

Безопасность статинов: реальное и надуманное

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.К. Шаварова

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Statin safety: myths and reality

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, E.K. Shavarova

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Расширение показаний к назначению препаратов группы статинов для достижения более низких целевых значений липопротеинов низкой плотности и повышение используемых доз статинов сопряжено с неизбежным увеличением числа возникающих побочных реакций. В данной статье представлен анализ соотношения положительного влияния статинов с риском развития нежелательных эффектов в отношении печени, мышечной и нервной тканей, почек.

Ключевые слова: дислипотеинемия, статины, побочные эффекты.

More frequent statin prescription, to achieve lower target low-density lipoprotein levels, as well as statin dose increase, is associated with inevitable raise in adverse event rates. The article compares statin benefits and the risk of adverse liver, muscle, brain, and kidney effects.

Key words: Dyslipoproteinemia, statins, adverse effects.

Статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), являются неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики. Эффективность данного класса препаратов бесспорна. Проспективный мета-анализ данных о 90056 пациентах — участниках 14 рандомизированных исследований статинов, свидетельствует о том, что снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) достоверно уменьшает частоту коронарной болезни сердца (КБС) и других основных сердечно-сосудистых событий [1].

В настоящее время отмечается несколько новых тенденций в применении статинов. Это касается расширения показаний к назначению статинов, более низких целевых уровней липидов и интенсивности режимов терапии. В соответствии с современными рекомендациями сахарный диабет (СД), симптомные атеросклеротические поражения сонных, периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, 10-летний риск КБС > 20% по Фре-

мингемской шкале рассматриваются как эквиваленты КБС, что увеличивает популяцию пациентов, нуждающихся в терапии статинами [2,3].

На основании результатов эпидемиологических исследований режимов гиполипидемической терапии разной интенсивности эксперты национальной образовательной программы по холестерину (США) считают обоснованным достижение у больных с очень высоким риском более низких целевых уровней ХС ЛНП, возможное при использовании высоких доз статинов [3].

Увеличение доз сопряжено с повышением частоты возникновения побочных эффектов. Отзыв с рынка церивастатина в 2001г в связи со значительно более частым, по сравнению с другими статинами, развитием фатального рабдомиолиза, породил сомнения в безопасности статинов [4]. Созданная по инициативе Национальной липидной ассоциации США экспертная группа ведущих специалистов в области гепатологии, нефрологии, неврологии, патофизиологии мышечной ткани проанализировала

результаты исследований с применением статинов [4-10]. Убедительность выводов по безопасности статинов оценивалась по 4-балльной шкале, где 1 — очень убедительно, 2 — убедительно, 3 — мало убедительно, 4 — не убедительно. Степень доказанности зависела от типа исследований, в которых были получены те или иные результаты:

А — достаточное количество рандомизированных, клинических исследований (РКИ),

В — ограниченное количество РКИ с высоко достоверными результатами и ретроспективные исследования случай-контроль,

С — когортные исследования и сообщения о негативных явлениях,

Д — мнения экспертов и неконтролируемые исследования,

U — отсутствие данных или доказательств.

Какие же положения относительно безопасности статинов являются бесспорными, а какие малоубедительными?

Статины и печень

С высокой степенью убедительности и доказанности (1A) можно утверждать, что повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) является дозозависимым класс-эффектом статинов. Повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН), как правило бессимптомное и преходящее, наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут. аторвастатина) или при комбинации с эзимибром — у 2-3% больных, и не зависит от степени снижения ХС ЛНП [11-16]. Повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [11,12,17-22]. В 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины [14,16,31,32].

Достаточно убедительным, хотя и менее обоснованным (2C), является положение об отсутствии связи повышения трансаминаз с развитием повреждения печени и нарушением ее функций. Изолированное повышение трансаминаз без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени [23-25]. В популяции отмечаются спонтанные колебания уровня трансаминаз. В отличие от РКИ с включением тщательно отобранных пациентов без значимых сопутствующих заболеваний, в реальной клинической практике терапию статинами получают пациенты с состояниями, сопровождающимися гиперферментемией: пожилого возраста, с ожирением, СД, неалкогольной жировой болезнью печени, многокомпонентной терапией, употребляющие алкоголь [26-30]. При исходном (до начала терапии статинами) повышении трансаминаз следует уточнить причину гиперферментемии.

