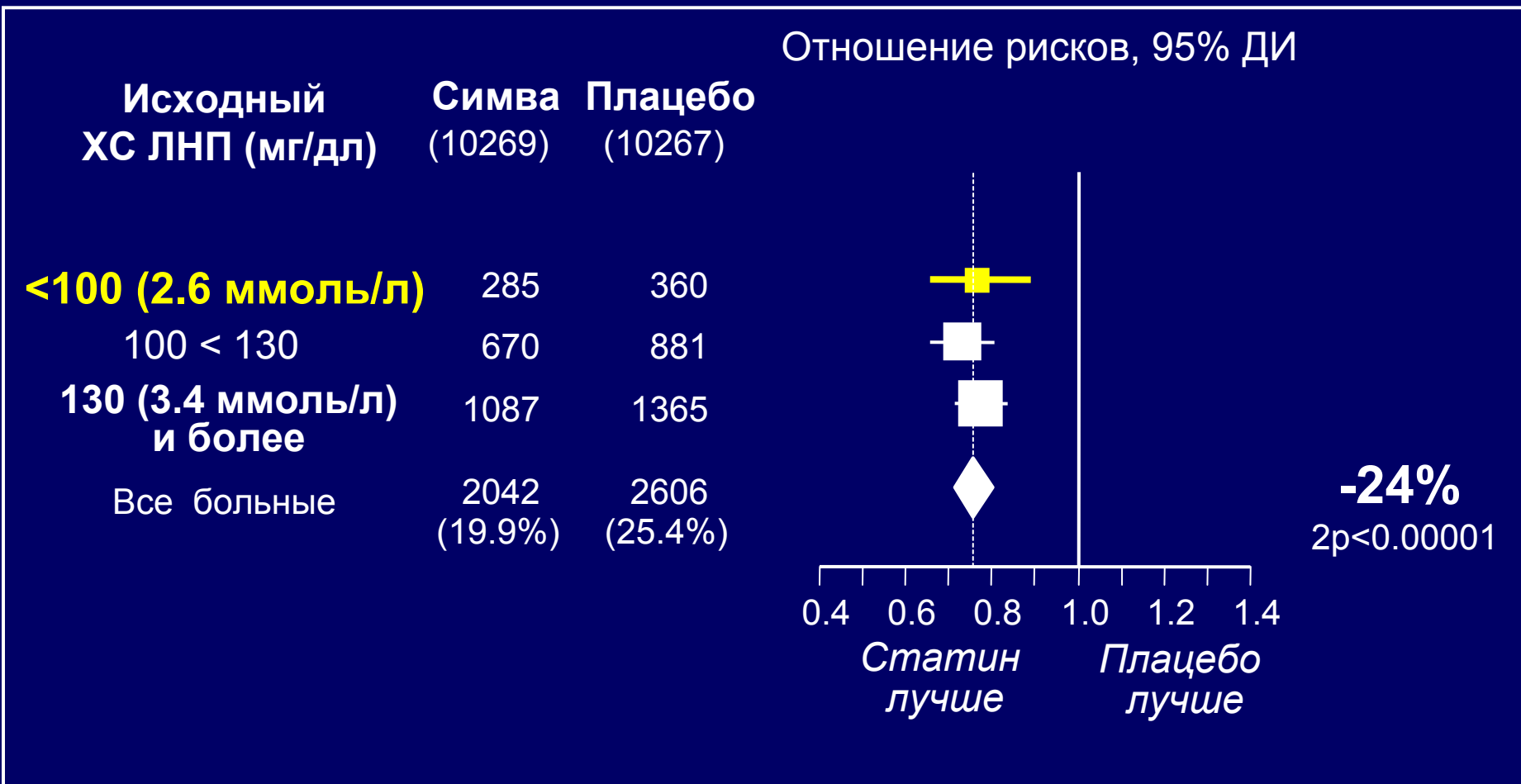
# HPS: Основные сосудистые события

Отношение рисков и 95% ДИ

События	Симва (10269)	Плацебо (10267)
Вся КБС	914	1234
Все инсульты	456	613
Реваскуляризации	926	1185
<b>Любое событие</b>	2042 (19.9%)	2606 (25.4%)



# HPS: Сосудистые события в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП



## Напрашивающийся вывод из HPS

**Статин (симвастатин) показан всем больным с КБС или ее эквивалентами, независимо от уровня ХС ЛНП (!?)**

"Have we reached the point of not even measuring LDL and instead just giving a statin?"

