

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА МАРКЁРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н.В. Перова^{1,2*}, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.А. Метельская^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, ул. Петроверигский переулок, 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Влияние симвастати́на на маркёры риска атеросклероза

Н.В. Перова^{1,2*}, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.А. Метельская^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, ул. Петроверигский переулок, 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Рассматриваются современные представления о характере и критериях эффективности лечения гиперлипидемий статинами. Обсуждаются требования, которым должны соответствовать широко используемые в настоящее время воспроизведённые препараты (дженерики) симвастати́на. Представлены данные ряда исследований препарата симвастати́на (Симвастол), а также анализ результатов его использования для коррекции гиперхолестеринемии в условиях практического здравоохранения. Полученные в исследованиях данные свидетельствуют о том, что изучаемый препарат симвастати́на может с успехом использоваться как холестерин-снижающий препарат, обладающий рядом плеiotропных влияний на маркёры и факторы, вовлечённые в детерминацию развития атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: атеросклероз, болезни системы кровообращения, факторы риска, гиперлипидемия, липопротеины, холестерин, триглицериды, статины, симвастати́н.

РФК 2010;6(4):543–549

Effect of simvastatin on markers of cardiovascular risk

N.V. Perova^{1,2*}, E.I. Sokolov², G.N. Shchukina², V.A. Metelskaya^{1,2}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Current views on the efficacy criteria of hyperlipidaemia treatment with statins are considered. Requirements for generics of one of the widely used statin, simvastatin, are discussed. Data of several studies of Simvastol (generic simvastatin) and results of its use for hyperlipidaemia treatment in clinical practice are presented. The results of the studies demonstrate high efficacy of this product as a cholesterol-lowering drug which has pleiotropic effects involving into the atherosclerosis progression.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factors, hyperlipidemia, lipoproteins, cholesterol, triglycerides, statins, simvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):543–549

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nperova@gnicpm.ru

Введение. Актуальность и цели клинических исследований симвастати́на

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что коррекция атерогенных дислипидемий приводит к снижению темпов развития, клинических проявлений и частоты осложнений болезней системы кровообращения (БСК), связанных с атеросклерозом, а также смертности от них и общей смертности. Большую доказательную базу в этом отношении имеет подход, сочетающий оздоровление образа жизни — в первую очередь, сочетание липид-снижающей физиологически полноценной диеты с приёмом статинов

— ингибиторов синтеза холестерина (ХС). Один из них — симвастати́н — широко используется как во всём мире, так и в нашей стране. Его положительные клинические эффекты показаны в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на большой популяции пациентов с высоким риском осложнений БСК [1, 2]. Кроме того, его эффективность подтверждается результатами многолетнего наблюдения ангиографически документированных атеросклеротических или атеротромботических стенозов артерий жизненно важных органов, показавших замедление их прогрессирования или даже регресс [3]. На основании этих исследований, а также исследований с другими статинами (ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин) необходимость их широкого использования для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических БСК, в первую очередь ишемической или коронарной болезни сердца (ИБС или КБС), была внесена в ряд рекомендаций международных обществ и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)

Сведения об авторах:

Перова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела изучения биохимических маркёров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Соколов Евгений Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и профболезней МГМСУ

Щукина Галина Николаевна, к.м.н., доцент той же кафедры

Метельская Виктория Алексеевна, д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркёров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

[4-6]. Клинические эффекты гиполипидемической терапии тем более выражены, чем более низких значений уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) удаётся достигнуть в результате этой терапии [7]. Долгое время рекомендовались и широко использовались в качестве целевых уровни общего ХС <5 ммоль/л, ХС ЛНП <3 ммоль/л у лиц с повышенным риском ИБС и ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛНП <2,5 у больных с клиническими проявлениями ИБС [8]. Позже в Европейских рекомендациях и в Рекомендациях ВНОК появилось указание, что для больных с манифестной ИБС и другими БСК, обусловленными атеросклерозом, а также для больных сахарным диабетом (СД) целесообразно стремиться к целевым уровням для общего ХС <4,0 ммоль/л, ХС ЛНП <2,0 ммоль/л [5,6]. Американские исследователи пошли ещё дальше и рекомендовали стараться достигнуть целевого уровня ХС ЛНП ≤1,8 ммоль/л у пациентов с документированной ИБС и наличием хотя бы одного фактора высокого риска осложнений БСК (например, острый коронарный синдром, курение, метаболический синдром) [9, 10].

