

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГУЛЛИВЕР

С.Д. Маянская, В.Б. Крылова, А.А. Браславец, С.В. Рогова,
О.А. Маслова
НГМУ, Новосибирск

Обсуждается проблема недостаточного использования статинов в амбулаторной практике для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с нарушениями липидного обмена. Среди причин называются: неадекватная терапия (низкие дозы и недостаточная продолжительность лечения), высокая стоимость оригинальных препаратов. Выходом из сложившейся ситуации является широкое использование высококачественных генериков статинов. Результаты исследования ГУЛЛИВЕР показали, что генерик аторвастатина Липтонорм эффективно и достоверно снижает уровни общего холестерина и триглицеридов у больных ССЗ с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений. Это позволяет рекомендовать применение Липтонорма начиная с дозы 10 мг в широкой амбулаторной практике для лечения всех групп населения, нуждающихся в постоянной липидснижающей терапии.

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн человек (около 700 человек на 100 тыс. населения). Эти показатели гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии.

Роль статинов в гиполипидемической терапии

Как известно, гиперхолестеринемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Серия долговременных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: ASAP (effects of Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), TARGET TANGIBLE, HPS (Heart Protection Study), MIRACLE (The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation), убедительно продемонстрировала эффективность гиполипидемической терапии статинами в широкой клинической практике. Применение статинов позволяет снизить частоту возникновения коронарных событий, общую смертность, уменьшает потребность в коронарной реваскуляризации, особенно пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным наличием метаболического синдрома, сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Итоги исследований CURVES (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus

Equivalent dose strengtnds of Statins), TARGET TANGIBLE, ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) доказали, что аторвастатин в стартовой дозе 10 мг/сут имеет преимущества по сравнению с другими статинами в начальных дозах по его влиянию на показатели липидного обмена, т. к. оказывает значительно большее влияние на уровень триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Кроме того, результаты исследований REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и PROVEIT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) свидетельствуют о достоверно значимом противовоспалительном эффекте аторвастатина, обусловленном более выраженным по сравнению с другими статинами, в частности с правастатином, снижением С-реактивного белка.

К сожалению, в России в настоящее время ситуация складывается не лучшим образом: во многих лечебных учреждениях липидный профиль не определяют, а там, где это делают, врачи плохо ориентируются в полученных результатах и не назначают адекватную терапию. По данным 59 лечебных учреждений различных городов России, из 1394 больных острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST только 99 (7,1 %) больным при выписке был рекомендован статин. Добровольное анкетирование участковых врачей, проведенное ГНИЦ ПМ (Госу-

дарственным научно-исследовательским центром профилактической медицины), позволило выяснить, что средняя доза рекомендованных ими статинов составила 21,7 мг/сут. Необходимо отметить, что даже в низких дозах и при непродолжительном (в течение нескольких месяцев) приеме статинов можно добиться определенного положительного эффекта, в основном за счет их плеiotропного действия. Однако, по данным крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, значимое снижение смертности становится возможным только после 3–5 лет систематического приема препарата.

В России в большинстве случаев, даже если статины назначаются, далеко не всегда пациенты их принимают длительно. Согласно данным С.А. Шальной и соавт. (2006), большая часть (71 %) пациентов прекращают лечение статинами в первые 6 месяцев и только около 7 % продолжают терапию более года. Таким образом, до сих пор в России статины не используются по-настоящему и не играют заметной роли в снижении смертности, т. к. врачи не назначают их в нужных стратегических дозировках и на необходимый срок для вторичной профилактики ССЗ.

Эта ситуация складывается несмотря на то, что врачи хорошо знают о пользе применения статинов. По данным проведенного опроса участковых врачей Новосибирска (приблизительно 200 терапевтов городских поликлиник), 98 % из них были прекрасно ос-

ведомлены об основных условиях, необходимых для достижения реальной пользы от терапии статинами:

- назначение статинов показано всем пациентам с высоким риском развития ССЗ, страдающим ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД);
- длительный (более 4–5 лет) прием;
- прием препаратов в адекватных дозах, необходимых для снижения уровня ХС ЛПНП до целевого $\leq 2,5$ ммоль/л.

Применение генериков

Одним из объяснений недостаточного использования статинов в лечении больных может быть высокая стоимость оригинальных препаратов. Однако более 80 % всех статинов приходится на генерики. И это в определенном смысле является выходом из сложившейся ситуации, особенно в условиях низкого уровня финансирования российского здравоохранения и уровня доходов наших граждан.