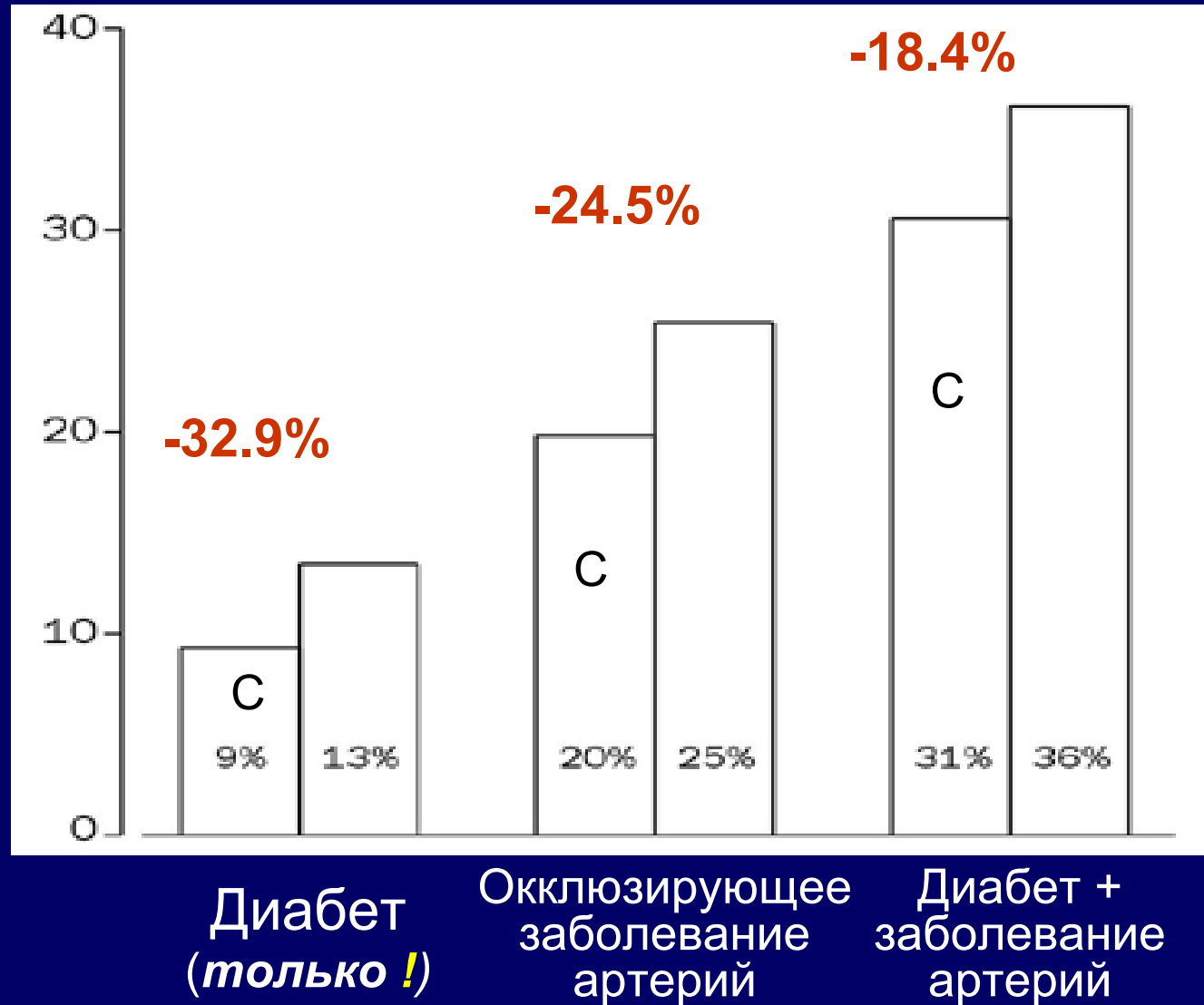
Не достигли ли мы того положения, когда статин\* следует назначать даже не измеряя ХС ЛНП ?

*E. Topol*

\* Выказано на основании испытания симвастатина.

# HPS. Влияние симвастатина на частоту основных сосудистых событий при диабете, окклюзирующем заболевании артерий и их сочетании

Доля больных с сосудистыми событиями (смерть от КБС, ИМ, инсульты, ревскуляризации) в %



# HPS. Диабет и применение симвастатина

У больных диабетом  
с исходным ХС ЛНП менее 3.0 моль/л (115 мг/дл)  
снижение риска сосудистых событий составило  
**27%**  
(95% ДИ 13-40,  $p=0.0007$ )

Положение о том, что статины очевидно показаны  
всем больным диабетом  
также основано на результатах испытания симвастатина