По данным ряда крупных научных исследований со статинами, показано, что максимальные дозы (например, для симвастатина и аторвастатина 80 мг/сут) приводят к более выраженному снижению частоты осложнений БСК, связанных с атеросклерозом, чем минимальные терапевтические дозы (для симвастатина – 20 мг/сут, аторвастатина – 10 мг/сут) [11]. Однако побочные нежелательные явления более выражены при максимальных дозах, а общая смертность в группах на минимальной и максимальной дозе не различалась [11].

Эти данные отнюдь не отрицают целесообразности достижения рекомендуемых целевых значений уровня общего ХС и ХС ЛНП, однако нельзя закрывать глаза и на тот факт, что в практическом здравоохранении «желаемое» достижение целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП далеко от «действительного». Так, в ретроспективном исследовании REALITY-PHARMO по эффективности терапии статинами в обычной практике у 1 899 пациентов с гиперлипидемиями (85% имели уровень общего ХС >6 ммоль/л) и очень высоким риском осложнений атеросклеротических БСК было показано, что за первый год лечения целевого уровня общего ХС <5 ммоль/л достигли только 30,2% [12]. В ещё большем международном исследовании REALITY (10 европейских стран; 58 223 пациентов с высоким риском или манифестированной КБС) также ретроспективно анализировалось качество лечения статинами в рутинной клинической практике. Показано, что только 40,5% пациентов достигли в результате лечения статинами целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП [13, 14]. Ещё хуже ситуация с эффективностью лечения гипер-

липидемий статинами в России. По данным Московского Исследования по Статинам, очень низка частота достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП при лечении статинами лиц с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ИБС. Так, у больных ИБС, перенесших операции аортокоронарного шунтирования или транслюминальной ангиопластики, частота достижения уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л составила только 9,4%, у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), – 8,6%, у больных СД 2-го типа – 5,7% [15,16].

В большинстве стран Европы за 5 лет (2000-2004 годы) частота использования статинов для лечения атерогенной гиперлипидемии не увеличивалась и составила около 60% от всех нуждающихся в этой терапии [13, 14]. Таким же было положение и с достижением целевых уровней ХС и ХС ЛНП. При этом на терапии начальными дозами статинов находилась большая часть пациентов, составлявшая большинство достигших «около целевых» уровней ХС и ХС ЛНП [13, 14]. Таким образом, «удельный вес» снижения уровней общего ХС и ХС ЛНП в расчёте на единицу дозы каждого статина оказался значительно больше в случаях использования минимальной терапевтической дозы, чем таковой при удвоении дозы. Удвоение дозы статина приводит к добавочному снижению указанных показателей примерно на 6%. При решении вопроса о дозе статина надо иметь в виду также результаты мета-анализа Low et al. [17], продемонстрировавшего, что снижение уровня общего ХС сыворотки крови на 1% независимо от метода воздействия приводит к снижению риска ИБС на 2-5%.

Что касается доказательств связи достижения реальных клинических эффектов при применении статинов, в частности симвастатина, в широко известных научных программах, доказавших их клиническую эффективность, то надо учитывать следующие данные. В исследовании 4S [2] доза оригинального препарата симвастатина составляла 20-40 мг/сутки при среднем снижении ХС ЛНП на 35%, снижении триглицеридов (ТГ) на 10% при повышении ХС ЛВП на 8%. В исследовании HPS [1] доза оригинального симвастатина составляла 40 мг/сут, среднее снижение уровня ХС ЛНП – на 29%, снижение ТГ на 14% при повышении ХС ЛВП на 3%.

Настоящая статья посвящена анализу результатов доступных исследований препарата симвастатин компании Гедеон Рихтер (Венгрия), торговое название Симвастол®. Эти исследования проводились в России как в формате ограниченных научных клинико-фармакологических исследований, так и в формате использования данного препарата симвастатина для коррекции гиперхолестеринемии врачами в поликлинической практике.

