

# Симвастатин – доказательная база

Н.А.Грацианский

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

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

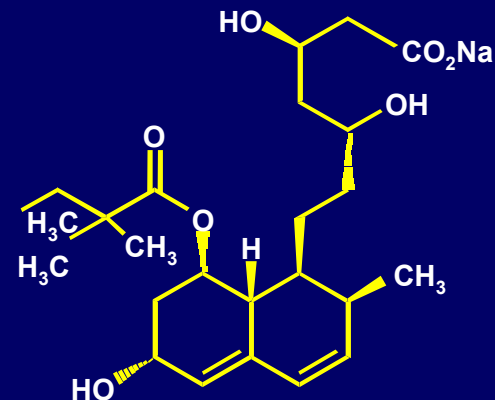
## Ловастатин



## Симвастатин

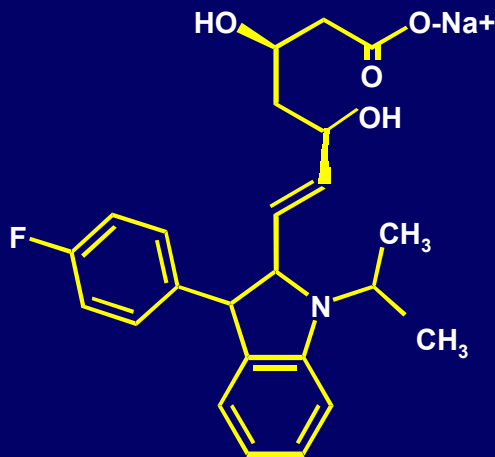


## Правастатин



1-е поколение (продукты ферментации грибов)

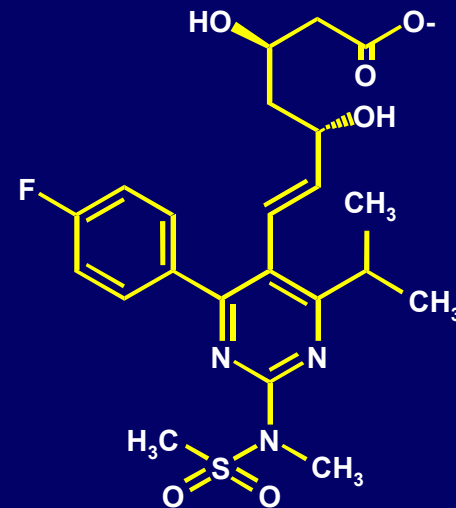
## Флувастатин



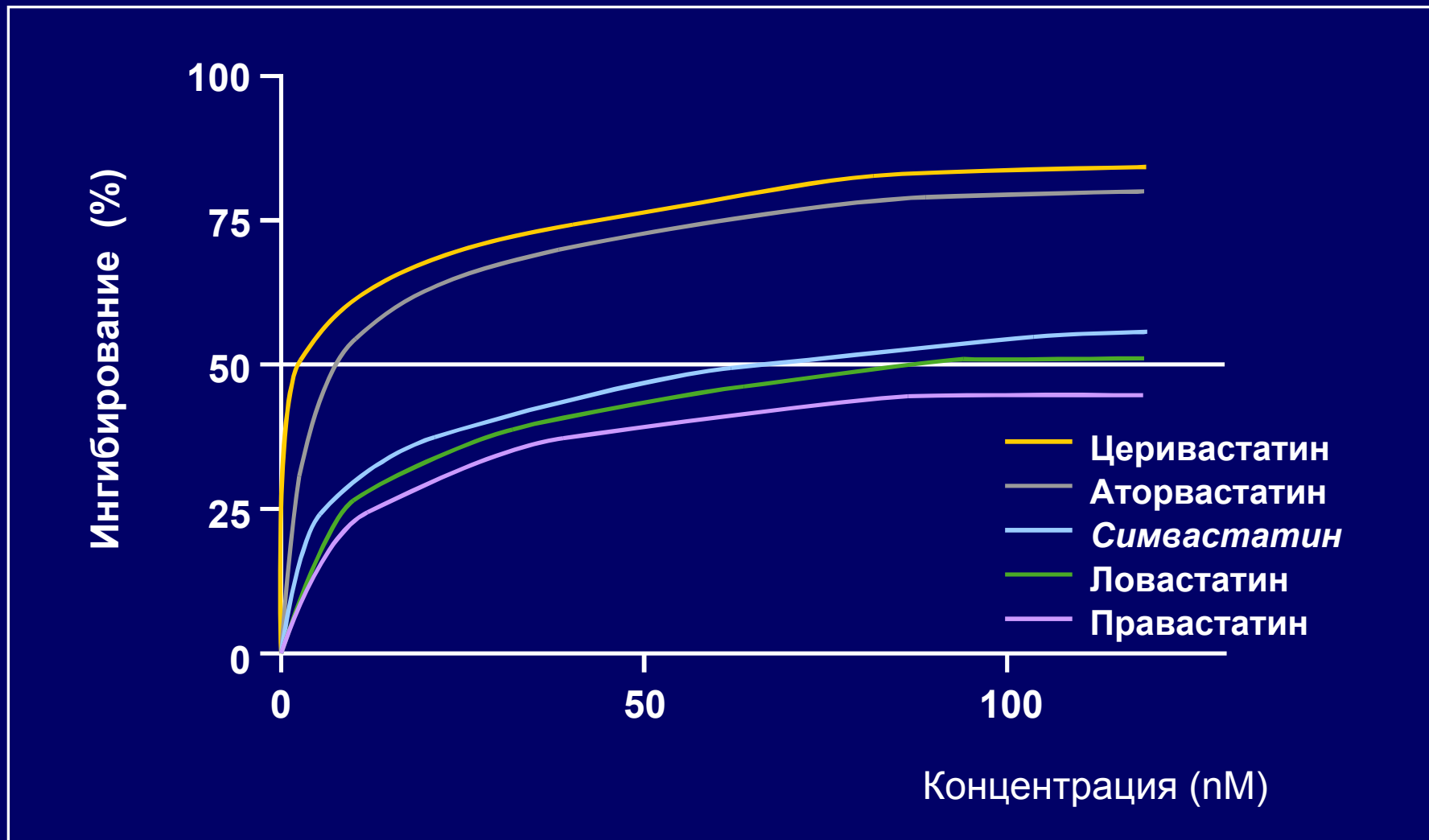
## Аторвастатин



## Розувастатин



# Статины – ингибирование ГМГ-КоА редуктазы



По 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

# Сравнительная эффективность статинов по действию на уровни общего холестерина (ОХС)

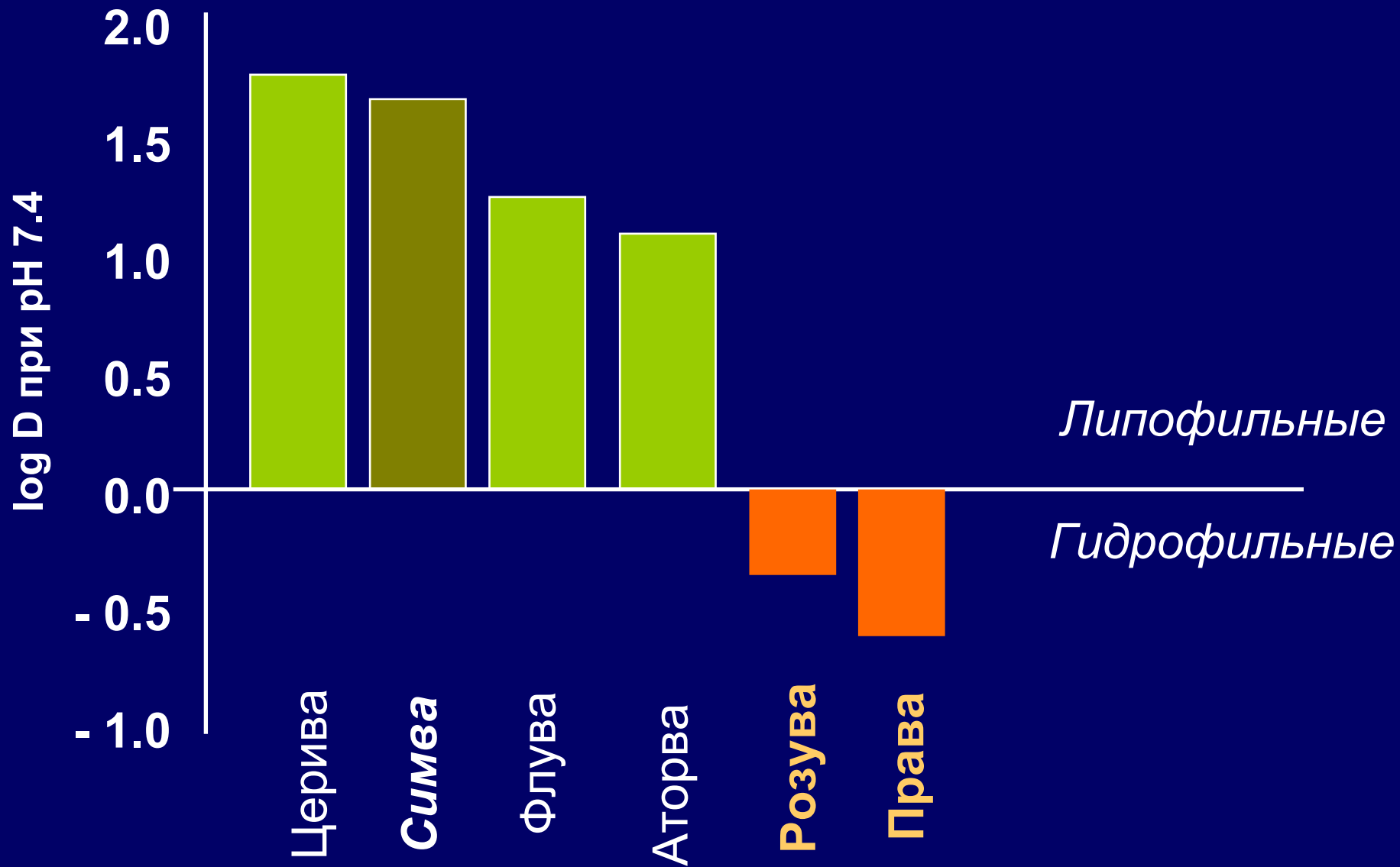
## и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)

Препарат статина и доза (мг)					% снижения	
Аторва	Симва	Лова	Права	Флува	ОХС	ХС ЛНП
—	10	20	20	40	22	27
10	20	40	40	80	27	34
20	40	80			32	41
40	80				37	48
80					42	55

*Roberts WC. Am J Cardiol. 1997;80:106-107.*

*Stein E et al. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut. 1997;2:7-16.*

# Относительная липофильность статинов



# Фармакологические свойства статинов

	Действие на фермент IC <sub>50</sub> (нМ)	Биодоступность	Период полу-выведения (час)
Розувастатин	<b>5.4</b>	~20%	<b>20</b>
Аторвастатин	8.2	~14%	<b>14</b>
Церивастатин	10.0	<b>60%</b>	2–3
<b>Симвастатин</b>	<b>11.2</b>	<b>&lt; 5%</b>	<b>1–2</b>
Флувастатин	27.6	24%	1–2
Правастатин	44.1	17%	1–2

# Фармакокинетические и фармакодинамические свойства статинов

Статин	Липо/гидрофильный	T1/2 (час)	Активные метаболиты	Обмен
Ловастатин	Липофильный	2–3	Есть	<b>CYP 3A4</b>
<b>Симвастатин</b>	<b>Липофильный</b>	<b>2</b>	<b>Есть</b>	<b>CYP 3A4</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,</b> CYP 2C19

Даже в небольшой дозе (20 мг/сут)  
симвастатин способен обеспечить достижение  
целевых уровней ХСЛНП  
у значительной доли больных КБС.



# Достижение целевых уровней ХС ЛНП симвастатином у больных КБС. Исследование GOALLS.

198 больных с ХС ЛНП 115-180 мг/дл (3,0-4,7 ммоль/л),  
ТГ < 400 мг/дл (4,5 ммоль/л).