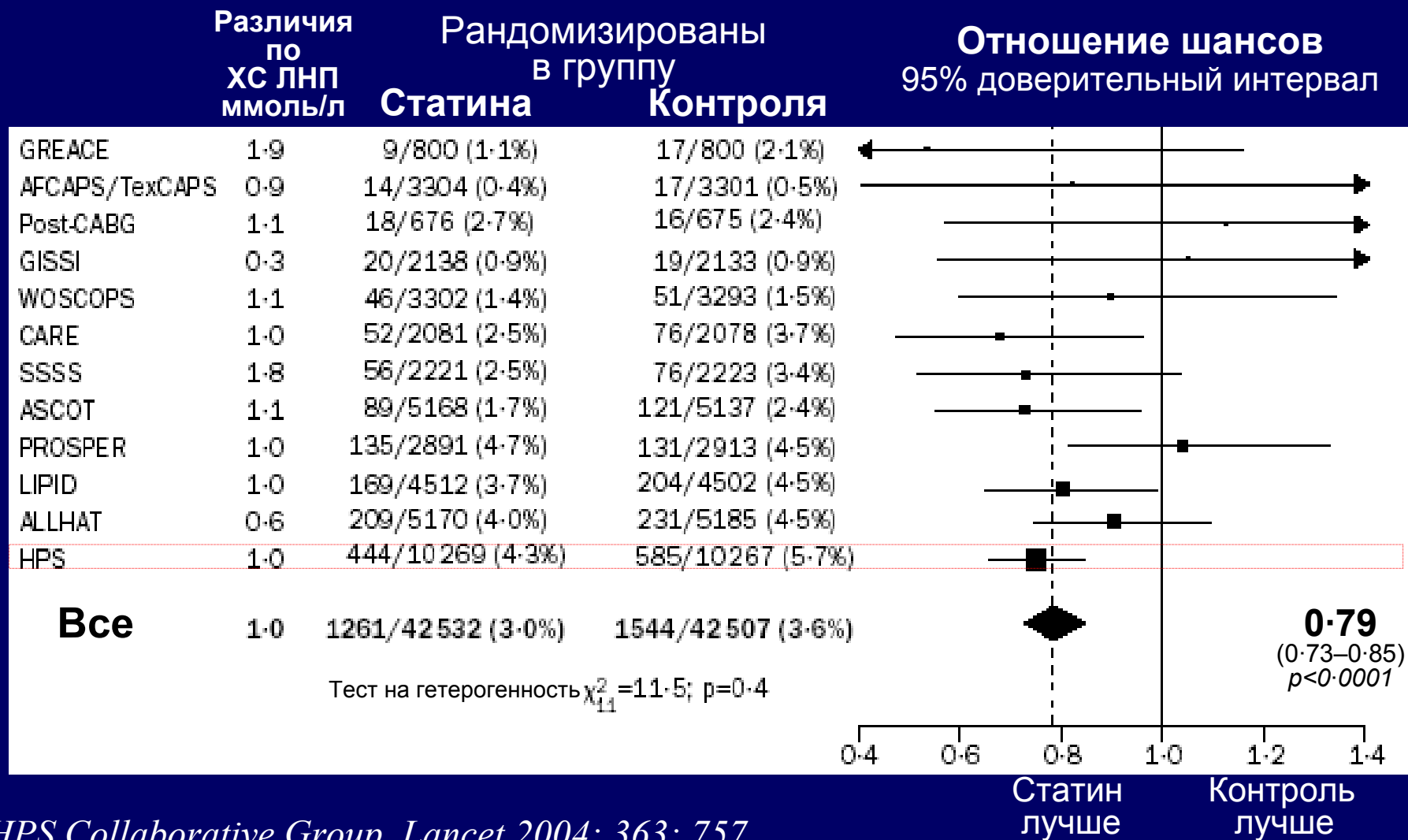


Липид-модулирующие средства  
(статины) уменьшают риск инсультов

Впервые продемонстрировано в 4S -  
симвастатин уменьшил риск инсультов  
при КБС с высоким ХС

HPS – испытание, давшее наиболее убедительное  
обоснование этого положения

# Мета-анализ влияния применения статина (распределения в группу статина) на частоту инсультов в крупных рандомизированных испытаниях



В дозе 40 мг/сут симвастатин безопасен

# Симвастатин (40мг/сут): безопасность в HPS (широкий диапазон исходных уровней ХС ЛНП)

*20 536 больных до 6 лет*

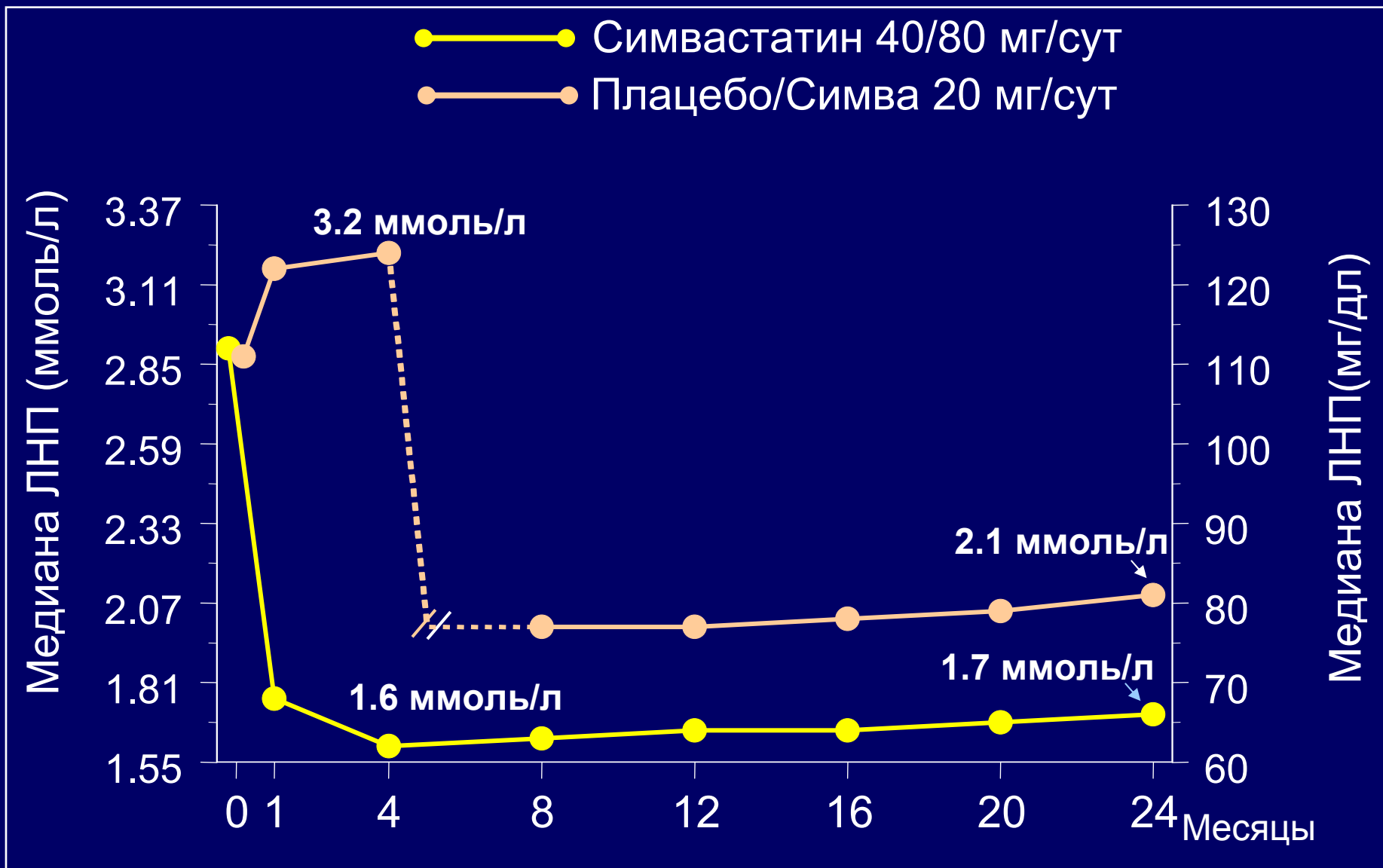
Энзимы крови х верхний предел нормы (ВПН)	Статин (10,269)	Плацебо (10,267)
Печень: <b>АЛТ</b> >3хВПН	77 (0.8%)	65 (0.6%)
Мышцы: <b>КК</b> >10хВПН	9 (0.09%)	5 (0.05%)