Безусловное практическое значение имеет воп-

рос о необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при терапии статинами. Согласно действующим рекомендациям, следует определять трансаминазы исходно, затем через 6-12 недель после начала терапии статинами, при повышении дозы, начале комбинированной гиполипидемической терапии и периодически впоследствии [26]. Насколько оправданно это требование? Исходя из частоты заболеваний печени 0,5 на 100 тыс. человек-лет, необходимо мониторировать АЛТ у 100 тыс. пациентов ежегодно на протяжении 3 лет для выявления 110 пациентов с последовательным повышением АЛТ, что позволит определить 0,1 пациента, у которого возможно развитие печеночной недостаточности [9]. Одним из отрицательных последствий рутинного мониторингирования печеночных ферментов может стать необоснованный отказ от терапии статинами у пациентов высокого риска при обнаружении изолированного повышения трансаминаз. Имеющиеся данные достаточно убедительно и обоснованно (2B) свидетельствуют об отсутствии необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при длительной терапии статинами. Однако до внесения компаниями-производителями изменений в инструкции к применению препаратов следует придерживаться существующих принципов контроля безопасности.

Следует уделять внимание жалобам пациента на желтуху, недомогание, слабость, сонливость как возможным проявлениям гепатотоксичности. Для диагностики поражения печени предпочтительно определение фракций билирубина, которые в отсутствии холестаза являются более четким маркером в сравнении с изолированным повышением трансаминаз. При подтверждении поражения печени следует прервать терапию статинами и установить причину. Изолированное бессимптомное повышение трансаминаз до 3 ВГН не требует отмены статинов. При изолированном бессимптомном повышении трансаминаз > 3 ВГН следует определить их уровни повторно, при сохраняющейся гиперферментемии — исключить возможные вторичные причины [9].

Наибольшее клиническое значение имеет вопрос о связи терапии статинами со значимым нарушением функции печени или печеночной недостаточностью. Результаты статистического анализа причин, приведших к трансплантации печени в США за период 1990-2002гг., свидетельствуют о том, что лишь 1 из 51741 человек лечился статинами [33]. Случаи развития печеночной недостаточности на фоне терапии статинами единичны — 1-1,14 случаев на 1 млн. человек-лет. В общей популяции лиц, не принимающих статины, риск развития острой печеночной недостаточности сопоставим с представленными данными, что позволяет предположить отсутствие связи печеночной недостаточности с приемом статинов. Развитие печеночной недостаточности может быть проявлением идиосинкразии

или аутоиммунных заболеваний печени, спровоцированных приемом статинов [34–36]. Таким образом, прямые доказательства возможного развития фатального поражения печени у пациентов, принимающих статины, отсутствуют. Утверждение об увеличении на терапии статинами частоты печеночной недостаточности, связанных с ней трансплантации печени и смерти, малообоснованно и опирается только на мнение экспертов (2D).

Особый интерес представляет возможность терапии статинами у больных хроническими заболеваниями печени. Убедительным и достаточно обоснованным (1B) можно считать применение статинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, широко распространенными среди пациентов с гиперлипидемиями (ГЛП). Как правило, эти пациенты имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [37]. Существуют данные, подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами [6].

Статины и мышечная ткань

Мышечные нежелательные явления, во многом благодаря отзыву с рынка церивастатина, привлекают наибольшее внимание как одни из важнейших побочных эффектов терапии статинами [10]. Миотоксичность от незначительно выраженной миалгии до потенциально фатального рабдомиолиза считается с высокой степенью убедительности, но недостаточно обоснованно (1C), класс-эффектом статинов.