Результаты клинико-фармакологических научных исследований препарата Симвастол®

В Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (Москва) было проведено два клинических исследования с препаратом симвастатина производства компании «Гедеон Рихтер» [18, 19]. В оба исследования были включены мужчины и женщины 36-75 лет с гиперхолестеринемией, которым была показана липидснижающая терапия в связи с наличием одного или нескольких факторов риска осложнений атеросклеротических БСК. Среди последних избыточная масса тела, артериальная гипертензия, манифестированная хроническая ИБС, отягощённая по БСК наследственность, проявления атеросклеротических повреждений периферических артерий, курение. Все пациенты до исследования находились под наблюдением кардиологов и получали рекомендации по гиполипидемической диете, ни один из них в последние 6 недель перед исследованием не получал гиполипидемических препаратов. В обоих исследованиях использовались критерии исключения, которые обычны для всех клинических исследований статинов: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт в течение последних 6 месяцев до начала исследования; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; тяжёлые нарушения ритма и проводимости; выраженные нарушения периферического кровообращения; известная повышенная чувствительность к ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы; отсутствие эффективной контрацепции у женщин детородного возраста; наличие серьёзных сопутствующих заболеваний, в том числе известных поражений печени и почек; повышенная активность в сыворотке крови печёночных ферментов АЛТ и АСТ >2 раз превышающая верхние пределы лабораторной нормы (ВПЛН), уровень креатинина >2,0 мг/дл; повышенная активность мышечного фермента КФК >5 раз выше ВПЛН; содержание в сыворотке крови ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л; вторичный характер гиперлипидемии при гипотиреозе, нефротическом синдроме и др.; ожирение при индексе массы тела ≥ 32 кг/м²; СД 1-го типа или некомпенсированный СД 2-го типа; сопутствующая иммуносупрессивная терапия, приём эритромицина, дигоксина; заболевания скелетных мышц; вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине и ранее установленного диетического режима; отсутствие возможности оставаться на стандартной терапии основного заболевания, не изменяя ее в течение всего исследования. Биохимические параметры в обоих исследованиях определялись в Лаборатории дислипидемий Отдела метаболических нарушений ГНИЦ Профилактической Медицины (Москва). Контроль качества биохимических исследований проводили

в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) клинических лабораторных исследований (руководитель — д.б.н., профессор Малахов В.Н.).

В первое исследование [18, 19] были включены 22 пациента с ХС ЛНП $\geq 3,4$ ммоль/л. Начальную дозу изучаемого препарата симвастатина (10 мг/сут) пациенты принимали 4 недели, после чего проводилось увеличение дозы до 20 мг/сут для пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л, и лечение продолжалось ещё 4 недели. Через первые 4 недели приёма изучаемого препарата сывороточный уровень общего ХС снизился на 21,4% (исходно $6,8 \pm 0,95$ ммоль/л), через 8 недель — на 22,7% от исходных значений. Уровень ХС ЛНП за 4 недели приёма симвастатина в дозе 10 мг/сут снизился на 24,1%, а через 8 недель в средней дозе 14,2 мг/сут — на 27,3%. Иными словами, повышение дозы симвастатина в среднем на 4,2 мг привело к добавочному снижению ХС ЛНП на 3,2%, что близко к «правилу шести процентов» при удвоении дозы статинов. Уровень ТГ (исходно $1,7 \pm 0,75$ ммоль/л) и уровень ХС ЛВП (исходно $1,2 \pm 0,26$ ммоль/л) для всей группы достоверно не изменились. Однако при выделении подгруппы пациентов с исходно повышенными ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л оказалось, что к концу исследования их уровень снизился на 32,1% ($p=0,007$). В результате 8-недельного лечения исследуемым препаратом в дозе 10-20 мг/сут целевые уровни общего ХС (<5 ммоль/л) и ХС ЛНП (<3 ммоль/л) отмечены у 8 пациентов.