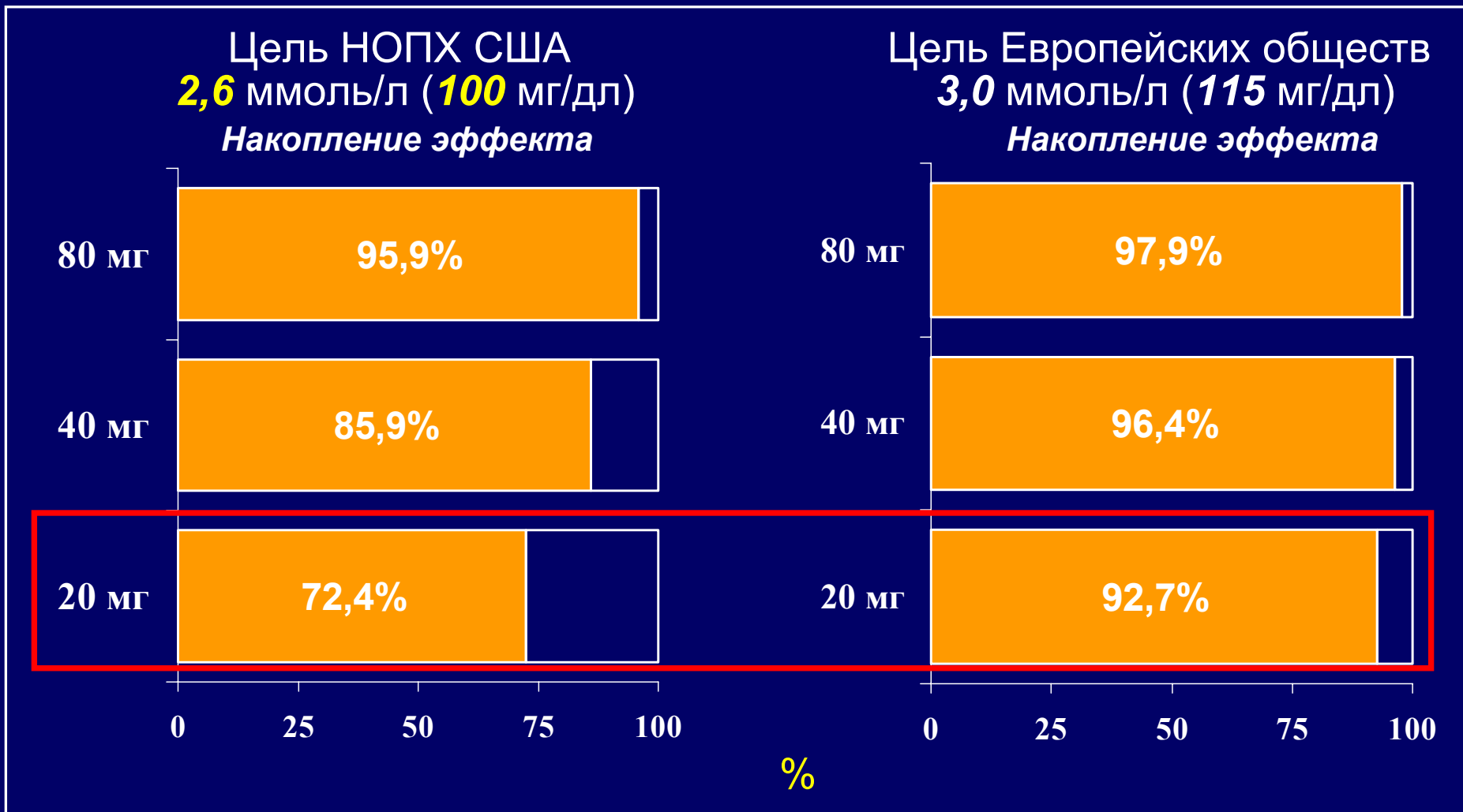
6 недель диета – 14 недель симвастатин.

Цели лечения – достижение целевых уровней ХС ЛНП:  
НОПХ США (100 мг/дл или 2,6 ммоль/л),  
Европейских организаций (115 мг/дл или 3,0 ммоль/л).

Начальная доза 20 мг/сут,  
титрование через 6 и 10 нед до 40 и 80 мг/сут.

# Исследование GOALLS. Достижение целевых уровней ХС ЛНП симвастатином у больных КБС

Доля больных, достигших целевого уровня на каждой дозе симвастатина  
Анализ у принимавших лекарство



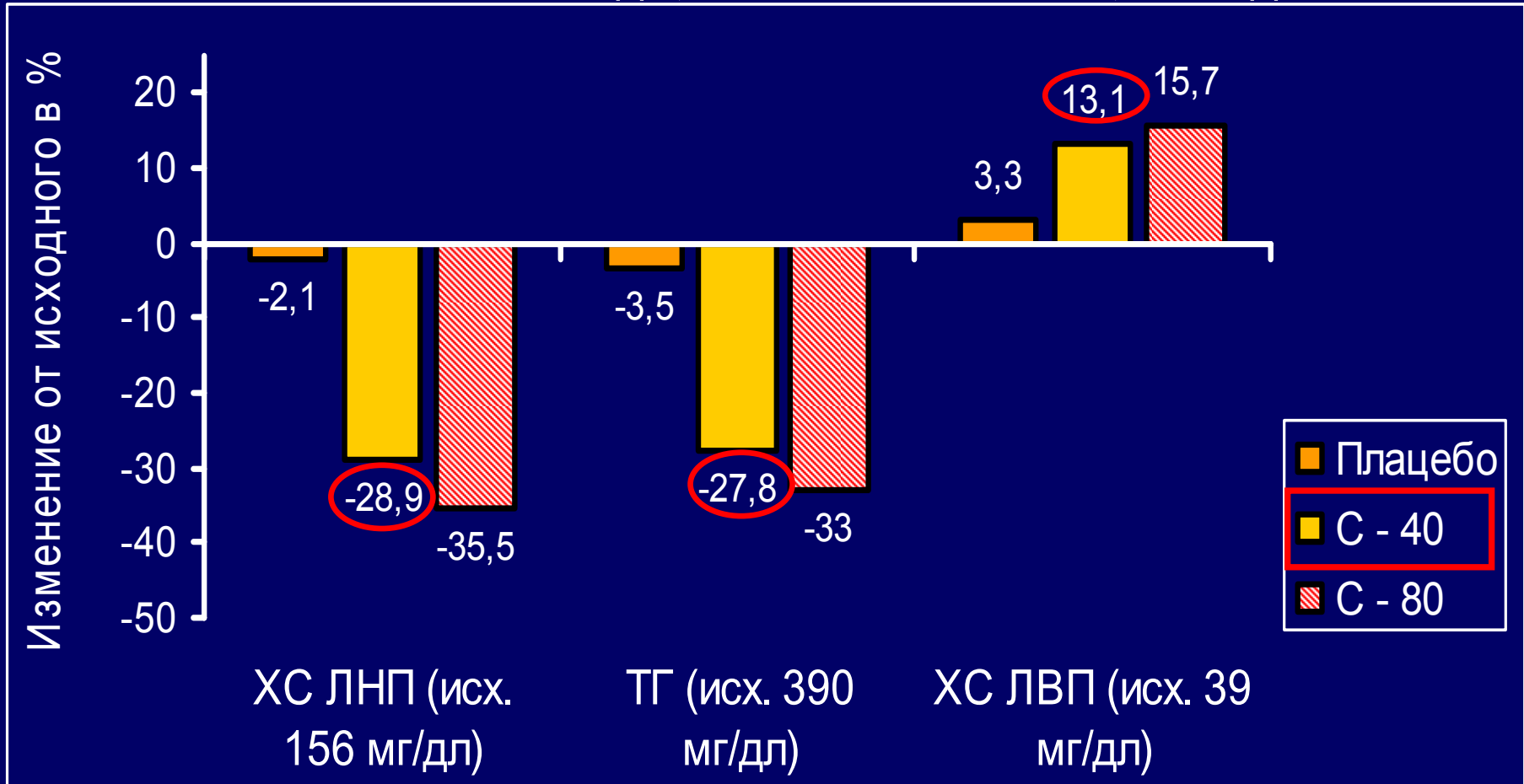
Симвастатин обладает гипотриглицеридемическим действием, особенно проявляющимся при повышенных исходных триглицеридах, и лишь немного уступающим гипотриглицеридемическому эффекту аторвастатина.

Симвастатин оказывает умеренное положительное влияние на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности.

# Влияние симвастатина на уровни триглицеридов.

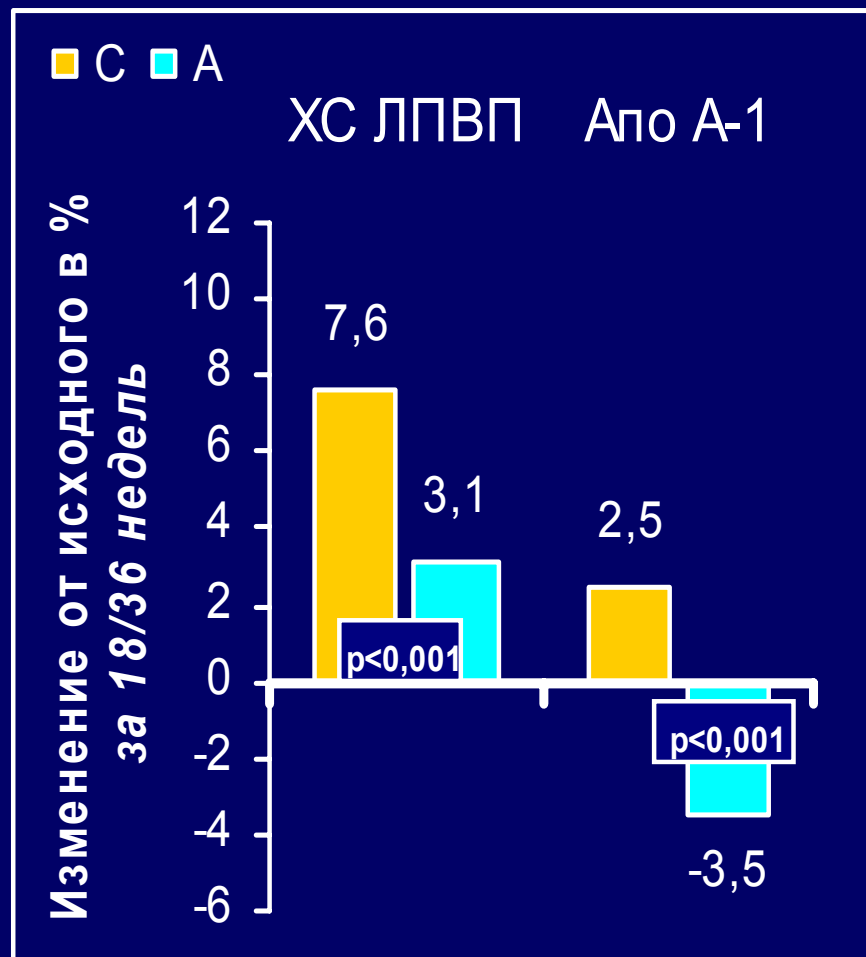
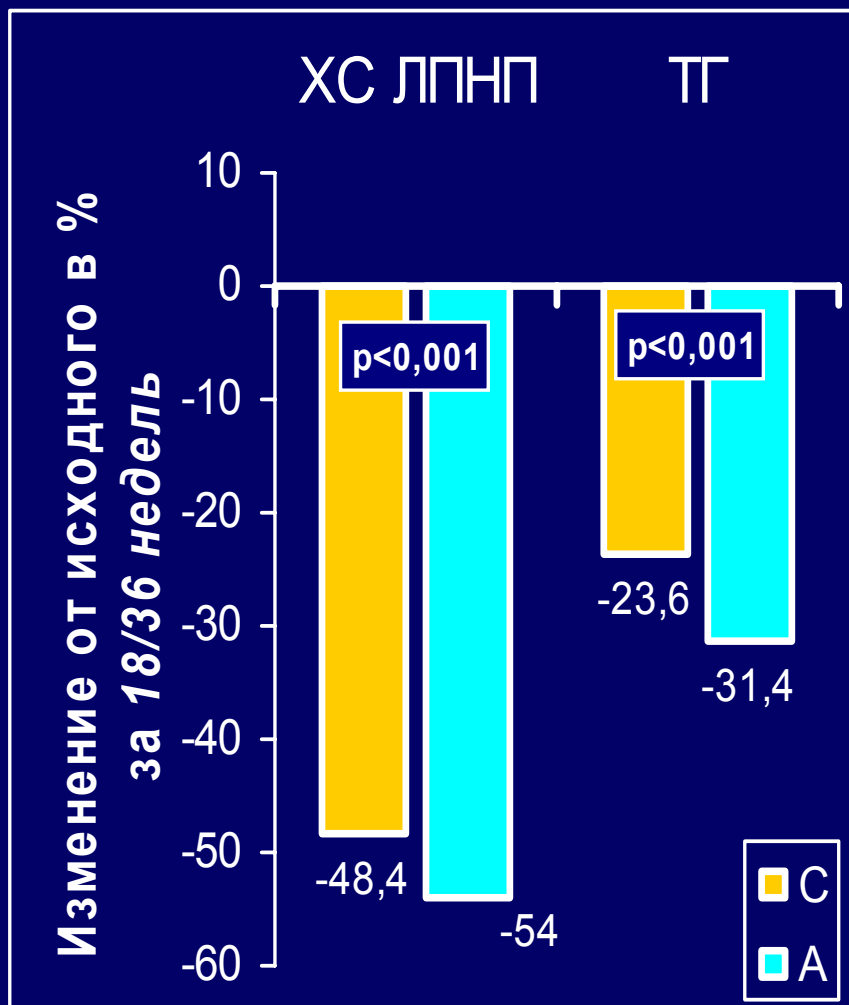
## Симвастатин в дозах 40 и 80 мг/сут при комбинированной гиперлипидемии