*Однако необходимо учитывать довольно строгий отбор  
людей без изменений печени  
во всех исследованиях статинов*

Применение симвастатина в дозе **20** мг/сут,  
начатое через 4 мес после возникновения  
острого коронарного синдрома  
оказывает быстрое и выраженное  
гипохолестеринемическое действие,  
а по эффективности практически не уступает применению  
препарата в высоких дозах  
(испытание AtoZ)

# Фаза Z испытания A to Z. Уровни ХС ЛНП

4497 стабилизированных больных ОКС БП ST и ОКС PST

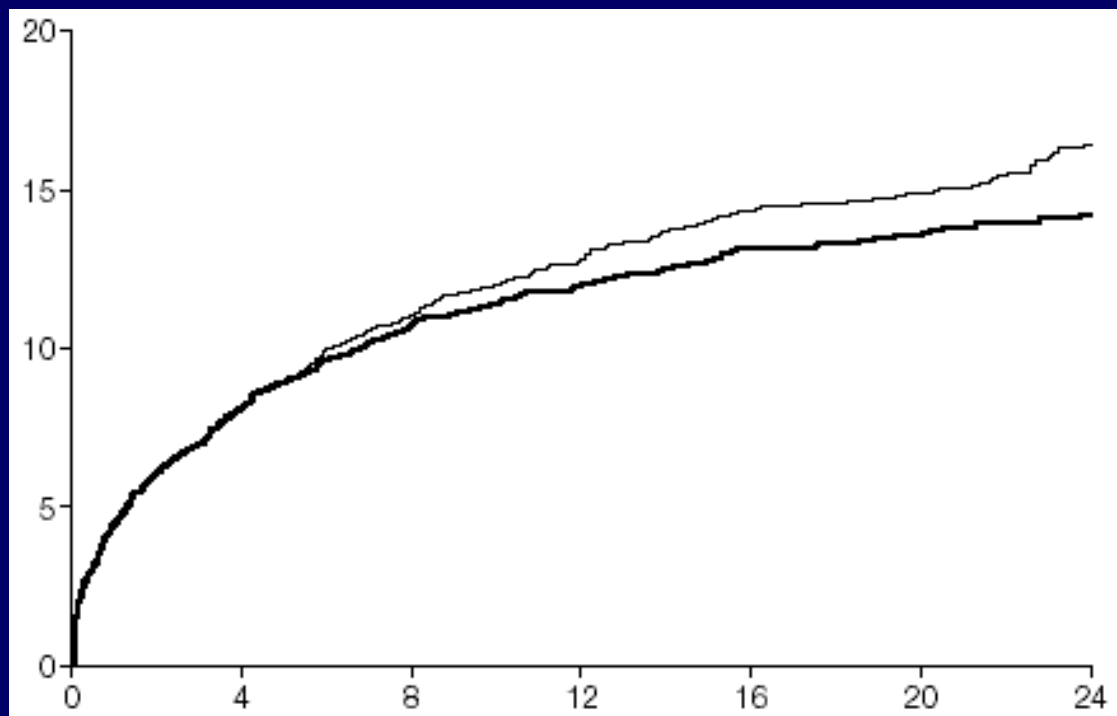


# AtoZ –результаты

первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, госпитализация из за ОКС или инсульт

Первичная составная конечная точка	Плацебо/ симва 20 мг (%)	Симва 40 мг/ 80 мг (%)	Р
	16.7	14.4	0.14

Частота событий, %



Плацебо+симва 20 мг  
Симва 40/80 мг

**ОР 0.89**  
95% ДИ  
0.76-1.04  
 $p=0.14$

Месяцы

У больных с невысоким исходным ХС ЛНП,  
перенесших инфаркт миокарда,  
симвастатин в дозе **20** мг/сут  
очевидно достаточно эффективен  
и только немногим уступает аторвастатину,  
примененному в максимальной дозе 80 мг/сут  
(испытание IDEAL)



# IDEAL

Проспективное рандомизированное открытое испытание, с ослепленной оценкой конечных результатов.