По данным клинических исследований мышечные симптомы: мышечная боль, напряженность, слабость и/или судороги, как правило, не сопровождающиеся повышением креатинфосфокиназы (КФК), встречаются у ~ 5% пациентов, получающих терапию статинами, с такой же частотой, как и в группе плацебо [38,39]. Еще реже при терапии зарегистрированными в настоящее время статинами отмечается тяжелая миопатия. По результатам 21 рандомизированного, клинического исследования со статинами миопатия имела место у 5, а рабдомиолиз — у 1,6 пациентов на 100 тыс. пациент-лет [38]. Специфический механизм повреждения мышечной ткани на фоне терапии статинами неизвестен.

Не убедительна и не доказана связь бессимптомного повышения КФК или мышечных жалоб (боли, слабость) при нормальном уровне КФК на фоне лечения статинами с повреждением мышц (3D). Различаются ли статины в отношении риска развития мышечных негативных явлений, и какие факторы влияют на этот риск? Риск развития мышечных нежелательных симптомов при применении имеющихся на рынке статинов сопоставим и значительно ниже в сравнении с церивастатином

[40,41]. Особые свойства церивастатина — относительно высокая биодоступность и липофильность, лекарственные взаимодействия (особенно с гемфибризолом), использовавшиеся дозы превысили порог безопасности [4,9,38].

Убедительным и доказанным служит положение об увеличении частоты мышечных негативных эффектов при повышении дозы (1A) и/или концентрации статинов в сыворотке крови (менее обоснованно — 1C). К факторам, повышающим риск развития миопатии, относятся: пожилой возраст, хрупкое телосложение, женский пол, нарушения функции почек и печени, гипотиреоз [42]. Риск развития миопатии во многом определяется лекарственными взаимодействиями: влиянием на метаболизм системы цитохрома (достаточно убедительно и обоснованно — 2B), действием на связывание с глюкуроновой кислотой, период полувыведения (менее убедительно — 3B). Многие лекарственные взаимодействия статинов являются результатом подавления или индукции изоферментов цитохрома P450, которые осуществляют метаболизм более половины всех применяемых в клинической практике медицинских препаратов. Метаболизм ловастатина, симвастатина и аторвастатина осуществляется с помощью микросомального изофермента цитохрома P450(CYP)3A4, тогда как флувастатин метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, розувастатин — с помощью изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 [38,43]. Риск миопатии увеличивается при совместном применении статинов с ингибиторами соответствующих изоферментов цитохрома P450. Правастатин не метаболизируется системой цитохрома P450 и, соответственно, по сравнению с другими статинами имеет меньше фармакокинетических взаимодействий с ингибиторами изоферментов CYP [44]. При совместном применении статинов и циклоспорина возможно увеличение частоты нежелательных явлений в связи с влиянием циклоспорина на экскрецию статинов с желчью [45].

Особого внимания заслуживают лекарственные взаимодействия статинов с другими гиполипидемическими средствами. Достаточно убедительным и доказанным (1B) является повышение риска развития мышечных негативных симптомов при комбинации статинов с гемфибризолом, который подавляет связывание статинов с глюкуроновой кислотой. Напротив, мало убедительно и не доказано (4C) взаимодействие статинов с другим производным фибровой кислоты — фенофибратом, не влияющим на конъюгацию статинов с глюкуроновой кислотой. Добавление к статинам секвестрантов желчных кислот или ω -3 жирных кислот не повышает риск развития миопатии или рабдомиолиза (убедительно, но недостаточно доказано — 1C). Не доказано, что при комбинированной терапии статинами и никотиновой кислотой или ингибиторами абсорбции ХС (эзетимибом) увеличивается частота мы-

шечных нежелательных эффектов (4D) [46-48].

Напротив, определенно не влияет на риск развития миопатии и рабдомиолиза степень снижения ХС ЛНП (1A), неясно возможное влияние гидрофильности препаратов (4D).

Для преодоления различий в терминологии нежелательных мышечных явлений предложены новые определения миопатии и рабдомиолиза. Миопатия — симптомы миалгии (мышечные боли или напряженность), слабость, судороги в сочетании с повышением уровня КФК >10 ВГН. Рабдомиолиз — повышение уровня КФК >10000 МЕ/л или повышение КФК >10 ВГН в сочетании с увеличением креатинина сыворотки (обычно с появлением миоглобина в моче и окрашиванием мочи в коричневый цвет) или в сочетании с внутривенной (в/в) гидратационной терапией [9].