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



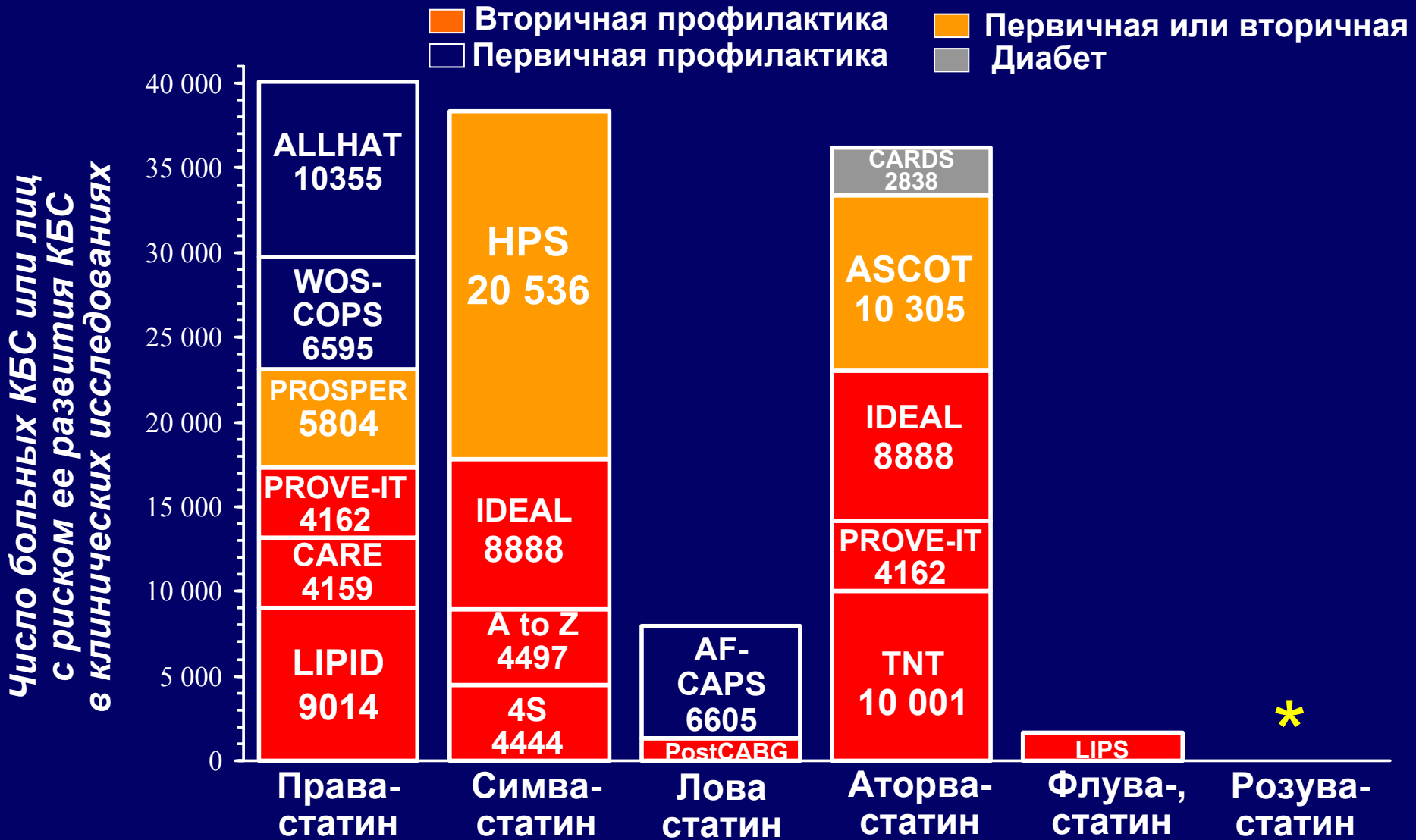
# Сравнение действия симва (С)- и аторвастатина (А) на ХС ЛПВП и Апо-А1 (2)

N=827 (47% женщины) ХС ЛПНП >160 мг/дл, ТГ <350 мг/дл рандомизация  
всего 36 нед: симва 40 мг/сут - 6 нед, 80 мг/сут - 6 нед, 80 мг/сут - 24 нед  
аторва 20 мг/сут - 6 нед, 40 мг/сут 6 нед, 80 мг/сут - 24 нед



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

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



\* - Крупные длительные многоцентровые клинические исследования не закончены

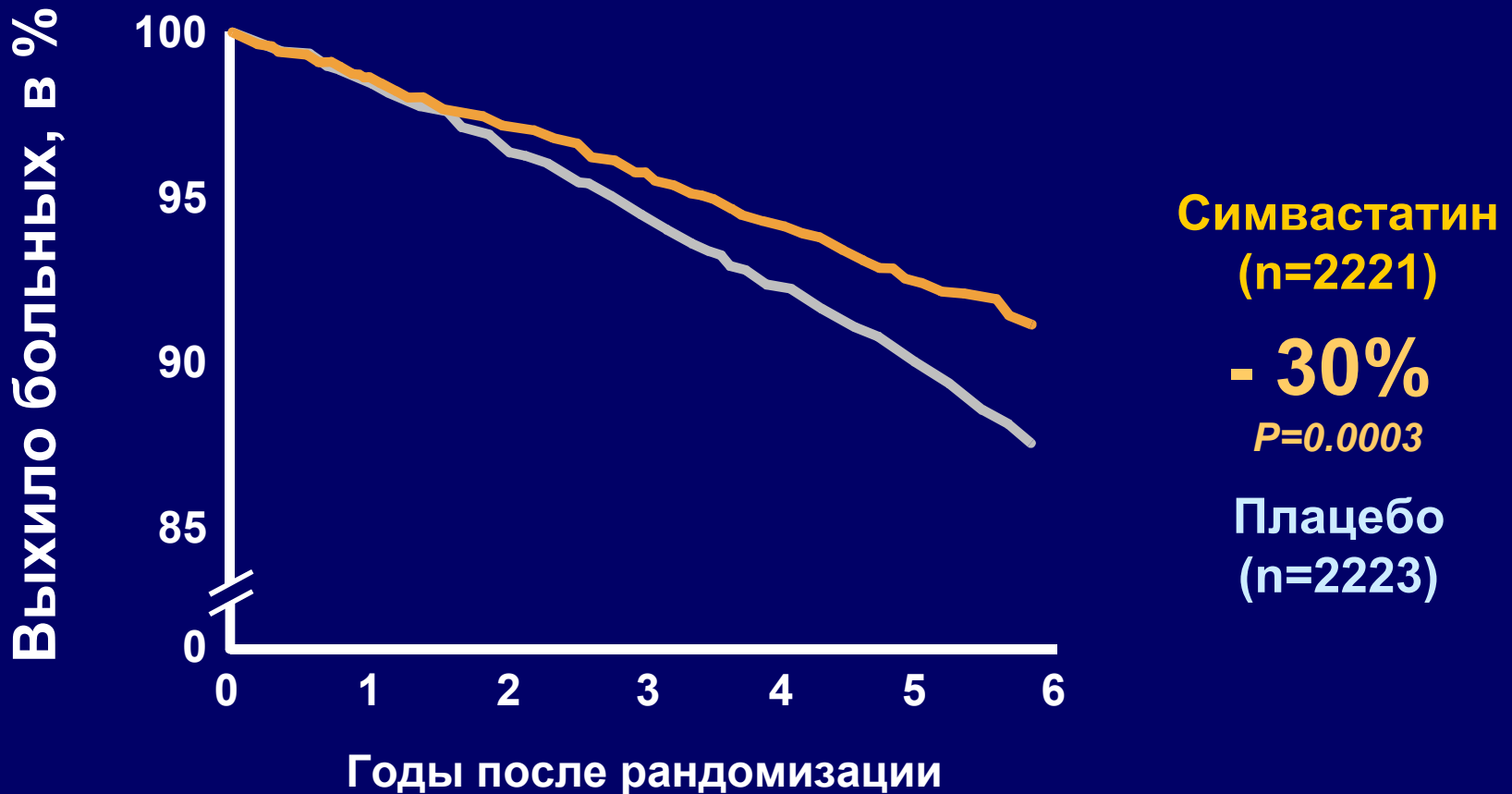
Гиполипидемические -  
липид-модулирующие – средства (статины)  
уменьшают смертность от всех причин !!!