03/1999 и 03/2005 года. **Медиана наблюдения - 4.8 года.**

**8888 больных  $\leq$  80 лет, ранее перенесших инфаркт миокарда.**

**Вмешательства. Рандомизация:**

*высокая доза аторвастатина (80 мг/сут, n=4439)*

*обычная доза симвастатина (20 мг/сут, n=4449).*

**Основная оценка исхода (результата испытания)**

– основное коронарное событие

(коронарная смерть, подтвержденный нефатальный ОИМ, остановка сердца с успешным оживлением)

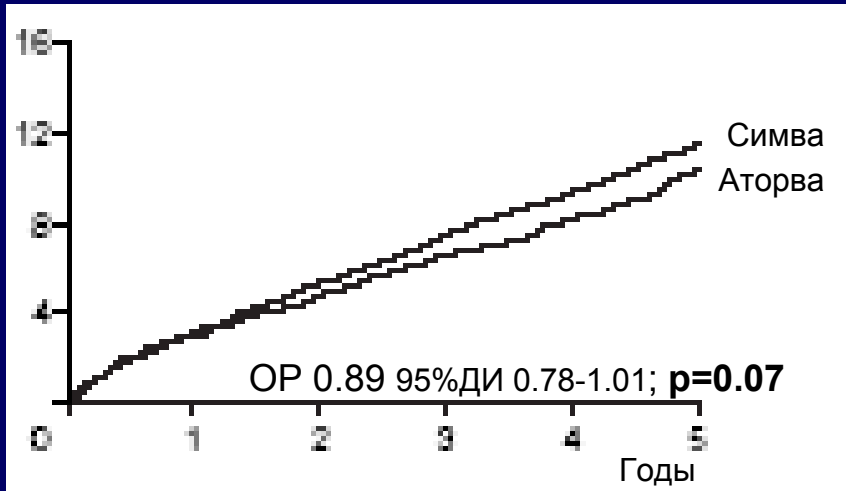
## IDEAL: уровни ХС ЛНП

Вмешательство	Исходный ммол/л (мг/дл)	1 г (мг/дл)	5 лет (мг/дл)
Симвастатин 20 мг	3.14 (121.4)	2.63 (102.0)	2.58 (99.8)
Аторвастатин 80 мг	3.14 (121.6)	2.04 (79.1)	2.07 (80.0)

# IDEAL (симва 20 мг). Сердечнососудистые заболевания

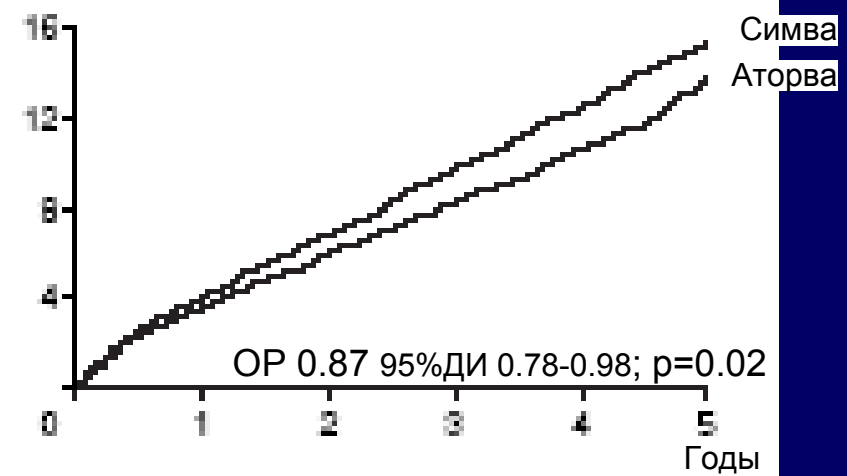
## Основные коронарные события

Кумулятивный риск, %



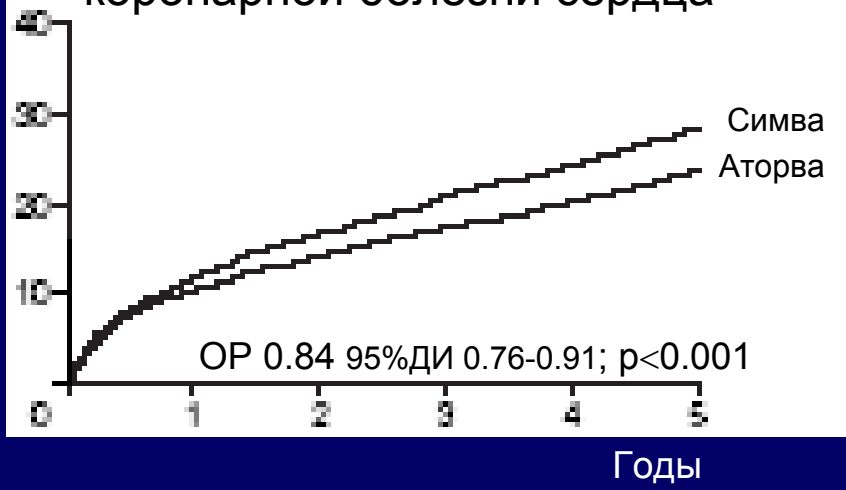
## Основные сердечно-сосудистые события

Симва  
Аторва



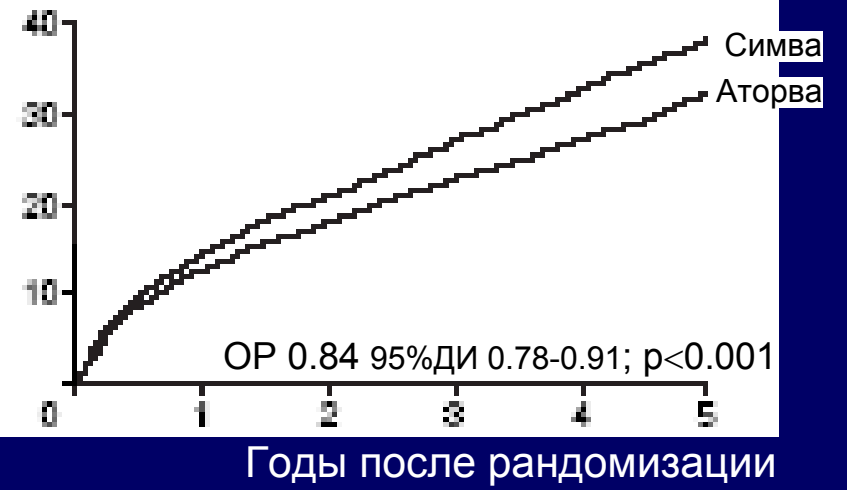
## Любое проявление коронарной болезни сердца

