

Силуянов В. В.

Гомельский государственный медицинский университет

Филиал № 2 Гомельской городской центральной поликлиники

Исследование эффективности, безопасности и переносимости аторвастатина отечественного производства («Липромак-ЛФ») у пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях

Ведущее место в мире в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основной причиной развития данной патологии является атеросклероз коронарных артерий. Риск развития атеросклероза существенно увеличивается при наличии различных факторов риска, к числу которых относятся немодифицируемые (мужской пол, пожилой и старческий возраст, наследственность, расовые и этнические особенности) и модифицируемые (курение, сахарный диабет, избыточный вес, дислипидемия). Нарушение липидного обмена, имеющее исключительно большое значение, выражается в увеличении содержания общего холестерина (ОХ), увеличении холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), высоком уровне триглицеридов (ТГ) и снижении холестерина высокой плотности (ЛПВП).

Во многих проведенных крупномасштабных исследованиях показано, что концентрация в плазме крови ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ коррелирует с уровнем смертности от ИБС. При гиперхолестеринемии риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 1,6 раза, а при сочетании дислипидемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями может увеличиваться в 6 раз [1]. Существует прямая зависимость между повышенным уровнем ОХ и ЛПНП в сыворотке крови и смертностью от ИБС.

В то же время показано, что при значительном (на 25-35%) снижении уровня ЛПНП происходит снижение риска смерти, причем этот эффект не зависит от исходного уровня ОХ и ЛПНП [2, 3]. Доказано, что снижение уровня ОХ в крови

на 10% уменьшает смертность от ИБС на 38% [3]. Снижение концентрации ЛПНП на 30% приводит к уменьшению риска инфаркта миокарда на 33%, мозгового инсульта - на 29%, сердечно-сосудистой смерти - на 28%, общей смертности - на 22%, объема атеромы - на 3% [4]. Снижение уровня ЛПНП в крови на 1 ммоль/л предотвращает развитие основных коронарных событий у каждого пятого пациента, а при большем снижении (например, на 2 ммоль/л) - у каждого второго [5].

В настоящее время лидирующее место в коррекции дислипидемии и лечении атеросклероза и его осложнений занимают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы - статины. В лечении и профилактике атеросклероза статины являются препаратами первого выбора, поскольку они эффективно снижают содержание ЛПНП, атерогенные ТГ и повышают ЛПВП, имеют большую доказательную базу клинической пользы, снижая риск развития атеросклеротических заболеваний и их осложнений, замедляют формирование атеросклеротической бляшки и положительно влияют на несердечную патологию.

Одним из наиболее распространенных и изученных препаратов из группы статинов является аторвастатин. Это полностью синтетический статин - дериват пироллгептановой кислоты. Первое сообщение об успешном клиническом применении аторвастатина появилось в научной литературе в 1995 г. [6]. В течение последующих 15 лет этот статин 3-го поколения был хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях с «суррогатными» и «твердыми» конечными

точками. Эффективность аторвастатина по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения доказана во многих клинических исследованиях: ASAR, MIRACL, ASSET WATCH, GREASE и это позволяет рекомендовать его широкое применение как у больных ИБС, так и у лиц с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий и дислипидемией, таких как артериальная гипертензия (исследование ASCOT-LLA) и сахарный диабет 2-го типа (CARDS) [7].

Гиполипидемическая активность аторвастатина также изучалась во многих сравнительных исследованиях, наиболее известное из которых - CURVES (Comparative dose efficacy study of atorvastatin, versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterinemia) - было проведено в США в середине 1990-х годов [8]. В данном исследовании при применении аторвастатина в суточной дозе 10-40 мг было достигнуто дозозависимое снижение уровня ЛПНП на 38-51%.

Гипохолестеринемический эффект аторвастатина проявляется достаточно быстро - в течение первых двух недель приема (на 80% от максимально возможного) и возрастает по мере увеличения дозы препарата [8]. Уже первоначальная доза аторвастатина (10 мг) позволяет достигнуть значимого для улучшения клинического течения ИБС снижения (не менее чем на 30%) уровня ЛПНП [9]. Начальная доза аторвастатина 10 мг эквивалентна 20 мг симвастатина, 40 мг правастатина и ловастатина и 80 мг флувастатина, что указывает на предпочтительно использование аторвастатина для лечения атерогенных дислипидемии в клинической практике [10].