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



# 4S: Смерти от всех причин (!)

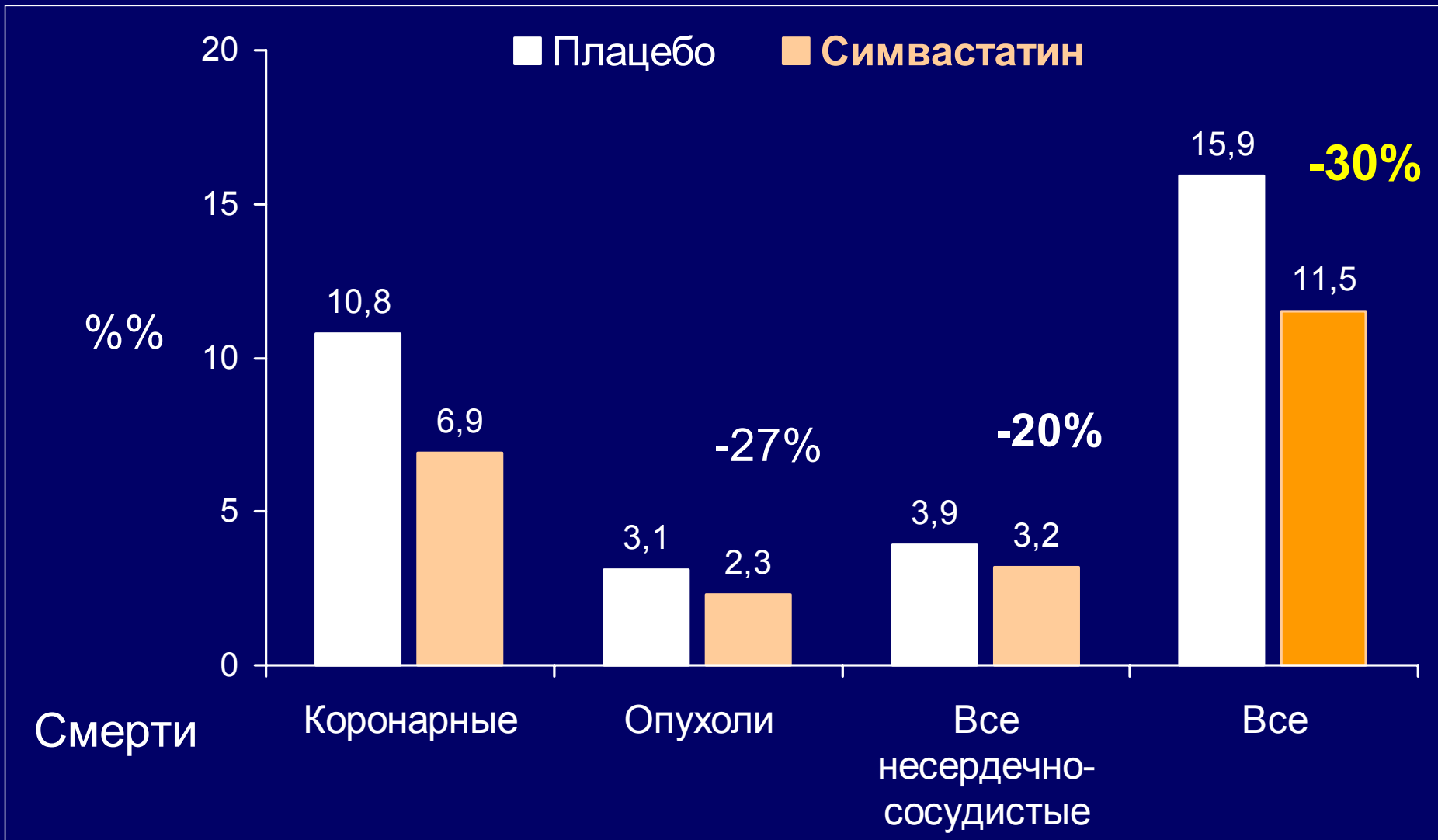
4444 больных КБС с ОХС 5.5-8.0 ммоль/л



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

# Продолжение наблюдения за больными, включенными в 4S до 8 лет от начала исследования, 2 года – после его окончания

## Смертность и причины смерти

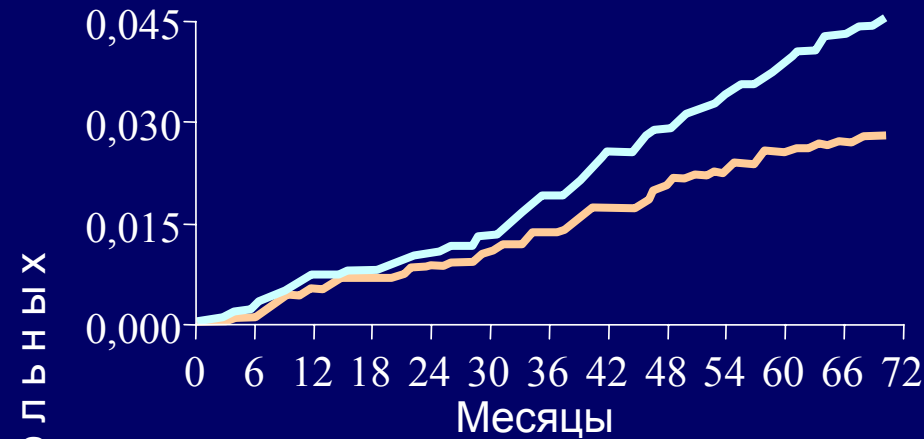


При КБС **статины** способны оказывать  
симптоматический эффект

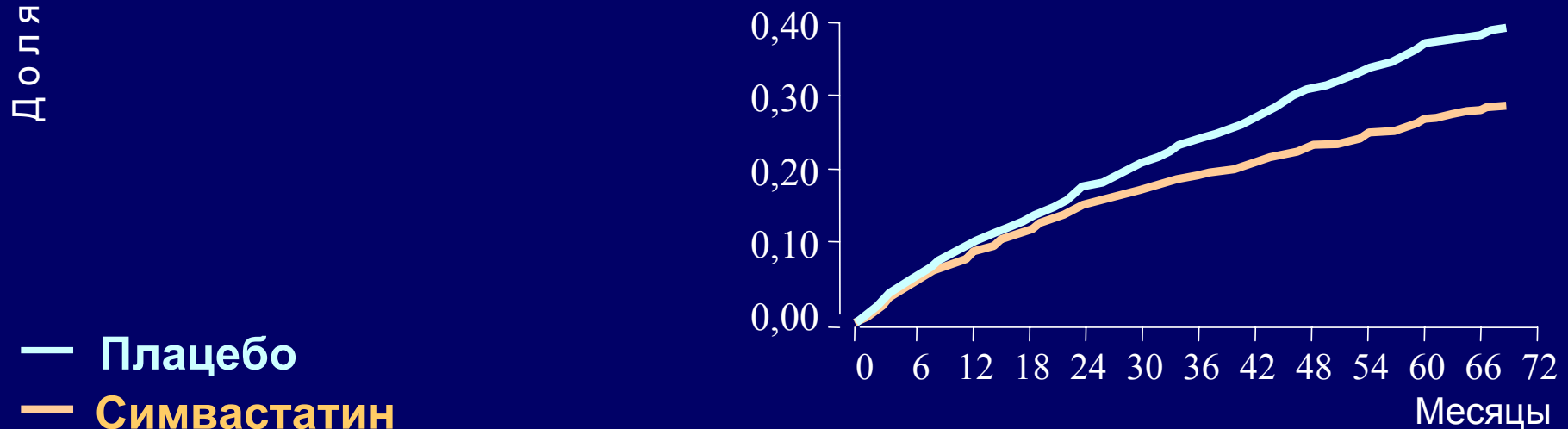
Впервые продемонстрировано в 4S.  
Т.е. при КБС **симвастатин** способен оказывать  
симптоматический эффект,  
но при длительном применении.

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

## Перемежающаяся хромота



## Стенокардия



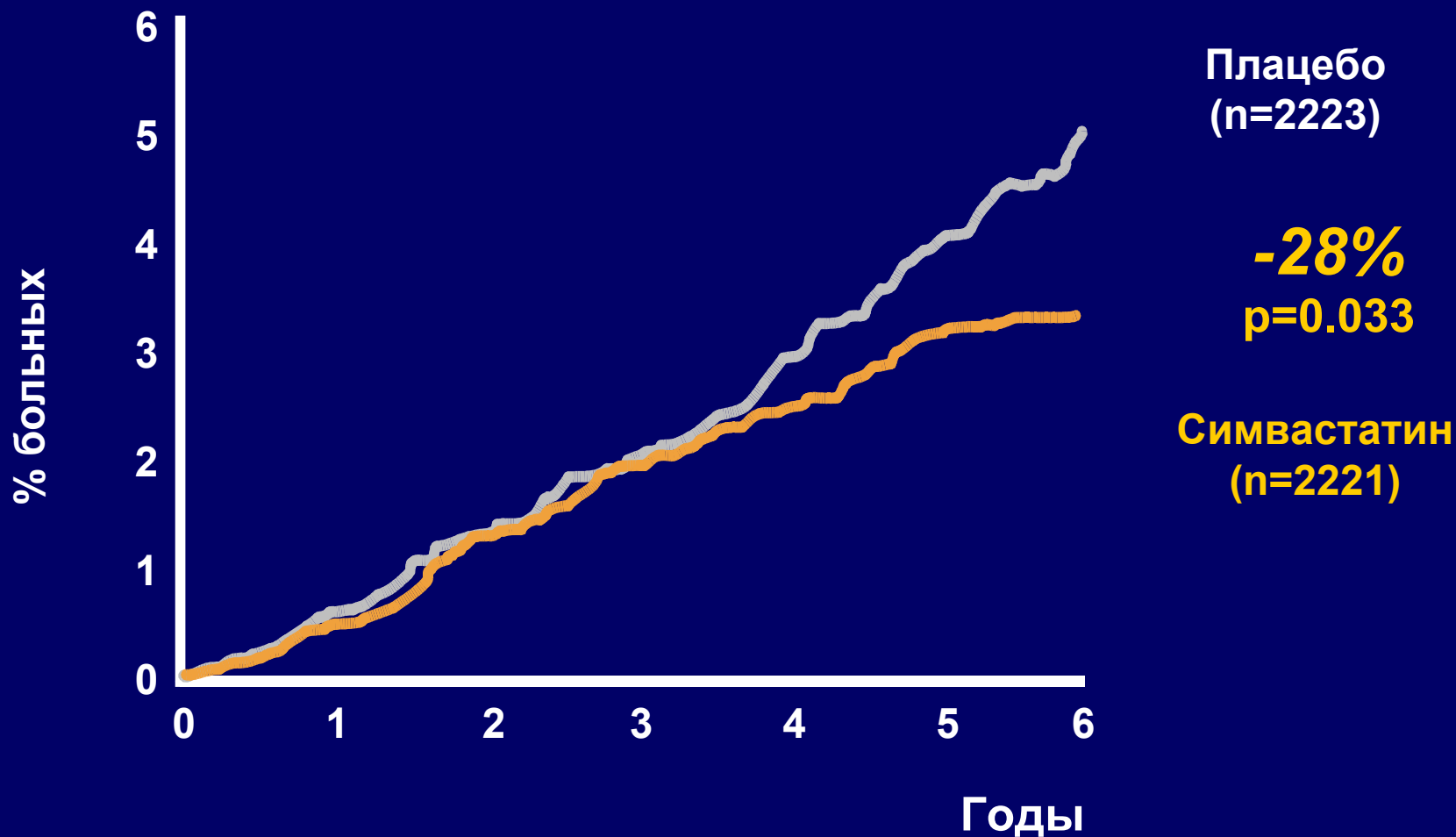
— Плацебо  
— Симвастатин

Липид-модулирующие средства  
(статины) уменьшают риск инсультов

Впервые продемонстрировано в 4S.  
Т.е. симвастатин уменьшает риск инсультов  
у больных КБС с высоким ХС