До начала терапии статинами следует проинформировать пациента о риске появления жалоб со стороны мышц и строгой необходимости оповещения об этом врача. Обсуждается целесообразность исходного определения КФК только пациентам с высоким риском мышечных токсических эффектов и нецелесообразность мониторирования КФК при отсутствии симптомов. При появлении симптомов следует определить КФК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы. Появление мышечных симптомов или повышение КФК у пациентов, получающих статины, требует исключения других причин: повышенная физическая нагрузка, травмы, судороги, гипотиреоз, инфекции, отравление оксидом углерода, полимиозит, дерматомиозит, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков. Развитие переносимых мышечных симптомов независимо от уровня КФК является основанием для отмены статина. После разрешения симптомов возможно назначение того же статина в более низкой дозе или другого статина. Возобновление симптомов требует подбора другой липид-снижающей терапии. Переносимые мышечные симптомы или бессимптомное повышение КФК <10 ВГН позволяют продолжить лечение статином в той же или сниженной дозе. Появление рабдомиолиза является показанием для отмены статина. После выздоровления пациента следует тщательно оценить возможный риск и пользу лечения статинами [9].

Статины и почки

Анализируя историю клинических испытаний препаратов этого класса, можно с уверенностью сказать, что после определенного уровня дозы возможная польза от дальнейшего снижения содержания ХС ЛНП нивелируется повышением риска. По данным преклинических исследований дозы статинов, превышающие терапевтические, могут вызвать перерождение почечных канальцев [49].

В рутинной практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, является низкой и составляет 0,3-0,6 случаев на 1 млн. назначений [50]. В крупных исследованиях, изучавших конечные точки, при назначении разрешенных к применению доз снижение функции почек и развитие почечной недостаточности достоверно чаще отмечалось у больных, получавших плацебо (0,8%) по сравнению с правастатином (0,5%) [4,9,38,51]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют с уверенностью констатировать, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности (1B); исключения составляют случаи развития рабдомиолиза. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы.

При использовании всех известных статинов достаточно редко, но все же регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Следует учитывать, что пациенты, принимающие статины, имеют предпосылки к появлению протеинурии, такие как СД, АГ, пожилой возраст. Затрудняет интерпретацию результатов клинических исследований использование неточных методов обнаружения протеинурии (тест-полоски, исследование разового анализа мочи), только в небольшом количестве испытаний для оценки функций почек определяется отношение альбумин/креатинин.

Использование терапевтических доз статинов не сопровождается развитием выраженной протеинурии [52,53]. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия [49]. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы нарушает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии [49,54,55]. При исследовании мочевого осадка методом электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [49,56]. Эту теорию подтверждают экспериментальные данные, полученные при исследовании культуры почечных клеток, продемонстрировавшие, что назначение мевалоната восстанавливает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина [57], т.е. статины приводят к обратимому дозо-зависимому подавлению реабсорбции белка в почечных канальцах. Развитие протеинурии не требует отмены или снижения дозы статинов, хотя оправданным представляется дообследование пациента.

Определение связи появления гематурии с приемом статинов в клинических исследованиях несколько затруднительно, поскольку рутинным мето-

дом оценки безопасности является общий анализ мочи; пациенты не проходят специального обследования. Между тем частыми причинами гематурии могут быть урологические нарушения, патология предстательной железы, инфекции мочевыводящей системы, менструальные кровотечения, физическая нагрузка, идиопатическая гематурия [49]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того, что прием статинов в терапевтических дозах может вызвать гематурию, но требуются дальнейшие наблюдения (2С).

Выполненное открытое, годовое исследование, в котором больным с почечной патологией к терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) в половине случаев добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное воздействие ИАПФ и АРА [58]. Необходимо заметить, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от флувастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%), что может объяснять его хорошую переносимость у больных с патологией почек.

При мета-анализе 13 клинических исследований было установлено, что липид-снижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у пациентов с почечной патологией [59].