Таблица 1 Динамика показателей липидного спектра у больных ИБС в процессе лечения препаратом «Липромак-ЛФ» в суточной дозе 20 мг (n = 35)			
Показатель, ммоль/л	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ОХ	6,1 ± 0,20	4,6 ± 0,28 *	4,45 ± 0,25 *
ЛПНП	4,27 ± 0,26	2,70 ± 0,26 *	2,67 ± 0,28 *
ЛПОНП	0,75 ± 0,03	0,62 ± 0,03 *	0,58 ± 0,03 *
ЛПВП	1,08 ± 0,06	1,18 ± 0,08 *	1,2 ± 0,04 *
ТГ	1,66 ± 0,05	1,38 ± 0,05 *	1,28 ± 0,25 *
ИА	4,64 ± 0,04	2,89 ± 0,05 *	2,42 ± 0,07 *

* p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

Высокая гиполипидемическая активность аторвастатина приводит к тому, что при его назначении в кратчайшие сроки (через 92 дня) у большинства больных ИБС (89%) достигаются целевые уровни (менее 2,5 ммоль/л) ЛПНП по сравнению с другими статинами (через 176 дней у 80% больных на фоне приема симвастатина, через 342 дня - у 50% на фоне приема правастатина и через 329 дней - у 61% на фоне приема флувастатина) [11].

Аторвастатин более интенсивно снижает уровень ТГ по сравнению с другими статинами: при приеме 40 мг уровень ТГ снижается на 32%, в то время как симвастатин снижает этот показатель на 15%, правастатин - на 10%, ловастатин - на 2%, флувастатин - на 13% [8]. При наличии гипертриглицеридемии уровень ТГ снижается в большей степени (от 30% в дозе 5 мг до 46% в дозе 80 мг/сут) [12]. Лечение аторвастатином приводит к повышению уровня ЛПВП на 12-15% при приеме доз от 2,5 до 20 мг [13], причем у лиц с низкой концентрацией ЛПНП происходит более интенсивное его повышение [14].

В реальной клинической практике ограничение применения статинов часто

связано с высокой стоимостью оригинальных препаратов. Частичное решение проблемы заключается в использовании качественных дженериков - воспроизведенных копий оригинальных препаратов, стоимость которых значительно ниже оригинала. Одним из дженериков аторвастатина в настоящее время является первый отечественный препарат «Липромак-ЛФ» (производство ООО «Лекфарм», г. Логойск, Республика Беларусь).

Проведение кратковременных клинических исследований с использованием статинов-дженериков способствует более широкому внедрению этих лекарственных препаратов в клиническую практику, поскольку позволяет оценить их реальную эффективность, переносимость и безопасность.

Цель данного исследования - изучение метаболической и клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата «Липромак-ЛФ» у больных ИБС в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование без изменения дозы препарата, в которое были включены 35 пациентов с документированной ИБС. Среди них было 16 мужчин и 19 женщин,

средний возраст составил 52,6 ± 12,6 лет. 20 человек (57%) перенесли инфаркт миокарда различной давности. У 26 пациентов (70%) была артериальная гипертензия (АГ) 2-3-й степени с длительностью заболевания 10,2 ± 7,6 лет. У 6 больных (17%) имела место мерцательная аритмия (постоянная форма - в 2 случаях, пароксизмальная - в 4). Два человека (5,7%) перенесли операцию аортокоронарного шунтирования, 1 больной (2,8%) имел в анамнезе ишемический инсульт, 12 пациентов (34,2%) страдали сахарным диабетом 2-го типа, 26 больных (74,2%) имели ожирение 1-2-й степени.

Критерии исключения из исследования:

- лечение в течение менее чем 1 мес. любыми гиполипидемическими препаратами;
- аллергические реакции на прием статинов;
- перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес.;
- выраженное нарушение функции почек (уровень креатинина более 0,130 ммоль/л);
- наличие гиперферментемии любой этиологии (уровень аланинаминотрансаминазы (АЛТ) и аспаратаминотрансаминазы (АСТ) в 2 раза выше по сравнению с нормой);
- повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) в 2 раза по сравнению с нормой;
- повышение уровня ТГ выше 4,6 ммоль/л;
- перенесенные оперативные вмешательства в последние 3 мес.

По поводу основного заболевания пациенты получали следующие препараты: ингибиторы АПФ- 30 человек (85,7%), бета-блокаторы - 22 пациента (62,8%), антагонисты кальция - 8 больных (22,8%), ва-зоактивные диуретики -16 человек (45,7%), антиагреганты - 34 пациента (97,1%).

В период исследования в дополнение к получаемой по поводу основного заболевания терапии назначался «Липромак-ЛФ» в суточной дозе 20 мг. Оценку гиполипидемического эффекта препарата, а также динамику других биохимических показателей (билирубин, мочевая кислота, АСТ АЛТ КФК, креатинин) оценивали исходно, через 1 и 3 мес.