Второе исследование (данные диссертации Кутишенко Н.П. на соискание степени д.м.н., результаты не опубликованы) включало 40 пациентов, схожих по клиническим параметрам с таковыми в первом исследовании и с уровнем ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: одни получали препарат Симвастол® («Гедеон Рихтер»), другие — оригинальный препарат симвастатина Зокор® (MSD). Исходно группы не различались ни по антропометрическим, ни по клиническим параметрам. Не различались они также по исходным средним уровням липидов: ХС ($6,6 \pm 0,7$ и $6,8 \pm 0,8$), ХС ЛНП ($4,6 \pm 0,6$ и $5,0 \pm 0,7$), ТГ ($1,5 \pm 0,6$ и $1,3 \pm 0,5$), ХС ЛВП ($1,25 \pm 0,9$ и $1,34 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно). Начальная доза обоих препаратов составляла 20 мг/сут. Контроль эффективности терапии и титрование дозы симвастатина проводились через 6 и 12 недель. Если целевой уровень ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л не был достигнут, доза симвастатина увеличивалась через 6 недель лечения до 40 мг/сут, а через 12 недель — до 80 мг/сут. Если целевой уровень ХС ЛНП был достигнут, доза препарата не изменялась. Общая продолжительность исследования составила 18 недель. В результате курса проведенной терапии двумя различными препаратами сим-

вастатина достоверно и в сходной степени снизились уровни как общего ХС, так и ХС ЛНП. В группах пациентов, получавших воспроизведенный или оригинальный симвастатин, через 6 недель (доза 20 мг/сут) уровень общего ХС снизился на 25,7% и 19,1%, а в конце исследования (дозы 20-40-80 мг/сут) на 27,3% и 26,5%, соответственно. Это можно оценить как абсолютно однозначный холестерин-снижающий эффект этих препаратов симвастатина. Уровень ХС ЛНП в группе пациентов, принимавших воспроизведенный препарат симвастатина, снизился на 36,9%, а в группе, принимавшей оригинальный препарат, на 42,0%. Уровень ТГ достоверно не изменился в обеих группах, что, очевидно, связано с относительно низкими исходными уровнями ТГ сыворотки крови у включённых в исследование пациентов. Таким образом, гиполипидемические эффекты двух препаратов симвастатина достоверно не различались.

Уровень ХС ЛВП не отличался достоверно от исходного значения ни через 6, ни через 12 недель приема препаратов симвастатина в обеих группах. Разница между группами с повышением уровня ХС ЛВП на 7,5% в финальной точке (через 18 недель исследования) была выявлена только в группе пациентов, принимавших оригинальный препарат была выявлена на финальной точке исследования. Возможно, данное обстоятельство связано с тем, что в группе пациентов, принимавших оригинальный симвастатин, было больше случаев недостижения целевого уровня ХС ЛНП и перевода больных по этой причине на максимальную дозу 80 мг/сут (12 из 20 пациентов), чем в группе, принимавшей воспроизведенный препарат симвастатина (9 из 20 пациентов). Конечно, при такой малой численности групп анализ частотных показателей, особенно сравнительный, представляется некорректным, поскольку вероятность ошибки очень велика. Однако факт повышения ХС ЛВП, довольно умеренно выраженный и не постоянно наблюдающийся разными авторами для разных статинов, иногда связывают с применением более высоких их доз. Этому представлению соответствует находка нашего первого исследования [18, 19] с разбивкой участвовавших в исследовании пациентов на подгруппы. Одна из подгрупп все 8 недель терапии оставалась на дозе симвастатина 10 мг/сут, а другая в связи с недостижением целевого уровня ХС ЛНП на последние 4 недели была переведена на удвоенную дозу (20 мг/сут). При всей малой численности случаев оказалось, что только на дозе 20 мг/сут уровень ХС ЛВП имел тенденцию к повышению с $1,0 \pm 0,34$ до $1,1 \pm 0,21$ ($p=0,083$).