Доказана безопасность применения статинов у больных СД, находящихся на гемодиализе, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [60,61].

Таким образом, до начала терапии статинами вполне оправданной является оценка состояния функции почек; рутинное мониторирование креатинина и протеинурии не требуется. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной. Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, однако наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз.

Статины и нервная ткань

Негативное влияние статинов на нервную ткань остается наименее изученным по сравнению с воздействием на другие органы и системы. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, осо-

бенно у пожилых пациентов [62-65]. Однако в рандомизированных, клинических исследованиях подтверждено отсутствие связи приема статинов и развития деменции, в т.ч. болезни Альцгеймера [66,67]. Достаточно убедительной и доказанной представляется точка зрения, что длительная терапия статинами не ухудшает память и когнитивную функцию у пожилых пациентов (1В) [68-70].

По результатам мета-анализов статины снижают частоту развития негеморрагического инсульта на 17%-21%, несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между этим показателем и повышенным уровнем ХС, что потенциально способствует сохранению ментальной функции [71,74]. Использование статинов у больных с диагностированной деменцией, в т.ч. с болезнью Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной дисфункции [8,75].

Учитывая липофильность препаратов этой группы, можно предположить влияние препаратов на центральную нервную систему (ЦНС). По липофильности препараты можно разместить в порядке убывания следующим образом: ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, правастатин, что объясняет, почему ловастатин в отличие от правастатина обнаруживают в спинномозговой жидкости. Однако воздействие любых препаратов на головной мозг определяется не только липофильностью, т.е. скоростью проникновения, но и скоростью их выведения из ЦНС транспортерами. С практической точки зрения остается определенно доказанным только то, что липофильность статинов не оказывает влияния на их эффективность и безопасность.

Потенциальное негативное действие статинов на периферическую нервную систему также не нашло подтверждения в крупных исследованиях [68,69,76]. Применение статинов не сопровождается развитием периферической нейропатии (2В). Отдельные сообщения о развитии периферической нейропатии наиболее вероятно связаны с ее высокой распространенностью. При появлении ее симптомов необходимо исключить вторичные причины, такие как СД, почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В12, рак, гипотиреоз и др. После исключения этих сопутствующих заболеваний, рекомендуется отмена терапии статинами на 3-6 месяцев для выявления ее связи с неврологической симптоматикой. Хотя в редких случаях возможно развитие статин-ассоциированной нейропатии. Только исчезновение симптомов на фоне отмены лечения свидетельствует в пользу диагноза «Статин-индуцированная периферическая нейропатия».

Не следует забывать о схожести симптомов миалгии и периферической нейропатии, поэтому при появлении жалоб на локальную или генерализованную болезненность требуется детальное дифферен-

циальное клинико-лабораторное обследование.

Таким образом, больные, получающие статины, не нуждаются в специальном наблюдении невролога.

Терапевтическая эквивалентность оригинальных статинов и генериков

В 2004г общий объем продаж статинов составил 30,2 млрд. долл. США, что позволило им занять лидирующее положение в мире по этому показателю среди всех лекарственных препаратов. Тенденция широкого использования высококачественных генериков отчетливо проявляется как в России, так и во всем мире, включая экономически развитые страны. Одним из главных преимуществ генериков является сравнительно небольшая стоимость препаратов при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте — очень близком, а иногда и идентичном оригинальному препарату. Полное воспроизведение в генерике состава и лекарственной формы оригинального препарата, соответствие действующим международным стандартам производства («качественной производственной практики» Good Manufacture Practice — GMP) называется фармацевтической эквивалентностью. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — это идентичность фармацевтически эквивалентных лекарственных средств (оригинального и генерика) по основным фармакокинетическим параметрам. Корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность генерика и оригинального препарата, т.е. одинаковую степень эффективности и безопасности лечения.

Статины, производимые компанией KRKA, не отличаются от оригинальных препаратов и имеют доказанную химическую, фармацевтическую и терапевтическую эквивалентности.