# 4S: Инсульты и преходящие ишемические атаки

4444 больных КБС с ОХС 5.5-8.0 ммоль/л



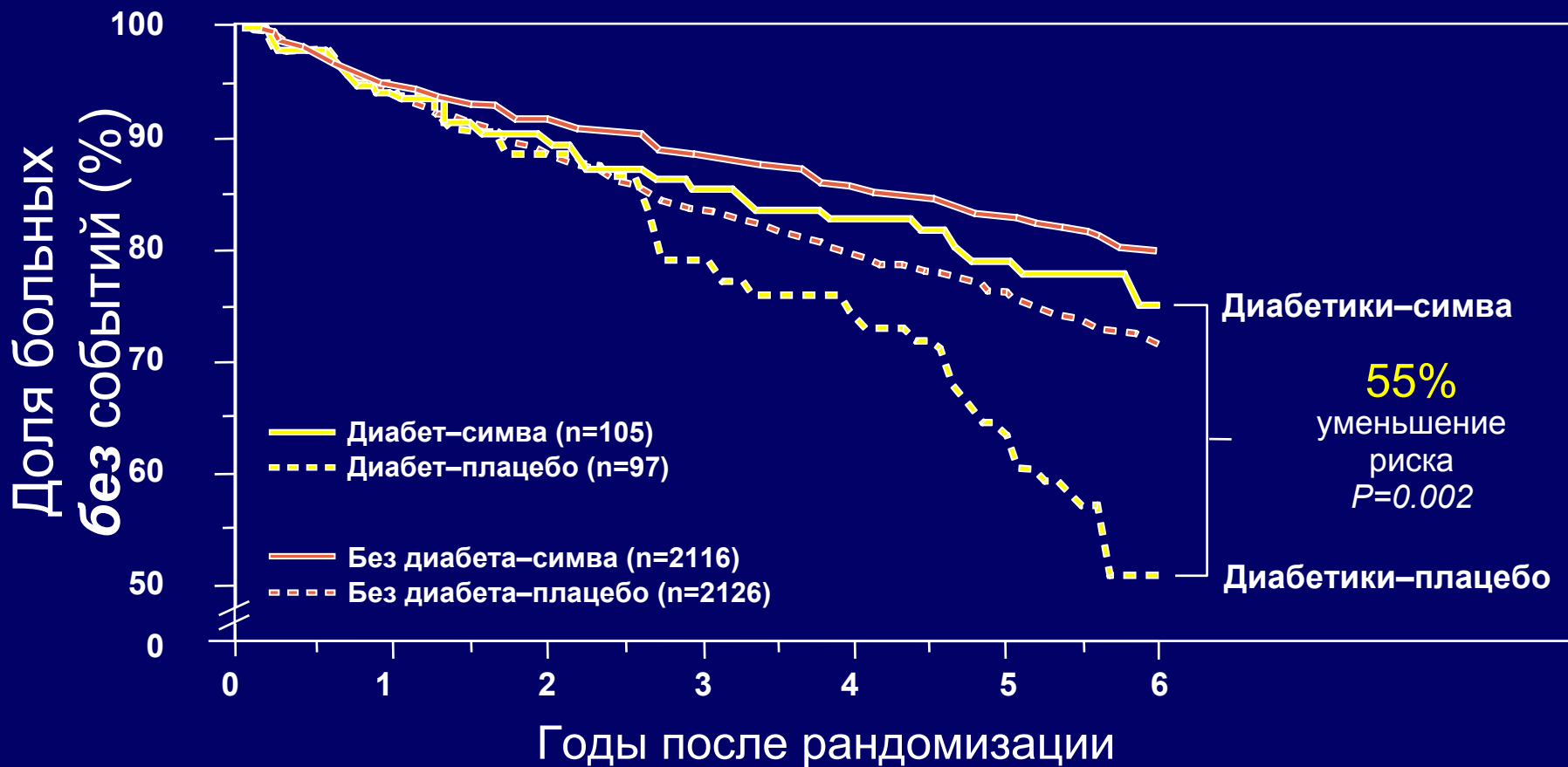
*Pedersen TR et al Am J Cardiol 1998;81:333-335.*

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

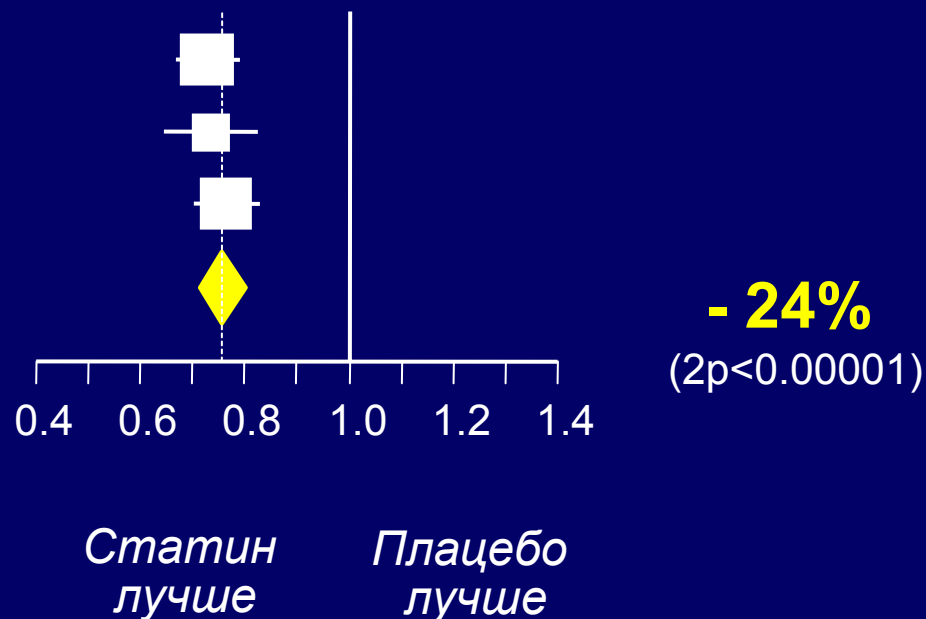
HPS - выполнено на **20 536** больных для оценки эффективности фиксированной дозы симвастатина (40 мг/сут) с целью предупреждения осложнений КБС (коронарных событий).

- 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.

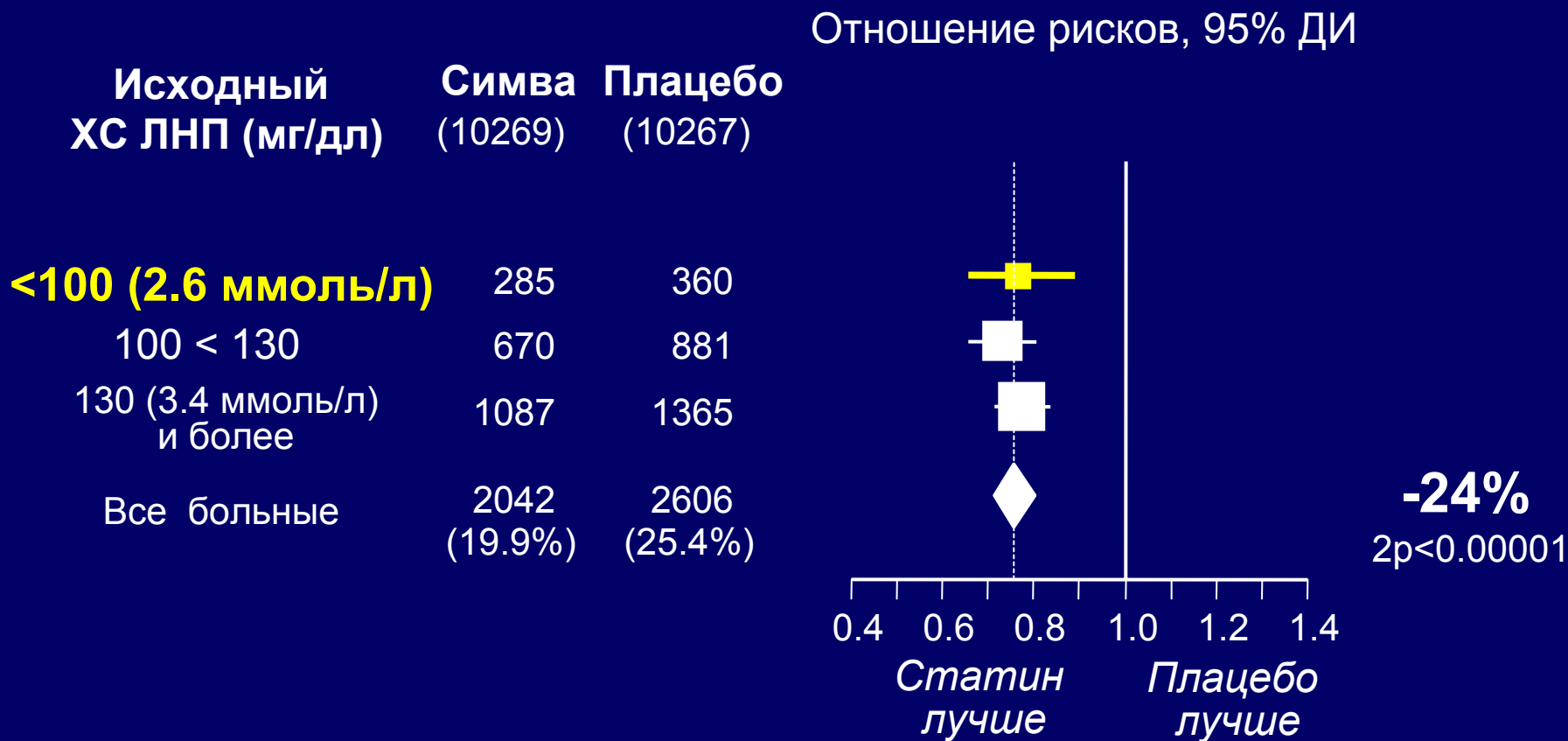
# HPS: Основные сосудистые события

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*

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

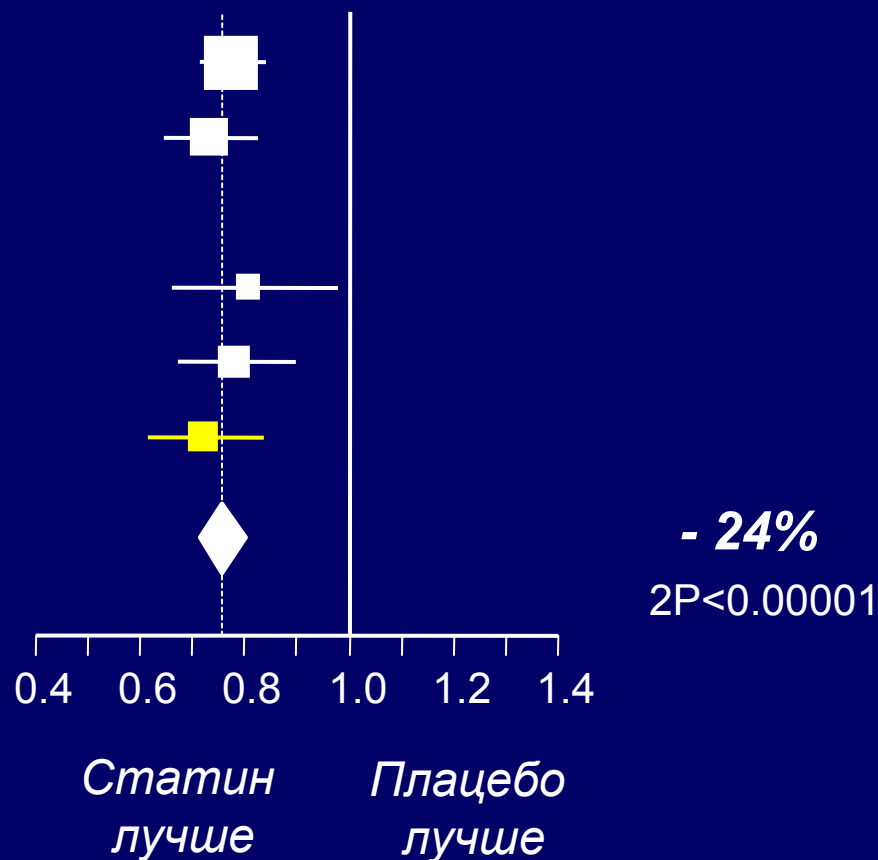
\* Высказано на основании испытания симвастатина (HPS).

HPS – одно из крупнейших испытаний  
лечебных вмешательств при диабете  
(включено 5963 больных диабетом, как имевших,  
так и не имевших признаки окклюзирующего  
атеросклеротического поражения сосудов).