В обоих приведенных исследованиях значения относительных липидных индексов атерогенности спектра липопротеинов плазмы крови достоверно и прогрессивно снижались от исходных величин к достиг-

нутым на следующих визитах по мере продолжения лечения статинами. Так к концу второго сравнительного исследования было обнаружено достоверное и не различающееся между группами снижение индекса ХС-ХС ЛВП/ХС ЛВП в группе воспроизведенного симвастатина на 25,5% ($p<0,001$), в группе оригинального препарата – на 28,6% ($p<0,001$).

Венгерскими исследователями (результаты не опубликованы) был изучен эффект воспроизведенного препарата симвастатина (Zepfan – торговое название симвастатина «Гедеон Рихтер», зарегистрированное в Европейском союзе) при 2-месячном применении для коррекции гиперхолестеринемии или комбинированной гиперлипидемии в дозах, необходимых для достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП. Было обнаружено, что это привело к снижению уровня общего ХС на 30%, ХС ЛНП на 42,1%, ТГ – на 31,2% при достоверном повышении уровня ХС ЛВП на 14,6% ($p<0,001$). Желательным был бы анализ большего числа наблюдений с целью выяснения связи доз различных препаратов симвастатина с их влиянием на уровень ХС ЛВП.

Влияния на уровень АД вышеприведенные краткосрочные исследования препаратов симвастатина не обнаружили. Что касается других возможных плеiotропных антиатерогенных эффектов, исследования состава фосфолипидов (ФЛ) ЛВП как факторов, во многом определяющих антиатерогенную функцию частиц ЛВП по обеспечению скорости обратного транспорта ХС, выявили интересную динамику при 8-недельном лечении данным препаратом. В первую очередь, это достоверное увеличение процентной доли фосфатидилхолина (лецитина), играющего ведущую роль в обеспечении этой основной функции ЛВП. Существенно, что при этом достоверно снизилась доля лизофосфатидилхолина (лизолецитина), который является продуктом реакции с участием липопротеид-связанной фосфолипазы A_2 – одного из мощных факторов воспаления и превращения атеросклеротической бляшки в нестабильную форму. На основании этих данных можно полагать, что воспроизведенный препарат симвастатина, очевидно, как и оригинальный препарат [20], обладает положительным плеiotропным эффектом в отношении судьбы атеросклеротической бляшки.

Оценка частоты побочных нежелательных явлений (НЯ) в малых по количеству группам и коротком времени лечения в %, строго говоря, некорректна. Поэтому приводим лишь их характер и число случаев на 42 человека, включённых в группы пациентов, принимавших изучаемый препарат симвастатина в двух исследованиях, которые были проведены в ГНИЦ Профилактической медицины. Выбыло из исследований по причинам возникновения НЯ, связанных с приёмом исследуемого препарата, 3 пациента. НЯ имели сле-

дующий характер: аллергическая кожная реакция ($n=1$), осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта ($n=1$) и бессонница и судороги в икроножных мышцах ($n=1$). В группе пациентов, принимавших оригинальный симvastатин, из 20 человек выбыл 1 в связи с НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, среди пациентов, принимавших симvastатин, отмечено появление дискомфорта и боли в эпигастральной области, потребовавшее снижения дозы с 20 мг/сут до 10 мг/сут, после чего НЯ исчезло. В 8 случаях наблюдались слабо выраженные НЯ в виде дискомфорта в области живота, слабости в ногах, запоров и потливости, которые исчезли без специальных вмешательств. В обоих исследованиях средние арифметические значения активности печёночных ферментов (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови в отдельных точках исследования несколько превышали их исходные значения, но были в границах ВПЛН. Также не было обнаружено ни одного случая его повышения или увеличения активности мышечного фермента КФК, более чем в 2 раза превышающего ВПЛН. Зарегистрированные для данного препарата симvastатина НЯ в основном характерны и для других его препаратов.