Уникальный собственный метод синтеза симвастатина получил патентную защиту в США и Европе. Качество получаемой данным способом активной субстанции доказано несколькими аналитическими методами, в т.ч. спектрофотометрией. Результаты, полученные при исследовании Вазилипа по степени снижения общего ХС и его фракций, сопоставимы с результатами крупнейших зарубежных исследований оригинального симвастатина.

Аторис (КРКА, Словения) — первый генерический аторвастатин, одобренный к применению в 15 странах Европы, является единственным препаратом, для которого доказана фармацевтическая и терапевтическая эквивалентности по отношению к оригинальному аторвастатину в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании [77]. В исследование INTER-ARS (INTERNational multicenter randomized double-blind comparison study in parallel groups —

Atoris versus Referent Statin) включены 117 пациентов: мужчины в возрасте 35-65 лет и женщины в возрасте 45-65 лет с ГЛП (ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л) и высоким абсолютным риском 10-летней коронарной смерти ($\geq 9,51\%$), рассчитанным по таблице PROCAM (Munster Heart Study). После 4-недельного периода плацебо пациенты были рандомизированы на две группы.

Больные I группы (n=57) принимали Аторис в дозе 10 или 20 мг/сут. в течение 6 недель, а больные II группы (n=60) — оригинальный аторвастатин в дозе 10 или 20 мг/сут. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛНП. Дозу 20 мг принимали больные, у которых концентрацию ХС ЛНП следовало снизить $> 45\%$. У пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л после 6-недельного лечения, доза обоих препаратов была увеличена до 20 или 40 мг/сут., в зависимости от начальной дозы, и лечение продолжалось еще в течение 6 недель. Между группами отсутствовали различия в отношении пола, возраста, массы тела, величины артериального давления и статуса курения.

Через 6 и 12 недель лечения отмечалось достоверное снижение уровня ХС ЛНП: в конце исследования содержание ХС ЛНП снизилось при назначении Аториса на 37,8%, оригинального аторвастатина — на 38,4% (различия между группами незначительны). Пропорции пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП в группах Аториса и оригинального аторвастатина, сопоставимы. В группах сравнения также получены сопоставимые результаты в отношении снижения общего ХС, триглицеридов, соотношения апоВ/апоА1. Отмечена тенденция в снижении показателей высокочувствительного С-реактивного белка (недостовверны как в группе Аториса, так и в группе оригинального аторвастатина).

В обеих группах процентное соотношение пациентов, принимавших 10 мг/сут. и 20 мг/сут. препарата сопоставимо. Сопоставимыми оказались и средние дозы Аториса и оригинального аторвастатина в конце исследования. Аторис так же эффективно влиял на абсолютный коронарный риск (PROCAM) как и оригинальный препарат.

Количество и виды побочных эффектов при терапии Аторисом и оригинальным аторвастатином были одинаковы. Переносимость Аториса была сопоставима с переносимостью аторвастатина. Ни один больной не прекратил лечения из-за развития побочных явлений. Ни у одного пациента не зарегистрированы признаки миопатии. Исследование INTER-ARS доказало терапевтическую эквивалентность Аториса и оригинального аторвастатина.

Заключение

В настоящее время гиполипидемическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики

сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых исшемических исходов: смерть, инсульт, инфаркт. Данный класс лекарственных препаратов подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от ССО при хорошей переносимости и высокой безопасности этих средств. Принимая решение о необходимости терапии и характере ее режима, целевых

уровнях липопротеинов в соответствии с действующими рекомендациями, также следует учитывать соотношение пользы и риска для конкретного пациента. При назначении генерических препаратов одинаковая степень эффективности и безопасности гарантирована только в случае доказанной терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