Широкое использование высококачественных генериков поддерживает ВОЗ в рамках программы “Основные лекарственные средства”. Стоимость генерических статинов значительно ниже по сравнению с оригинальными препаратами, что несомненно существенно сокращает расходы на необходимые медикаменты и тем самым позволяет обеспечивать высокий уровень эффективности и безопасности лечения. Тенденция широкого использования высококачественных генериков отчетливо проявляется во всем мире, включая экономически развитые страны. На сегодняшний день доля генериков на фармацевтическом рынке США и Канады составляет около 30 %, а в Великобритании, Германии, Дании и Голландии она достигает 50 %. Следует признать, что и в странах Европы, и в России в настоящее время имеются авторитетные производители лекарственных средств, работающие в полном соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

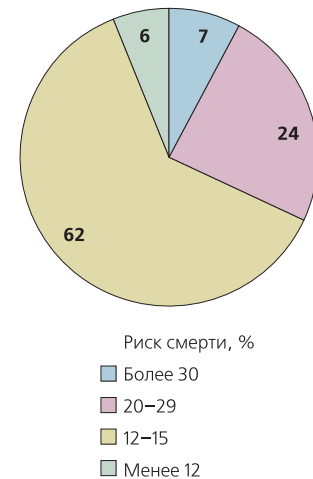
Исследования клинической эффективности Липтонорма

Однако далеко не все генерики статинов показали клиническую эффек-

тивность, идентичную оригинальным препаратам. Поэтому исследование клинической эффективности и безопасности генерических статинов в России на сегодня является актуальным.

В ГНИЦ ПМ было выполнено исследование по сравнительной гиполипидемической активности генерика аторвастатина – Липтонорма (ОАО “Фармстандарт-Лексредства”, Россия), первого и единственного аторвастатина отечественного производства, и оригинального аторвастатина Липримар (аторвастатин кальций). Результаты исследования показали, что под влиянием этих препаратов у больных с факторами риска и ИБС происходило значительное и сопоставимое по группам снижение уровня общего ХС (на 38,1 % – в группе Липтонорма и на 32,2 % – в группе Липримара), снижение содержания ХС ЛПНП и ТГ. Примечательно, что в данном исследовании средние дозы обоих препаратов были равны 16,1 мг/сут. Это наводит на мысль, что аторвастатин даже в стартовых дозах может оказать вполне удовлетворительный гиполипидемический эффект. Таким образом, отечественный генерик аторвастатина

Рис. 1. Соотношение пациентов в зависимости от величины риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (по Европейской шкале SCORE) в исследовании ГУЛЛИВЕР, %



Липтонорм показал сопоставимую с оригинальным препаратом клиническую эффективность и безопасность.

Исследование ГУЛЛИВЕР

Эффективность и безопасность применения аторвастатина Липтонорм

Рис. 2. Снижение уровня общего холестерина сыворотки крови после 3 месяцев приема, n = 1500 (p = 0,0210)

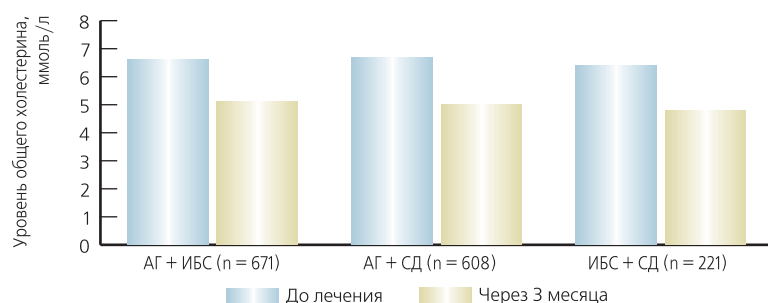


Рис. 3. Снижение уровня триглицеридов сыворотки крови после 3 месяцев приема Липтонорма, n = 1500 (p = 0,042)

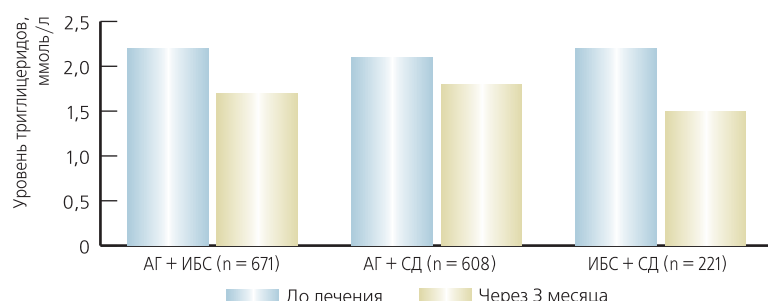
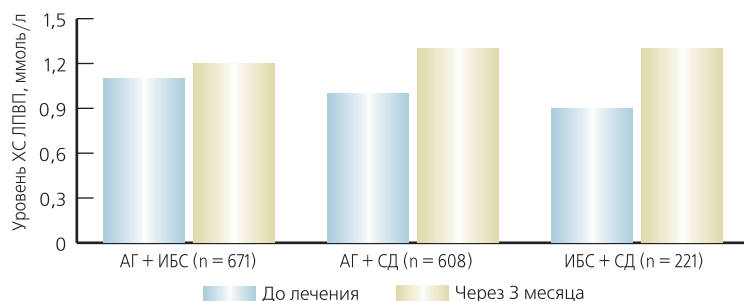