Поскольку гиперхолестеринемия и артериальная гипертония (АГ) входят в тройку самых мощных факторов риска ИБС и других БСК, обусловленных атеросклерозом, представляется целесообразным исследование эффектов совместного использования антигипертензивных и холестерин-снижающих препаратов. С этой целью было проведено российское многоцентровое (Москва, Челябинск, Тюмень, Пущино) исследование «Эластика». Целью исследования было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии иАПФ лизиноприлом (Диротон®) и симvastатином (Симвастол®) по сравнению с группой, принимавшей только лизиноприл. В исследование продолжительностью 6 месяцев включены 130 мужчин и женщин в возрасте 40-80 лет с АГ 1-3 степени и умеренной гиперлипидемией ($5,0 \leq \text{общий ХС} \leq 6,5$ ммоль/л). Доза лизиноприла титровалась от 20 до 40 мг/сут, а симvastатин применялся в фиксированной дозе 20 мг/сут. В группе пациентов, принимавших комбинацию лизиноприла с симvastатином, полностью проявилось холестерин-снижающее действие симvastатина: для общего ХС оно составило 26,6%, для ХС ЛНП — 34,3%. Процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, составил 37,7%. Было показано положительное влияние данной комбинации на показатели поток-зависимой дилатации (увеличение на 16,1%) и жесткости сосудистой стенки (снижение скорости пульсовой волны на 3,6%), достоверно не отличающееся от полученных значений в группе принимавших только лизиноприл. Комбинация лизиноприла с симvastатином привела не только к повышению активности ферментов анти-

оксидантной системы: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (СОД и ГПО), — как это было у пациентов, принимавших лизиноприл, но и к снижению малонового диальдегида (МДА) в ЛНП, отражающего содержание продуктов окисления. Индекс окислительной устойчивости ЛНП возрос на 22,7% [21,22]. Эти результаты свидетельствуют, что комбинация препаратов симvastатина и лизиноприла оказывала более широкий спектр действия как на систему окисления так и антиоксидантной защиты.

Описанные эффекты, очевидно, обусловлены проявлениями у симvastатина ряда плеiotропных эффектов в отношении коррекции факторов развития и маркёров риска атеросклероза, в частности влияния на функциональное состояние эндотелия и показатели окисленности ЛНП, что повышает их атерогенность. Это является причиной выраженного улучшения показателей поток-зависимой вазодилатации и жёсткости сосудистой стенки. Важными в практическом и научном плане фактами снижения маркёров, определяющих темпы развития атеросклероза, являются данные об антиоксидантном и, соответственно, противовоспалительном действии симvastатина в комбинации с ингибитором АПФ.

С данными этих исследований сопоставимы результаты меньшего по численности пациентов ($n=20$) исследования, проведенного в Хабаровске [23]. Показано, что применение комбинации препаратов лизиноприла (5-10 мг/сут) и симvastатина (10-20 мг/сут) производства компании «Гедеон Рихтер» в течение 12 месяцев привело к адекватному снижению повышенных значений АД и ХС. Кроме того, по данным неинвазивной артериографии отмечено снижение значения маркёра повышенной ригидности артериальной стенки, что в свою очередь является маркёром субклинического атеросклероза [24].

Результаты использования симvastатина в поликлинической практике

Приведенные выше клинические исследования указанного препарата симvastатина, как и большинство исследований других воспроизведённых препаратов симvastатина, проведены на ограниченном количестве пациентов (чаще всего 20-40 человек в группе). Даже если это рандомизированные и сравнительные исследования, это не даёт возможности надлежащим образом изучить частотные показатели, например частоты НЯ. А снабжение пациентов исследуемыми препаратами бесплатно создаёт определённую искусственность условий исследования, завышая по сравнению с реальными условиями приверженность пациентов приёму статинов.

Для того чтобы избежать этих ограничений, проводились исследования эффективности в плане сни-