1. Baigent C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators. Lancet 2005; 366: 1267-78.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. JAMA 2001; 285: 2486-97.
3. Grundy SM, Cleemam JJ, Merz CNB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110(2): 227-39.
4. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data -2005. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 6C-27.
5. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 69C-77.
6. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 77C-82.
7. Kasiske BL, Warnner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 82C-6.
8. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. Am J Cardiol 2006 97 (8A): 86C-9.
9. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA. Final conclusions and recommendations of the NLA Statin Safety Task Force. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 89C-96.
10. Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 96C-9.
11. Lipitor (atorvastatin). New York, NY: Pfizer Inc. 2004.
12. Vytorin (ezetimibe-simvastatin). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
13. Zetia (ezetimibe). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
14. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.
15. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs, din Uver Dis 2003; 7: 415-33.
16. Gotto AM Jr. The case for over-the-counter statins. Am J Cardiol 2004; 94: 753-6.
17. Mevacor (lovastatin). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 2005.
18. Zocor (simvastatin), Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 2004.
19. Lescol (fluvastatin). East Hanover, NJ: Novartis; 2003.
20. Pravachol (pravastatin). Princeton, NJ; Bristol-MyersSquibb 2004.
21. Crestor (rosuvastatin). Wilmington, DE; AstraZeneca 2005.
22. de Denus S, Spinier SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta analysis. Pharmacotherapy 2004; 24: 584-91.
23. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring for statin use? Am J Cardiol 2004; 94(Suppl): 30F-4.
24. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. Am J Med Sci 2005; 329: 62-5.
25. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004; 126: 1287-92.
26. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology 2005; 4(1): 690-5.
27. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: Sick fat causes high blood sugar, high blood pressure, and dyslipidemia. Future Cardiology 2005; 1: 39-59.
28. Bays H. Adiposopathy, metabolic syndrome, quantum physics, general relativity, chaos and the Theory of Everything. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 393-404.
29. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. Semin Liver Dis 2002; 22: 169-83.
30. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003; 37: 1286-92.
31. Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives, Am J Manag Care 2004; 4(Suppl 2): S27-37.
32. Hunnigake DB. Drug treatment of dyslipoproteinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 345-60.
33. Piorkowski JD Jr. Bayer's response to «potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis.» JAMA 2004; 292: 2655-7.
34. Gotto AM. Safety and statin therapy. Reconsidering the risks and benefits. Arch Intern Med 2003; 163: 657-9.
35. Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 921-4.
36. Siddiqui J, Raina D, Abraham A, et al. Autoimmune hepatitis induced by statins [abstract]. Gastroenterology 2005; 128: A171.
37. Neuschwanter-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003; 37: 1202-19.
38. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52C-60.
39. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.
40. Staffa JA, Chang I, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002; 346: 539-40.
41. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? Drug Saf 2002; 25: 649-63.
42. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother 2001; 35: 1096-107.
43. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 2004; 116: 408-16.
44. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004; 94: 1140-6.
45. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 27C-31.
46. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-

- altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 779-90.
47. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1901-38.
 48. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70: 133-40.
 49. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *Am J Soc Nephrol* 2004; 15: 2502-3.
 50. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 32C-43.
 51. Tonelli M, Moye L, Sacks F, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-13.
 52. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 82C-5.
 53. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation* 2002; 105: 2341-6.
 54. Christensen EL. Pathophysiology of protein and vitamin handling in the proximal tubule. *Nephrol Dial Transplan* 2002; 17(Suppl 9): 57-8.
 55. Sidaway IE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J 125Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2258-65.
 56. US Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Transcript of meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July 9, 2003. [FDA Web site.] Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3968T1.doc>. Accessed February 6, 2006.
 57. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2249-57.
 58. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-70.
 59. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
 60. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
 61. Bays HE. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lipids Online Commentaries on Research* 2005. Available at: <http://www.lipidsonline.org>. Accessed February 6, 2006.
 62. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1663-7.
 63. Orsi A, Sherman O, Woldeeslassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 767-9.
 64. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000; 108: 538-46.
 65. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117: 823-9.
 66. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function, in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378-84.
 67. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624-8.
 68. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 60: 1623-30.
 69. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 70. Golomb BA. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 389-97.
 71. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention; disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109(Suppl 1): III44-9.
 72. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; 3: 271-8.
 73. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-30.
 74. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
 75. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62: 753-7.
 76. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1333-7.
 77. Boh M, Opolski G, Polonski L, et al. Polowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wieńcowego z hiperlipidemia. *Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie* 2006; 4-11.

Поступила 16/01-2007