# HPS: сосудистые события в зависимости от предшествовавшего заболевания

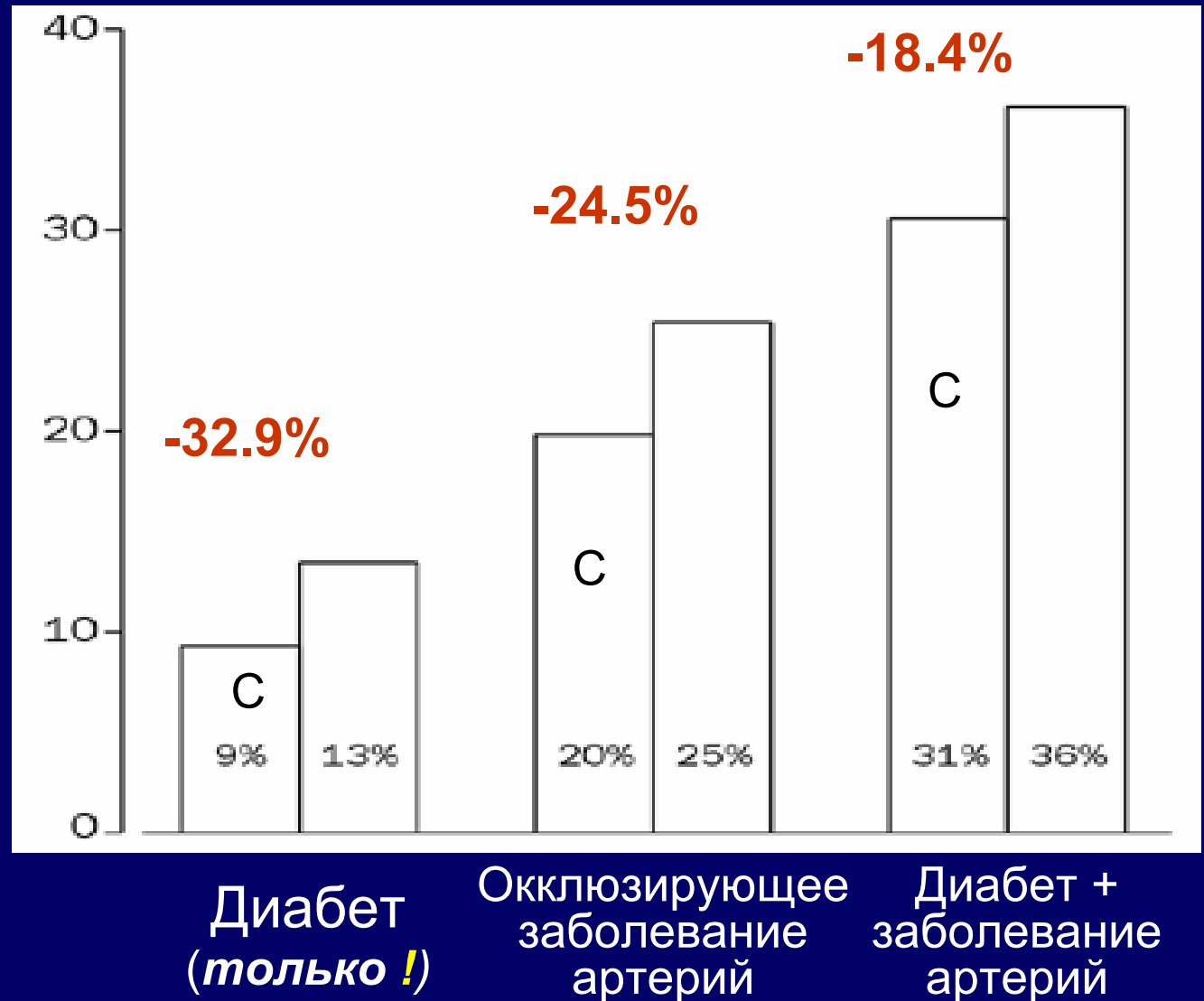
Исходная характеристика	Симва (10269)	Плацебо (10267)
ИМ	1007	1255
КБС (кроме ИМ)	452	597
<b>Без КБС</b>		
ЦереброСЗ	182	215
ПерифСЗ	332	427
<b>Диабет</b>	<b>279</b>	<b>369</b>
Все больные	2042 (19.9%)	2606 (25.4%)

Отношение рисков и 95% ДИ



# 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,  $p=0.0007$ )

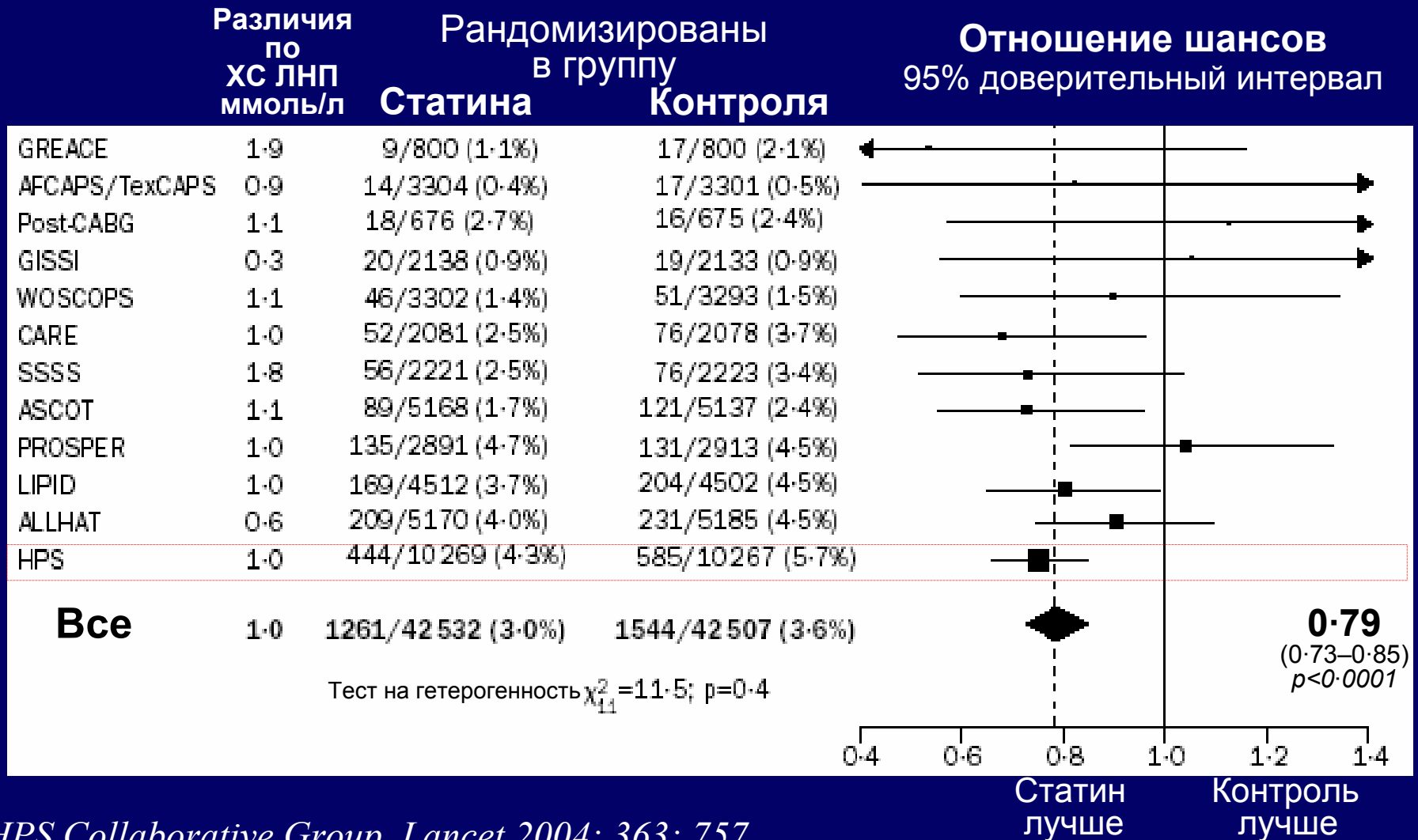
Положение о том, что статины очевидно показаны  
всем больным диабетом  
также основано на результатах испытания симвастатина



Липид-модулирующие средства  
(статины) уменьшают риск инсультов

HPS – испытание, давшее наиболее убедительное  
обоснование этого положения

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



НРS дало большой материал о безопасности  
довольно длительного применения симвастатина  
в дозе 40 мг/сут,  
включая использование  
при невысоком исходном ХС ЛНП

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

20 536 больных до 6 лет

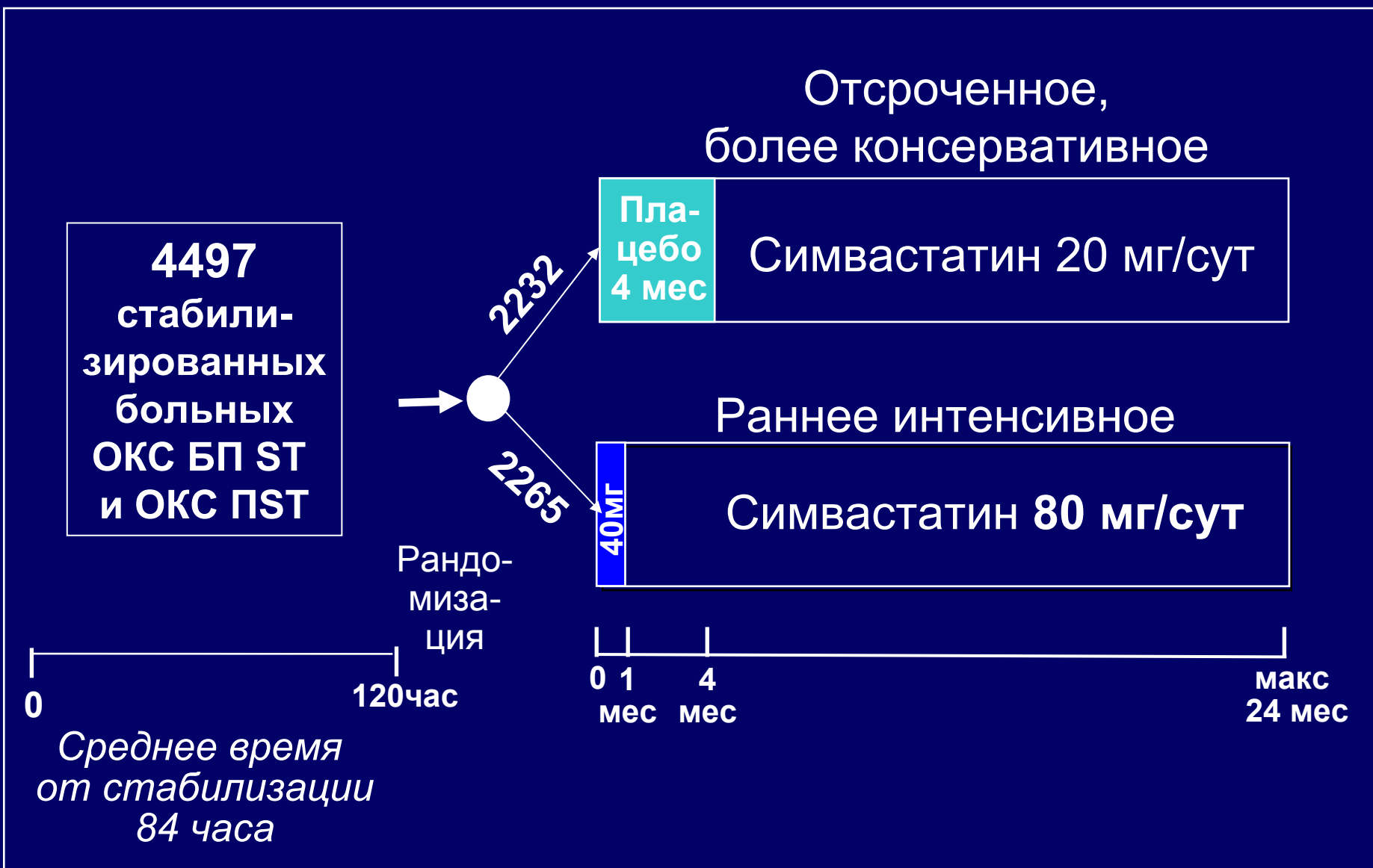
Энзимы крови х верхний предел нормы (ВПН)	Статин (10,269)	Плацебо (10,267)
Печень: <b>АЛТ</b> >3хВПН	77 (0.8%)	65 (0.6%)
Мышцы: <b>КК</b> >10хВПН	9 (0.09%)	5 (0.05%)

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)