Кумулятивный риск, %



## Любое проявление сердечно-сосудистого заболевания

Симва  
Аторва



## IDEAL - комментарий

... in patients starting with an LDL of 110 mg/dL or so, there is likely not much gained in using atorvastatin 80 mg vs simvastatin 20 mg

- R.Califf

... у больных, начинающих с ЛНП 2.8 ммоль/л (110 мг/дл)  
вероятно небольшое можно выиграть  
используя 80 мг аторвастатина  
по сравнению с 20 мг симвастатина.

- R.Califf

Эффективность симвастатина в дозе **20** мг/сут  
у больных с невысоким исходным ХС ЛНП,  
перенесших инфаркт миокарда,  
практически не уступает эффективности  
его применения в высокой дозе 80 мг/сут  
(испытание SEARCH)

**SEARCH** - Study of the Effectiveness of Additional  
Reductions in Cholesterol and Homocysteine  
Исследование эффективности дополнительного  
снижения уровней холестерина и гомоцистеина

**Отдельные рандомизированные сравнения  
двух лечений у 12064 больных, перенесших ИМ**

**Сравнение большего и меньшего снижения ЛНП:**

**Симвастатин vs Симвастатин  
80 мг/сут 20 мг/сут**

Сравнение снижения гомоцистеина:

Фолевая кислота 2мг plus vs Таблетки  
+ витамин В12 1мг/сут плацебо

**Средняя (SD) продолжительность: 6.7 (1.5) года**

*Collins R, Armitage J. on behalf of the SEARCH Collaborative Group. AHA 2008.  
<http://directnews.americanheart.org/>*

## SEARCH. Исходные уровни липидов после 2 мес вступительной фазы на симвастатине 20 мг/сут

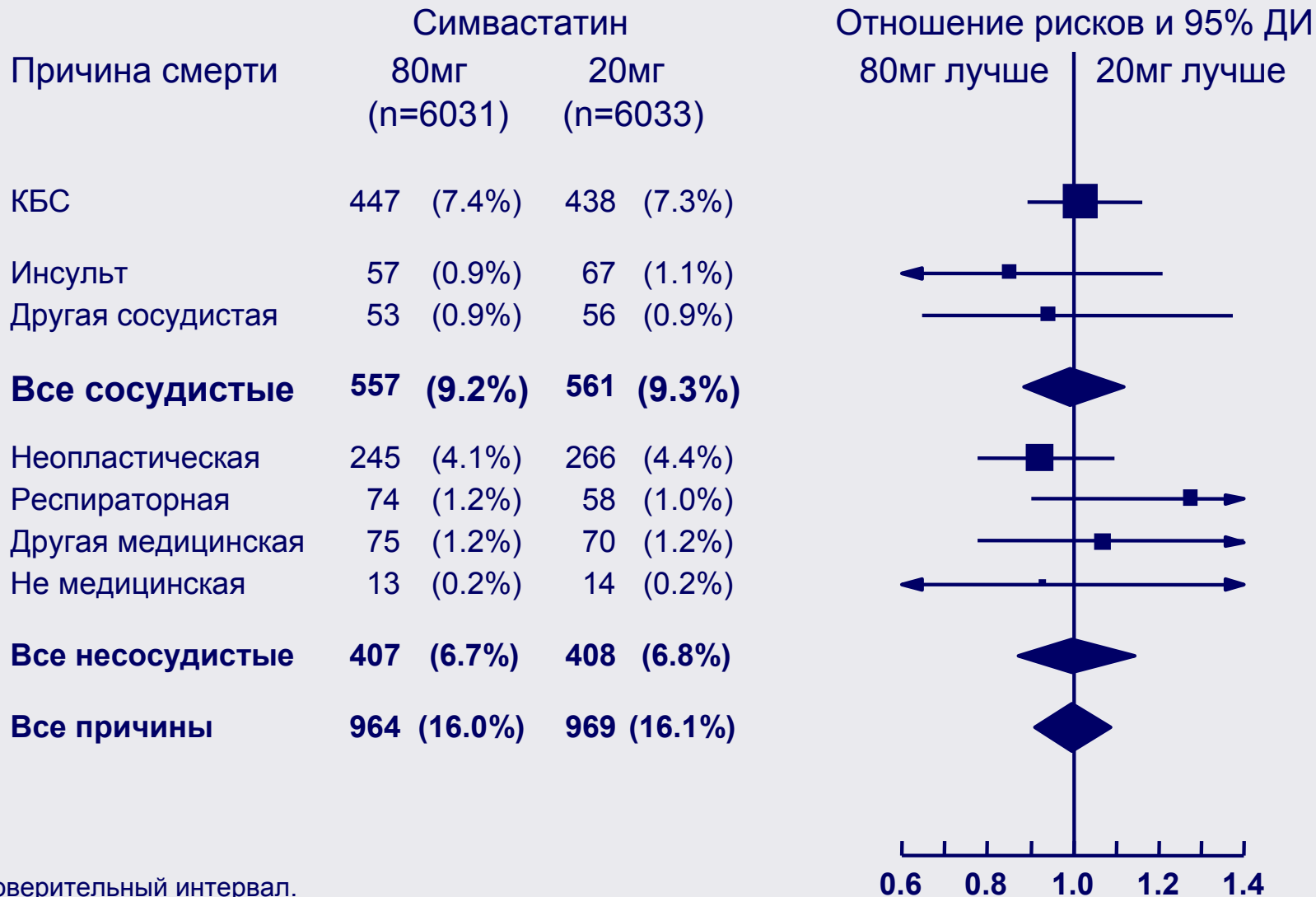
Средний (СО) исходный	ммоль/л	мг/дл
Общий холестерин	4.2 (0.7)	163 (27)
ЛНП (прямой)	2.5 (0.6)	97 (23)
ЛВП	1.0 (0.4)	39 (15)
Триглицериды*	1.9 (1.2)	168 (106)