Рис. 4. Изменение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови после 3 месяцев приема Липтонорма, n = 1500 (p = 0,0380)



подтверждены результатами многоцентрового клинического исследования ГУЛЛИВЕР, проведенного в Сибири. Его целью была оценка клинической эффективности Липтонорма у пациентов с ССЗ и высоким риском осложнений в широкой амбулаторной практике в соответствии с программой льготного обеспечения лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами.

Для оценки клинической эффективности Липтонорма было обследовано 1500 пациентов, из них – 555 мужчин и 945 женщин. Среди них АГ страдали 8 %, ИБС – 9 %, ИБС в сочетании с СД – 12,3 %, ИБС в сочетании с АГ – 36,5 % больных; сочетание АГ, СД и ИБС выявлено у 34,2 % пациентов.

Гиперхолестеринемия (уровень общего ХС – больше 5 ммоль/л) выявлена у 1410 (94 %) пациентов, из них уровень общего ХС выше 6 ммоль/л был у 630 (44,7 %) пациентов, уровень ХС ЛПВП (липопротеидов высокой плотности) ниже 1,0 ммоль/л – у 435 (29 %). Отягощенная наследственность по ИБС наблюдалась у 522 (34,8 %) больных, 16,2 % пациентов ку-

рили. По Европейской шкале риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) риск смерти от ССЗ более 30 % выявлен у 8 % обследованных больных, риск 20–29 % – у 24 %, 12–15 % – у 62 % пациентов (рис. 1). Все пациенты получали Липтонорм в стартовой дозе 10 мг на протяжении 3 месяцев.

После 3-месячного приема Липтонорма уровень общего ХС, составлявший до лечения 6,6 ммоль/л, снизился практически у всех пациентов в среднем до 5 ммоль/л. Примечательно, что нормализация показателей липидного профиля наблюдалась во всех группах пациентов (рис. 2). Уровень ТГ в сыворотке крови также достоверно снижался (рис. 3), а ХС ЛПВП, наоборот, повышался во всех группах больных (рис. 4). Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 2 раза наблюдалось у 11 (0,78 %) больных.

Заключение

Таким образом, результаты исследования ГУЛЛИВЕР показали, что генерик аторвастатина Липтонорм эффективен уже в стартовой дозе 10 мг и достоверно снижает уровень общего ХС

и ТГ у больных ССЗ с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений на фоне сопутствующей патологии (метаболического синдрома, СД, АГ). Назначение Липтонорма уже к третьему месяцу приводит к достоверному повышению ХС ЛПВП в группах высокого риска. При этом препарат показал высокую степень безопасности и минимальное количество побочных эффектов. Это позволяет рекомендовать аторвастатин Липтонорм для лечения больных ССЗ начиная с дозы 10 мг в широкой амбулаторной практике и активнее использовать его для лечения всех групп населения, нуждающихся в постоянной липидснижающей терапии.

Парадокс профилактики кардиоваскулярных осложнений в России заключается в том, что подавляющее большинство врачей знают о необходимости назначения статинов, но не назначают их, зачастую игнорируя стандарты лечения. В чем причина? По-видимому, это связано с тем, что статины не являются препаратами неотложной помощи. Их эффект не так заметен, как действие антигипертензивных или коронароактивных средств. Прежде всего они влияют на отдаленный результат и прогноз заболевания. При этом они все-таки относятся к дорогостоящим препаратам, а показания к их назначению все больше расширяются. И пока назначение статинов не будет заложено в приоритетный Национальный проект “Здоровье” отдельной статьей расхода на первичную и вторичную профилактику смертности от ССЗ, все наши обращения к врачам могут так и остаться “гласом вопиющего в пустыне”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов-парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 6. С. 99–107.
2. Явелов И.С. Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов. Лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов S-T // Кардиология. 2003. № 43. С. 1223–1235.
3. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Гутковская А.А. и др. Эффективность мероприятий по борьбе с факторами риска у больных КБС, проводимых врачами первичного звена (по результатам опросов) // Российский кардиологический журнал. 2006. № 3. С. 34–40.
4. Малышев П.П., Каминская В.И., Кухарчук В.В. Аторвастатин как препарат выбора при лечении выраженных нарушений липидного обмена // РМЖ. 2006. Т. 14. № 20. С. 1432–1435.