Для исследования показателей липидного спектра кровь брали утром на-

Таблица 2 Динамика биохимических показателей крови у пациентов с ИБС в процессе лечения препаратом «Липромак-ЛФ»			
Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
АСТ, ед/л	17,8 ± 8,0	17,4 ± 8,2	20,4 ± 12,4
АЛТ, ед/л	15,7 ± 8,4	16,8 ± 5,9	18,4 ± 6,0
КФК, ед/л	141,3 ± 42,4	173,9 ± 53,3	167,4 ± 48,2
Билирубин, мкмоль/л	12,8 ± 4,8	14,4 ± 2,8	12,2 ± 4,8
Креатинин, моль/л	0,084 ± 0,001	0,092 ± 0,005	0,098 ± 0,009
Мочевина, ммоль /л	6,8 ± 0,7	7,0 ± 0,6	7,1 ± 0,8
Мочевая кислота, ммоль/л	0,35 ± 0,07	0,38 ± 0,04	0,36 ± 0,08

Опыт клинического использования фармацевтических препаратов

Жалобы	Число пациентов (%)
Головные боли	2 (5,7%)
Бессонница	1 (2,8%)
Боли в правом подреберье	1 (2,8%)
Боли в икроножных мышцах	1 (2,8%)
Общая слабость	1 (2,8%)
Диспептические расстройства	1 (2,8%)

тощак из локтевой вены. Уровень ОХ, ТС ЛПНП определяли на аппарате SOLAR наборами реактивов отечественного производства. Содержание ЛПНП вычисляли по формуле W. Friedwald (1972): ЛПНП = ОХ - (ЛПНП + ТГ/2,2), Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: ЛПОНП = ТГ/2,2. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле А.М. Климова: $IA = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$.

Целевыми уровнями липидов в ммоль/л считались следующие значения: ОХ <4,5; ЛПНП <2,5; ЛПОНП <0,65; ТГ <1,5; ЛПВП >1,15.

При статистической обработке полученных данных использовались методы вариационной статистики и определялись следующие статистические показатели: М - максимальное значение, м - минимальное значение признака, σ - среднее отклонение признака. Результаты представлены в виде $M \pm m$. По результатам вычислений всех показателей рассчитывали t-критерий Стьюдента для определения статистических достоверных различий параметров в группах сравнения. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В данной работе у исследуемых пациентов отмечался достаточно высокий уровень ОХ и ЛПНП (более 6 и 4 ммоль/л соответственно), что могло повлиять на выраженность гипоплипидемического эффекта. Динамика показателей липидного спектра на фоне лечения препаратом «Липромак-ЛФ» приведена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что прием препарата «Липромак-ЛФ» в суточной дозе 20 мг в течение 1 мес. привел к достоверному снижению уровня ОХ на 24,5%, ЛПНП - на 36,7%, ЛПОНП - на 17,3%, ТГ - на 16,8%, ИА - на 37,7%. Уровень ЛПВП повысился на 9,2%.

В дальнейшем происходило умеренное снижение содержания атерогенных липидов и через 3 мес. уровень ОХ достоверно снизился на 27,5%, ЛПНП - на 37,4%, ЛПОНП - на 22,7%, ТГ - на 22,9%, ИА - на 47,8%. Содержание ЛПВП возросло на 11,1%.

Важнейшим компонентом любой гипоплипидемической терапии является динамика ЛПНП в процессе лечения, поскольку современный подход к коррекции коронарного атеросклероза - это интенсивное снижение уровня ЛПНП. Существующая прямая зависимость между концентрацией ЛПНП в сыворотке крови и смертностью от ИБО а также частотой острых коронарных событий диктует необходимость значительного снижения ЛПНП. Только агрессивное снижение ЛПНП сопровождается одновременным снижением риска смерти, причем этот эффект не зависит от исходного уровня ЛПНП [2]. Поэтому основной целью гипоплипидемической терапии у больных атеросклерозом является снижение именно ЛПНП. В данном исследовании содержание ЛПНП к концу 3-го месяца терапии снизилось на 37,4%. Целевой уровень ЛПНП был достигнут у 30 больных (85,7%). У 4 пациентов целевой уровень ЛПНП не был достигнут, но их содержание уменьшилось более чем на 10%, у одного больного (2,8%) концентрация ЛПНП снизилась менее чем на 10% (на 6%).

Концентрация ЛПВП достоверно повысилась на 9,2% через 1 мес. и на 11,2% через 3 мес. приема препарата «Липромак-ЛФ».

Аторвастатин считается одним из наиболее эффективных статинов для снижения уровня ТГ. В настоящем исследовании содержание ТГ к концу 3-го месяца терапии снизилось на 22,9%. ИА за 3 мес. уменьшился на 47,8%.