\*Не натоцак. СО – стандартное отклонение

## Уменьшение ХС ЛНП в группе симвастатина 80 мг/сут по отношению к группе симвастатина в дозе 20 мг/сут

	Уменьшение: 20 мг – 80 мг		
	ммоль/л	мг/дл	в процентах
Месяц 4	0.51	20	20%
Год 1	0.39	15	16%
Год 5	0.29	11	12%
<b>Среднее</b>	<b>0.35</b>	<b>14</b>	<b>14%</b>

# SEARCH (n=12064, 6.7 года) большее/меньшее количество (большая или меньшая доза) статина и смертность



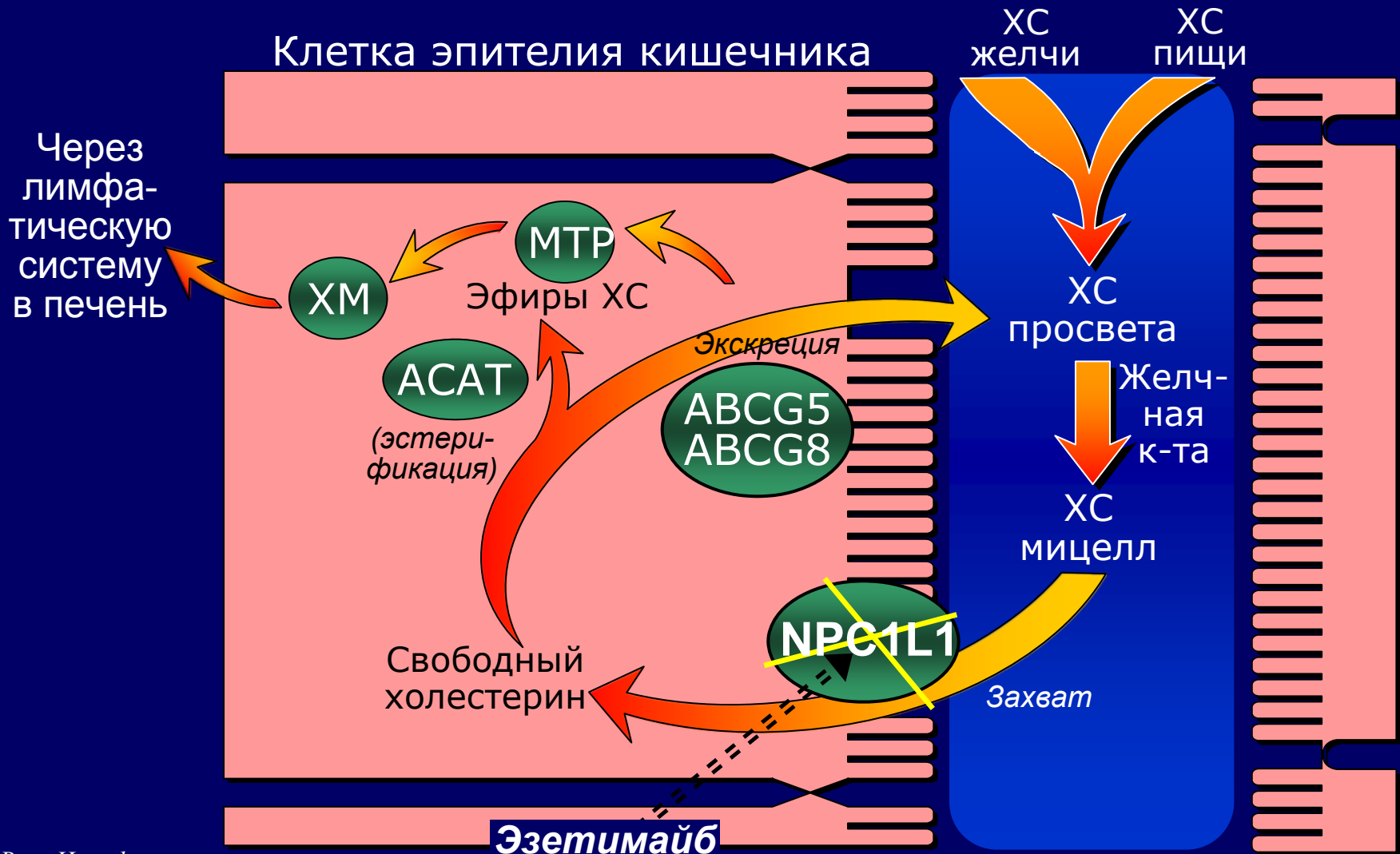
ДИ – доверительный интервал.  
СО – стандартное отклонение. /