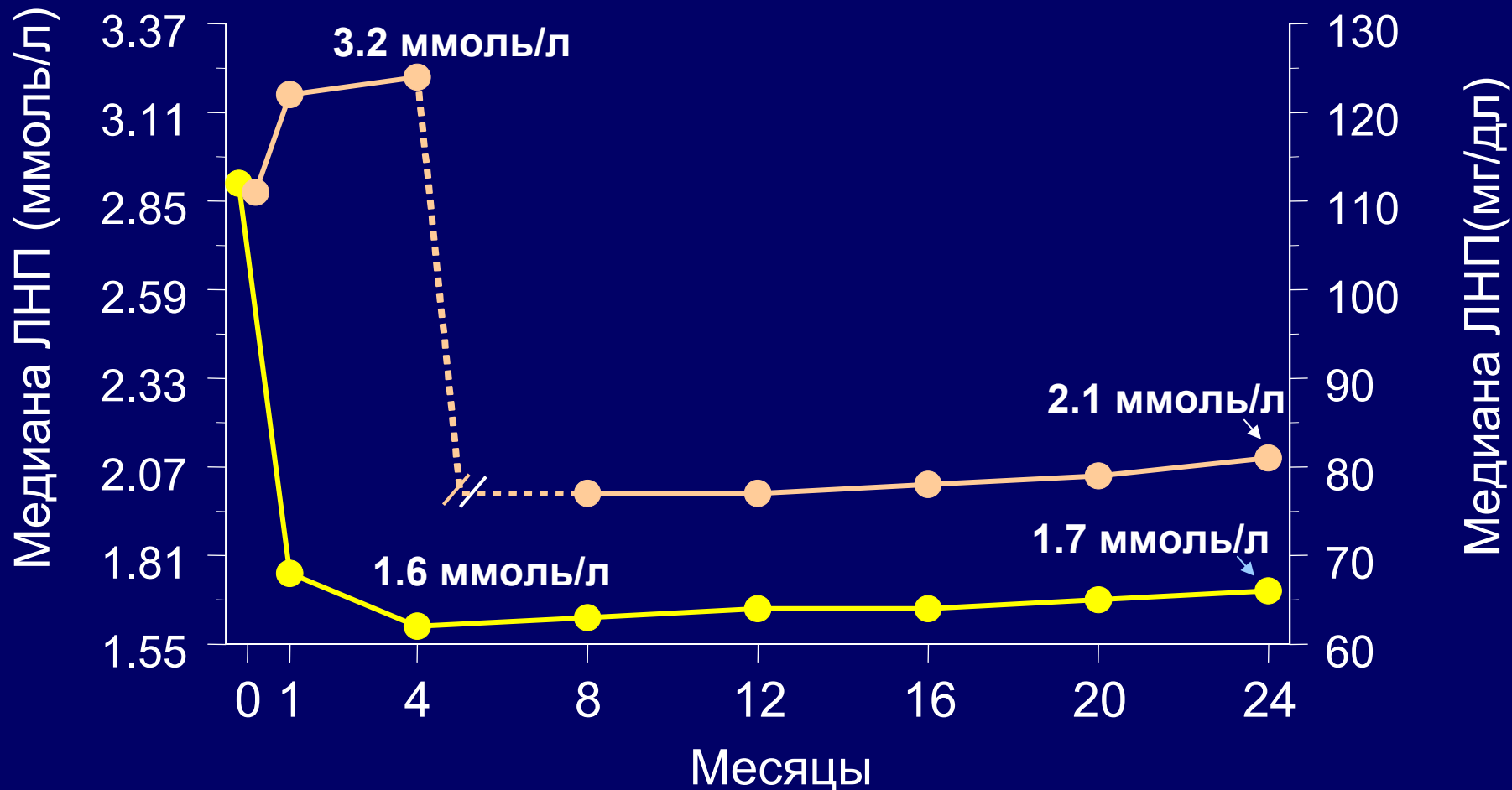
# Фаза Z испытания A to Z. План.

## Два типа вмешательства



# Фаза Z испытания A to Z. Уровни ХС ЛНП

- Симвастатин 40/80 мг/сут
- Плацебо/Симва 20 мг/сут

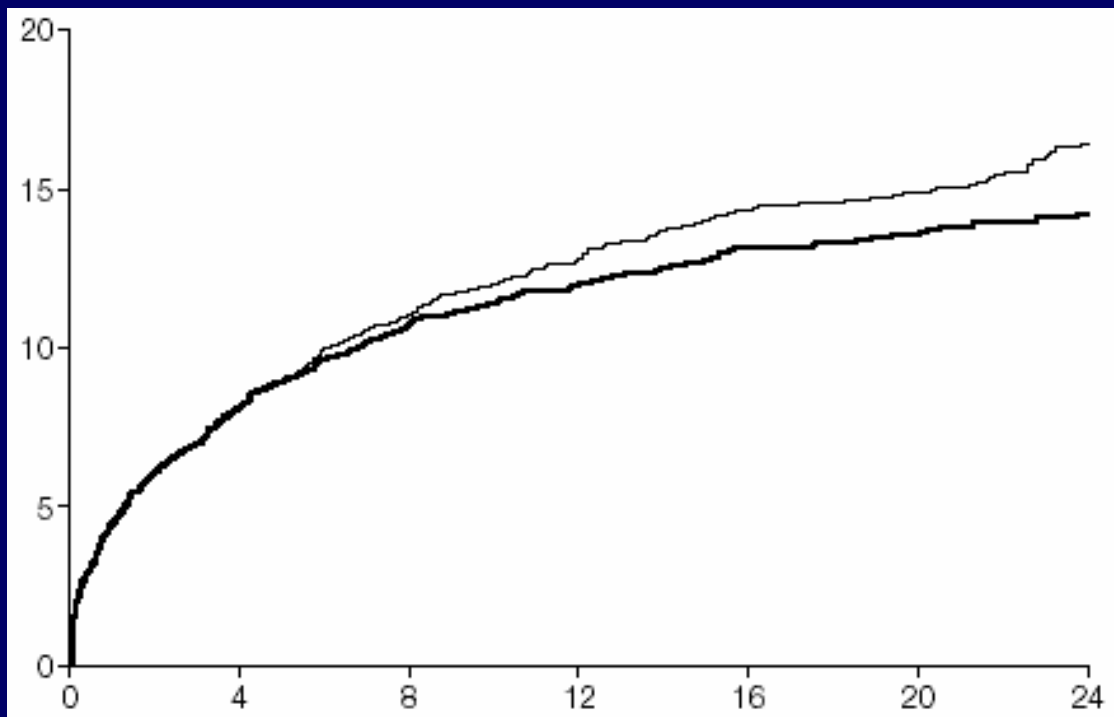


# AtoZ –результаты

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 (%)	P
	16.7	14.4	0.14

Частота событий, %



Месяцы

Плацебо+симва 20 мг  
Симва 40/80 мг

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



# Испытание A to Z, фаза Z. Безопасность

События	Симва 40/80 (n=2232)	Плацебо/Симва 20 (n=2265)
Прекращение приема исследуемого лекарства из-за АСТ или АЛТ > 3X ВГН	<b>0.9%</b> (n = 19)	<b>0.4%</b> (n = 8)
Прекращение приема исследуемого лекарства из-за мышечных нежелательных явлений	1.8% (n = 41)	1.5% (n = 34)
<b>Миопатия</b> (КК > 10 x ВГН с мышечными симптомами)	<b>0.4%</b> (n = 9, все на <b>Симва 80</b> )	<b>0.04%</b> (n = 1, плацебо)
<b>Рабдомиолиз (КК &gt; 10000)</b>	<b>3 (из 9 миопатий)</b>	

Применение дозы 80 мг/сут по-видимому должно быть ограничено немногими исключительными ситуациями

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

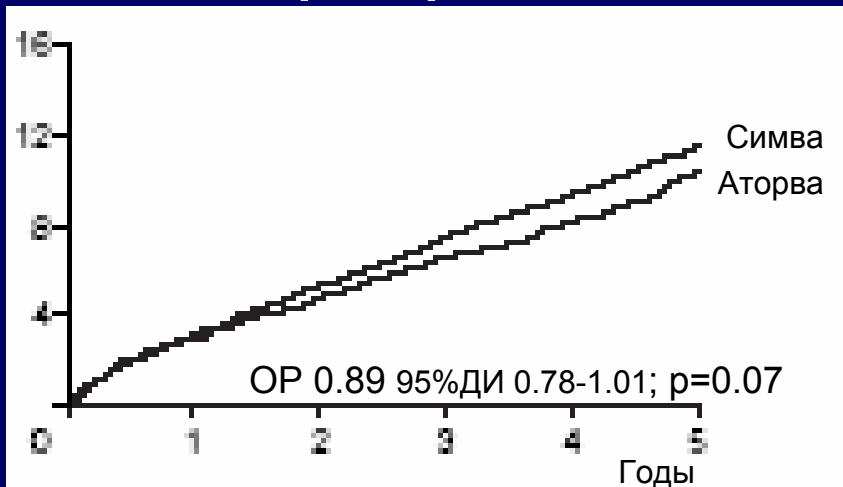
Вмешательство	Исходный (мг/дл)	1 г (мг/дл)	5 лет (мг/дл)
Симвастатин 20 мг	121.4	102.0	99.8
Аторвастатин 80 мг	121.6	79.1	80.0

Длительное применение симвастатина в дозе 20 мг/сут обеспечило стабилизацию ХСЛНП, на уровне, в среднем очень близком к целевому.

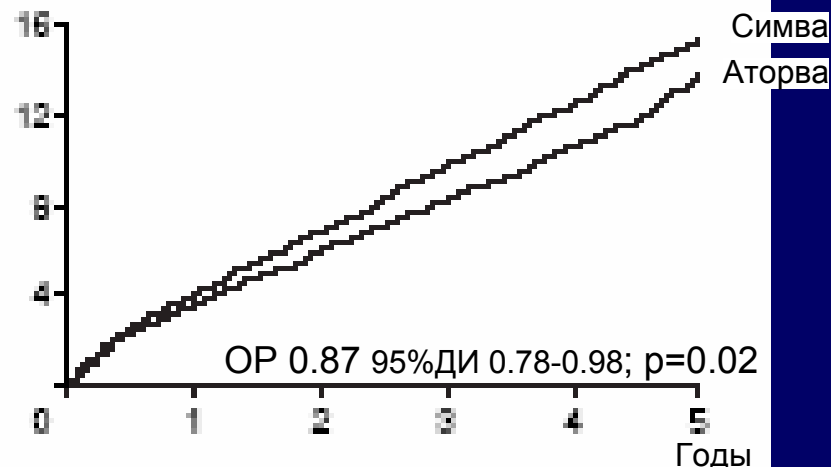
# IDEAL. Сердечно-сосудистые заболевания