жения уровней ХС и безопасности препарата симвастатина компании "Гедеон Рихтер" при его применении в обычных условиях городской поликлиники. Так, в 2006 году были опубликованы результаты исследования, проведенного в Городской поликлинике №11 г. Москвы [24] на 136 пациентах в возрасте 40-50 лет. Пациенты имели уровень общего ХС в сыворотке крови 5,6-9,0 ммоль/л (гиперхолестеринемия (n=115) или комбинированная гиперлипидемия (n=21)) и высокий риск осложнений атеросклеротических БСК. Всем пациентам рекомендовалась гиполипидемическая диета. Пациентам основной группы назначался исследуемый препарат симвастатина в дозах 10 или 20 мг/сут в зависимости от исходного уровня ХС. Пациенты контрольной группы (n=20) получали только рекомендации по диете и оздоровлению образа жизни. Исследование продолжалось 6 месяцев. В группе пациентов, принимавших симвастатин в дозе 10 мг/сут (n=95, исходный ХС 5,6-7,8 ммоль/л), уровень общего ХС снизился на 25%. В группе пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут (n=41, исходный ХС 7,8-9,0 ммоль/л), уровень общего ХС снизился на 41%. В целом по всей группе снизился уровень общего ХС на 33%, ХС ЛНП — на 21%, достоверно повысился уровень ХС ЛВП на 9%. Снижение уровня ТГ на 15% произошло только в группе с комбинацией гиперхолестеринемии с гипертриглицеридемией. Только 1 пациент выбыл из исследования (0,8%) в связи с аллергической реакцией, связанной с приёмом симвастатина. У остальных 135 пациентов не было выявлено НЯ, в том числе повышения активности в сыворотке крови АЛТ, АСТ, КФК выше ВПЛН. Лечение переносилось хорошо, и авторы высказывают своё мнение о целесообразности применения данного препарата симвастатина в поликлинических условиях.

В 2008 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования холестерин-снижающей способности и безопасности симвастатина компании "Гедеон Рихтер" [25,26] при его применении в обычных условиях городской поликлиники. В исследование были включены 1 964 пациента в возрасте 18-75 лет с гиперхолестеринемией (общий ХС $\geq$ 5 ммоль/л) и высоким риском БСК, обусловленных атеросклерозом. В исследовании принимали участие 122 врача (участковые терапевты и кардиологи из Москвы, Московской области и ещё 9 городов Российской Федерации). Пациенты находились под наблюдением врача в связи с гиперхолестеринемией и высоким риском осложнений БСК. Они получали рекомендации по холестерин-снижающей диете, не принимали ранее липид-снижающих препаратов или прекратили их прием не менее чем за 6 недель до включения в исследование. Критериями исключения были типичные для всех исследований липид-снижающих препаратов. Общая

продолжительность программы составила 10 недель. Рекомендуемая пациентам начальная доза изучаемого препарата симвастатина составила 20 мг/сут. На повторном визите через 5 недель проводился контроль эффективности лечения и при недостижении целевого значения уровня ХС $<$ 5 ммоль/л дозу препарата предлагалось увеличить до 40 мг/сут. Исходный уровень общего ХС в сыворотке крови составил $6,6 \pm 1,07$ ммоль/л. Через 5 недель приёма изучаемого препарата в дозе 20 мг/сутки уровень общего ХС снизился на 18,7%. Ещё через 5 недель — на заключительном визите — средняя доза симвастатина составила $26,7 \pm 11,4$ мг/сутки, а снижение общего ХС сыворотки крови достигло 24,9% по сравнению с исходным значением. Целевого уровня ХС $<$ 5 ммоль/л достигла почти половина включённых в исследование пациентов (49,5%) [25,26].

В течение 10 недель лечения симвастатином в дозах 20-40 мг/сутки НЯ наблюдались в 34 случаях из 1 964 пациентов (1,73%). Выбыли из исследования 9 человек (0,46%) из-за НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата: по 2 пациента в связи с повышением активности АЛТ и АСТ выше, чем 2 ВПЛН; 2 пациента из-за болей в икроножных мышцах при дозе симвастатина 20 мг/сутки, 1 пациент из-за слабости в икроножных мышцах при дозе 40 мг/сутки (при этом активность КФК не была повышена); 2 пациента из-за тошноты; 1 пациент по причине дискомфорта в правом подреберье и 1 пациент из-за дискомфорта в области эпигастрия. У 13 человек возникшие НЯ были умеренно выражены и прошли после снижения дозы симвастатина в 2 раза (0,66%). К ним относились НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (тяжесть в подреберье и эпигастрии, тошнота, запоры) и слабость в икроножных мышцах без повышения КФК. У 12 пациентов НЯ были незначительно выражены и прошли сами без каких-либо вмешательств. При небольшом повышении среднего значения активности в сыворотке крови ферментов печени индивидуальное увеличение активности АЛТ более чем в 3 раза выше ВПЛН было обнаружено лишь у 0,1% пациентов на визите 3 и у 0,37% на визите 4, а увеличение активности АСТ более чем в 3 раза ВПЛН было обнаружено лишь у 0,3% на визите 3 и у 0,56% на визите 4. Ни одного случая повышения активности КФК в сыворотке крови выше 3 ВПЛН обнаружено не было [25,26].