**Симвастатин как компонент  
комбинированной гиполипидемической  
(липид-модулирующей) терапии.**

**Сочетание с эзетимайбом.**

# Абсорбция холестерина (ХС) в кишечнике и вероятное действие эзетимайба



no Bays H et al.  
Expert Opin Pharmacother  
2003;4:779  
(с изменениями)

**МТР** - микросомальный протеин, переносящий триглицериды.

**ХМ** - хиломикроны. **АСАТ**- ацетилкоэнзим/холестерин ацилтрансфераза.

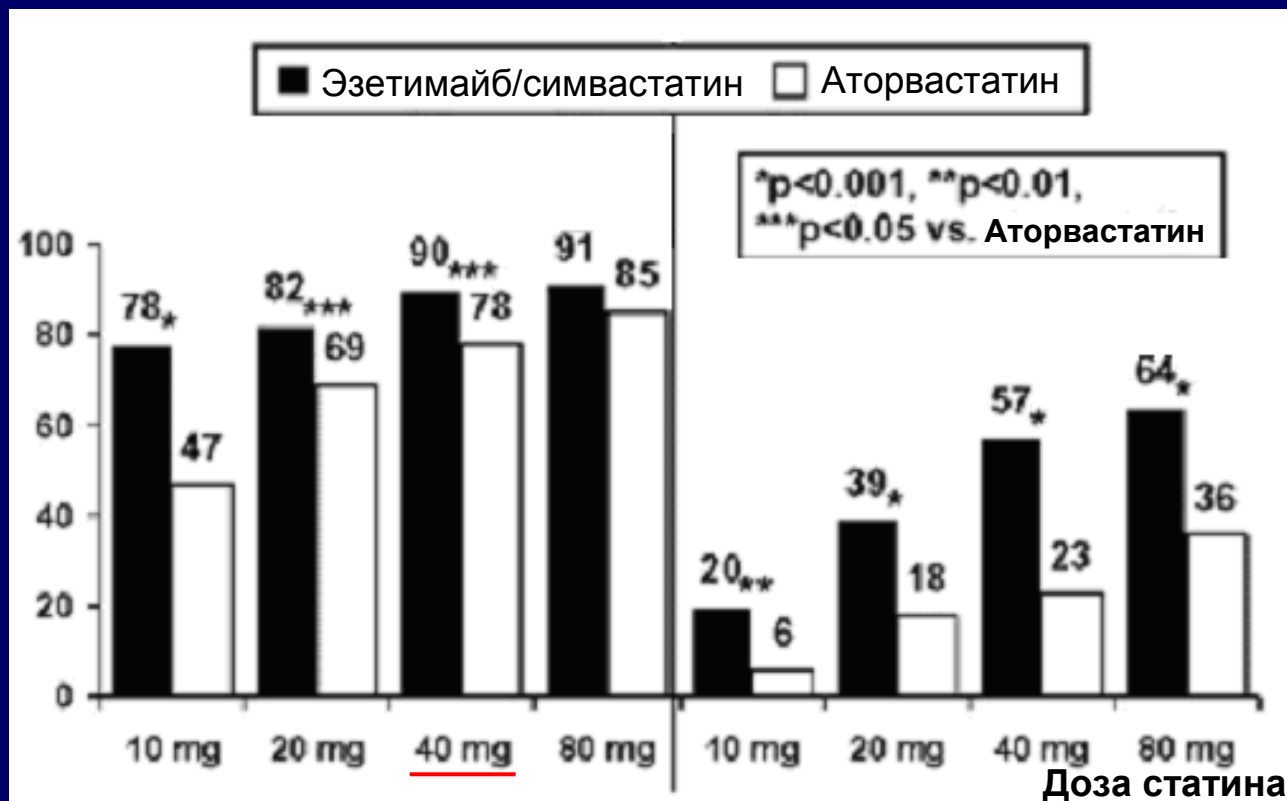
**NPC1L1** - протеин, подобный протеину Ниманн-Пика С1.

**ABCG5, ABCG8** - АТФ связывающие кассетные переносчики, выводят станолы, в т.ч. ХС

# Достижение целевых уровней ХС ЛНП комбинацией эзетимайб/симвастатин и аторвастатином

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное испытание с 8 параллельными группами – сравнение действия на ХС ЛНП эзетимайба/симвастатина и аторвастатина (статинов в эквивалентных дозах). 1902 больных КБС или ее эквивалентами

Целевой уровень достигнут (%)



Целевой уровень

ХС ЛНП < 2.6 ммоль/л (100 мг/дл)

ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л (70 мг/дл)

Доза статина

## Другая привлекательная комбинация

Симвастатин + никотиновая кислота (замедленного выведения)  
= симкор

# Заключение

Симвастатин является

одним из наиболее изученных статинов.

Это изучение

предоставило доказательства его эффективности и безопасности у широкого спектра больных и лиц с высоким риском атеросклеротических заболеваний сосудов и их осложнений; продемонстрировало, что он может быть эффективным компонентом комбинированной гиполипидемической терапии, привлекательной с точки зрения достижения целевых уровней ХСЛНП без применения высоких доз статинов.

В качестве монотерапии практически независимо от исходного уровня липидов наибольшую доказательную базу имеет доза 40 мг/сут, но явно эффективны и 20 мг/сут

## Симвастатин

### – место в современной гиполипидемической терапии

Симвастатин – статин, с которого (в дозах 20-40 мг/сут) очевидно целесообразно начинать длительную гиполипидемическую терапию в большинстве случаев, в которых она показана (прежде всего при умеренном повышении уровней ХСЛНП и при тенденции к снижению ХСЛВП).