## Основные коронарные события

Кумулятивный риск, %

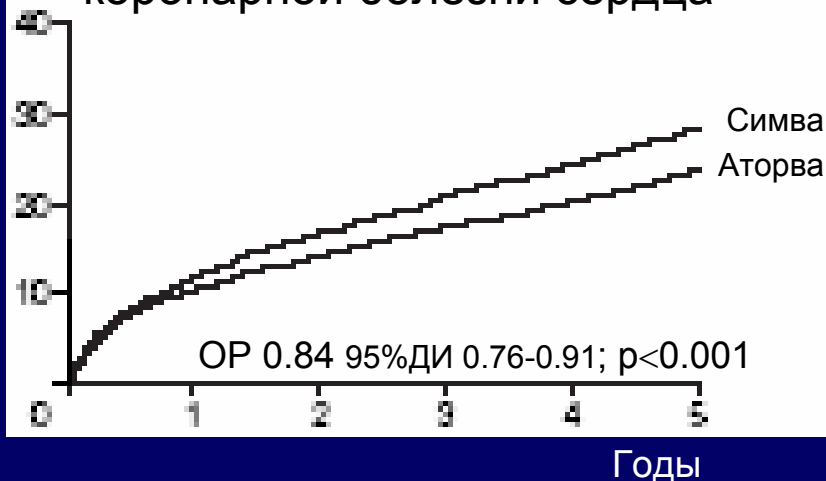


## Основные сердечно-сосудистые события



## Любое проявление коронарной болезни сердца

Кумулятивный риск, %



## Любое проявление сердечно-сосудистого заболевания



## 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

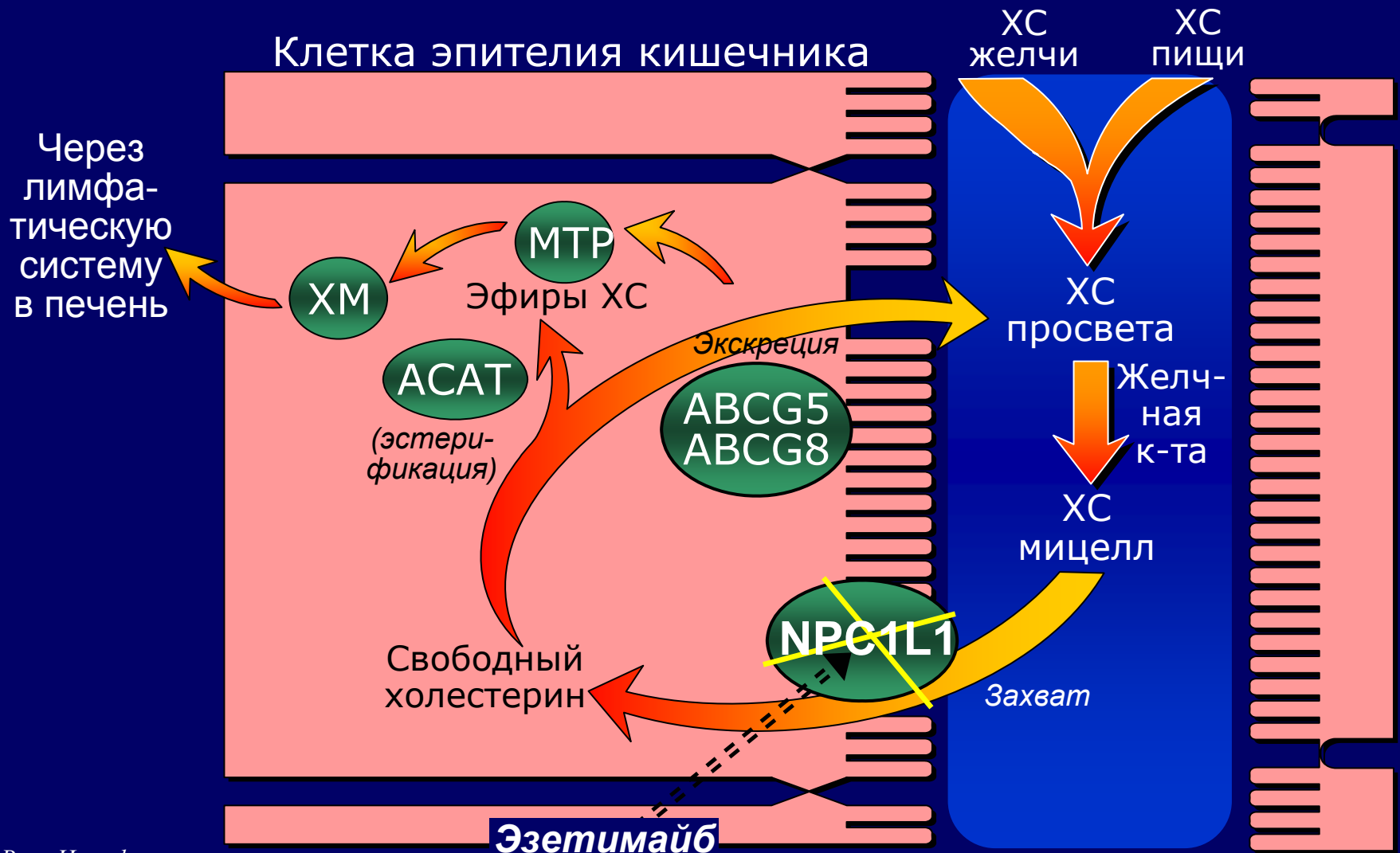
... у больных, начинающих с ЛНП 110 мг/дл  
вероятно небольшое можно выиграть  
используя 80 мг аторвастатина  
по сравнению с 20 мг симвастатина.

- R. Califf

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

Сочетание с ингибитором всасывания  
холестерина в кишечнике - 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.

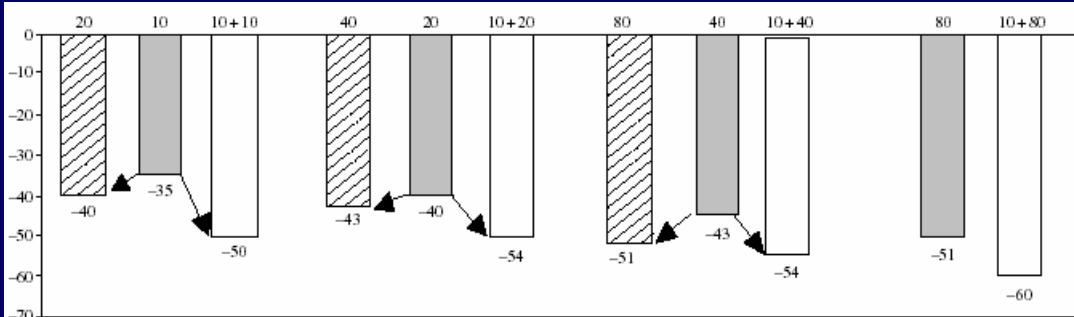
**ABCG5, ABCG8** - АТФ связывающие кассетные переносчики, выводят станолы, в т.ч. ХС



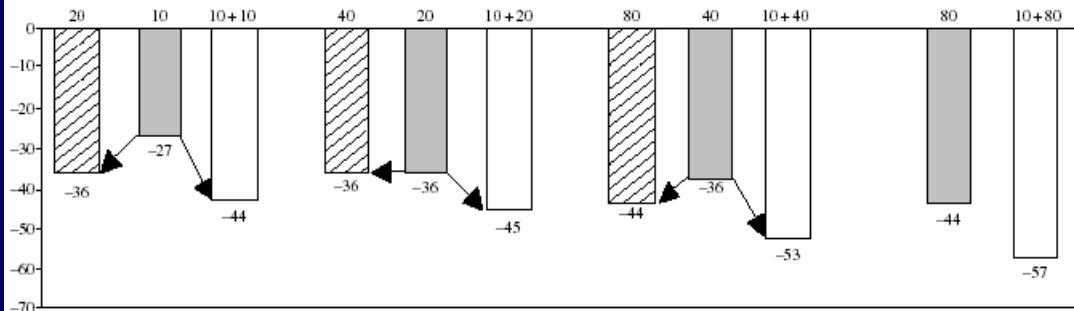
# Статины ± эзетимайб, влияние на ХС ЛНП

2832 человека с первичной гиперлипидемией, рандомизация – плацебо или 4 статина, 3-4 дозы каждого

ХС ЛНП, среднее изменение в %

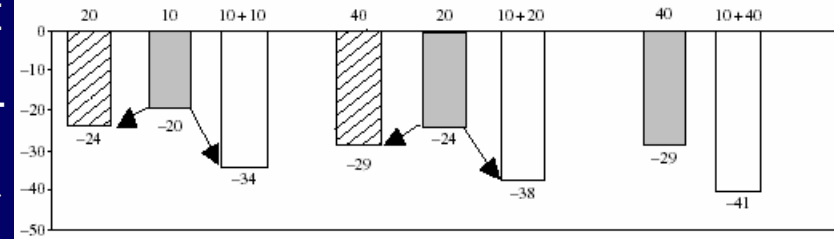


Аторва-  
статин  
± эзетимайб

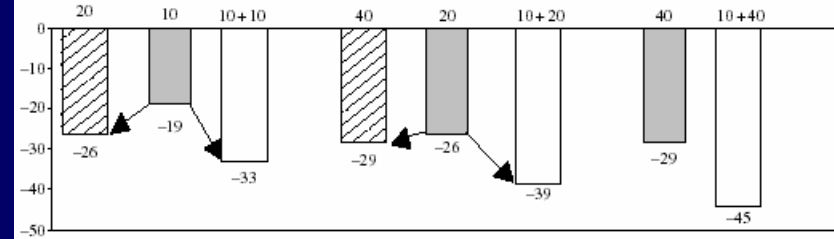


Симва-  
статин  
± эзетимайб

Правастатин  
± эзетимайб



Ловастатин  
± эзетимайб

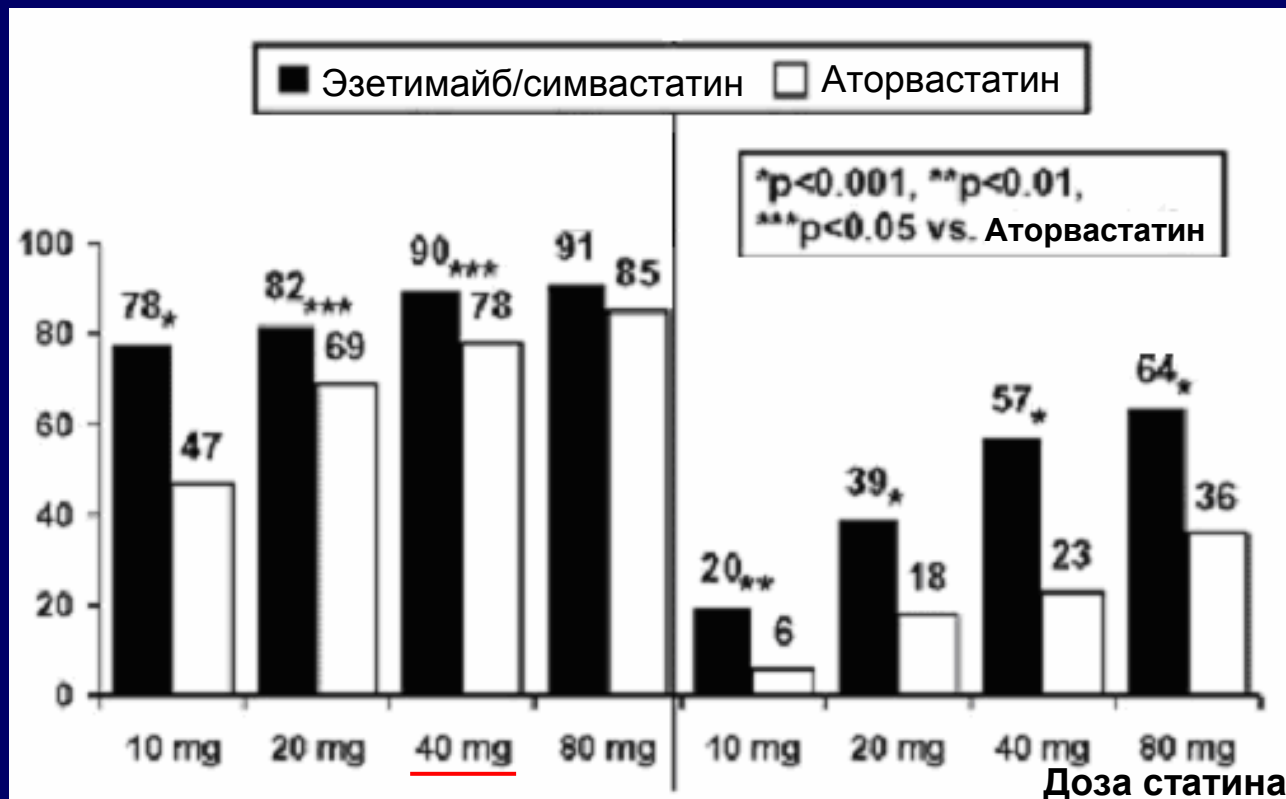


- Монотерапия статином
- ▨ Удвоение дозы статина
- Добавление 10 мг эзетимайба

# 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)

# 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.