Таким образом, многоцентровое исследование с участием 1 964 поликлинических больных [25,26], проведенное врачами практического здравоохранения, показало высокую холестерин-снижающую активность симвастатина компании "Гедеон Рихтер". Низкая частота и преимущественно мягкая выраженность нежелательных явлений при применении изучаемого препарата симвастатина свидетельствуют о его хорошей переносимости.

Заключение

Таким образом, результаты исследований Симвастола показали его эффективность по коррекции гиперлипидемий и по проявлениям антиатерогенных плейотропных влияний, а также хорошие параметры

безопасности. Выявлена возможность и целесообразность его использования в условиях практического здравоохранения у больных с высоким риском осложнений БСК, связанных с атеросклерозом, в комплексе мероприятий по их первичной и вторичной профилактике.

Литература

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934): 1383-1389.
3. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344(8923): 633-638.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2897.
5. Prevention of cardiovascular disease. in ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of ESC GUIDELINES-2007. Philadelphia, PA: Lippicott Williams&Wilkins; 2007. P. 1-14.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (III пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (Приложение 3): 1-25.
7. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-1504.
8. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17):1601-1610.
9. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
10. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with coronary and other atherosclerotic Vascular Disease:2006 Update. *Circulation* 2006;113(19):2363-2372.
11. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
12. Goettsch W.G., Yin D.D., Alemao E. et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolaemia: the REALITY-PHARMO study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7): 1025-33.
13. Van Ganse E., Laforest L., Alemao E. et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1389-1399.
14. Van Ganse E., Souchet T., Laforest L. et al. Ineffectiveness of lipid-lowering therapy in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(4): 456-463.
15. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 5(6):324-328.
16. Сусеков А.В., Горнякова Н.Б., Зубарева М.Ю. и др. Двойное ингибирование холестерина — новый подход к эффективному контролю гиперлипидемии и атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6):98-110.
17. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308(6925):367-72.
18. Перова Н.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Клиническое исследование влияния на гиперлипидемию, фосфолипидный состав липопротеидов высокой плотности и параметры безопасности генерика симвастатина — Симвастола. Атмосфера. Кардиология 2004; специальный выпуск: 2-7.
19. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П., Семёнова Ю.Э., Козырева М.П., Озерова И.Н. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина — Симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14(3):1-4.
20. Озерова И.Н., Парамонова И.В., Олферьев А.М. и др. Влияние симвастатина на фосфолипидный состав ЛВП у лиц с гиперхолестеринемией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2001; 132(8): 178-180.
21. Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д. и др. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином — результаты исследования «ЭЛАСТИКА». Российский кардиологический журнал 2009;1:42-48.
22. Плисюк А.Г., Кулев Б.Д., Азизова О.А. и др. Влияние комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином на эластические свойства крупных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и умеренной гиперлипидемией. Фарматека 2009; 4: 73-78.
23. Исакова В.Н., Гарбузова А.Г., Клинова Е.В., Бандурко Е.В. Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;3:14-18.
24. Cernes R., Zimlichman R., Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension? *Metabolic syndrome and diabetes. Adv Cardiol* 2008;45:65-81.
25. Растороцкая В.В., Багишаева М.И., Сурганов В.А. Оценка эффективности применения Симвастола на основании анализа снижения общего холестерина и изменений липидного спектра в условиях поликлиники. Атмосфера. Кардиология 2006;1: 39-40.
26. Перова Н.В. Поликлиническое исследование холестерин-снижающей способности и безопасности симвастатина. Лечащий врач 2008;6:88-8929.

Поступила 20.07.2010
Принята в печать 20.08.2010