Полученные данные о применении «Липромак-ЛФ» в дозе 20 мг/сут частично сопоставимы с результатами других исследований с оригинальным аторвастатином с аналогичными дозировками. Так, в исследовании GREACE у пациентов с ИБС, получавших в среднем 24 мг оригинального аторвастатина в сутки (82% получали 20 мг), снижение ЛПНП составило 46%, ОХ - 36%, а повышение ЛПВП - 7%; 95% больных достигли целевого уровня ЛПНП [15].

Безопасность проводимой терапии контролировалась клинически (осмотр пациентов при каждом визите и подробный опрос на предмет появления новых жалоб и симптомов) и лабораторными исследованиями (определение содержания ферментов АСТ АЛТ КФК, а также билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты). Динамика данных показателей приведена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в процессе лечения препаратом «Липромак-ЛФ» достоверных изменений исследуемых показателей по сравнению с исходными не выявлено. Однако, учитывая небольшое число наблюдений ($n = 35$), динамика этих показателей была проанализирована у каждого пациента. Повышение уровней АЛТ АСТ при лечении статинами может наблюдаться у 0,5-1,5% больных [16]. В данном исследовании бессимптомное повышение АСТ в 1,5 раза и АЛТ в 1,5 раза имело место у 2 больных. Повышение КФК в 1,5 раза было зарегистрировано у 2 человек. Повышение уровня мочевой кислоты было выявлено у 2 пациентов. Уровень билирубина на 50% выше верхней границы нормы после 1 мес. лечения был зарегистрирован у 2 больных. Следует отметить, что к концу 3-го месяца лечения повышенных значений билирубина не отмечалось. Изменений содержания мочевины и креатинина не было зарегистрировано ни в одном случае.

Статины обычно хорошо переносятся, но в единичных случаях их прием может сопровождаться определенными побочными эффектами. Данные о субъективной переносимости лечения приведены в табл. 3.

В случаях возникновения болей в правом подреберье и икроножных мышцах лабораторные показатели у данных пациентов оставались в норме. Следует

**Опыт клинического использования
фармацевтических препаратов**

отметить, что вышеуказанные симптомы носили умеренно выраженный характер и ни в одном случае не потребовалась отмена препарата.

Таким образом, препарат отечественного производства «Липромак-ЛФ» (аторвастатин, С000 «Лекфарм») в суточной дозе 20 мг обладает отчетливой гиполипидемической активностью у пациентов с ИБС. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасен при длительном применении у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальною С.А., Деев А.Д., Осанов Р.Г. // Кардиоваскуляр, терапия и профилактика. - 2005. - № 4. - С. 4-9.
2. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial // *Lancet*. - 2002. - № 360 - P. 7-22.
3. Морозов С.Ю. // Рус. мед. журн. - 2009. - № 8 (347). - С. 606-609.
4. Бубнова М.Г. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. - 2007. - Г* 6. - С. 75-82.
5. Baigent C, Keech A, Klarney P.M. et al. // *Lancet*. - 2005. - № 366. - P. 1267-1278.
6. Nawrocki J.W., Weis S.R., Davidson M.N. et al. // *Artero-scl. Thromb. Vase. Biol.* - 1995. - N. 78. - P. 678-682
7. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Осанов Р.Г., Жа -гар Б.Б. // Кардиология. - 2008. - 1Мв 11. - С. 1-9.
8. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. // *Am. J. Card.* - № 81 (3). - P. 583-587.
9. Naron D.J., Fazio S., Linton Mac R.F. // *Circulation*. - 2000. - 1Мв 101. - P. 207-213.
10. Бубнова М.Г. // Кардиология. - 2004. - № 8. - С. 96-104.
11. Smith D.G., Leslie S.J., Szucs ID. et al. // *Clin. Drug Invest.* - 1999. - № 17. - P 185-193.
12. Bakker-Arkema R.G., Davidson M.H., Goldstein R.J. et al. // *Jama*. - 1996. - № 275. - P. 128-133.
13. Naoumova Д., Dunn S., Rallidis A et al. // *J. Lipid Res.* - 1997. - № 35. - P. 1496-1500.
14. Бубнова М.Г., Аронова Д.М., Перова Н.В. // Сахарный диабет - 2003. - № 360. - С. 722.
15. Athyros V.G., Moses J, Papageorgiou A.A. et al. // *AJKD*. - 2004. - Nt 43. - P, 589-599.
16. Мальшев П.П., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Курчук В.В. // Фарматека. - 2008. - № 20. - С. 1-13.

Поступила 24.01.2011 г.