

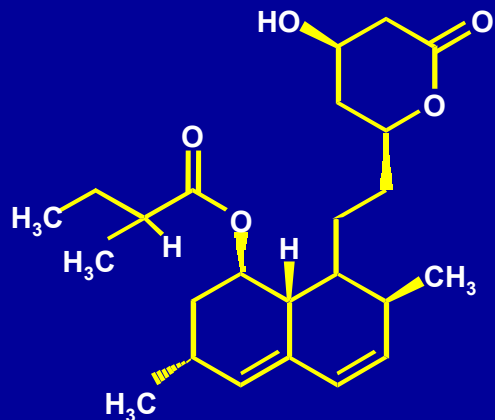
Современное состояние проблемы терапии статинами

Н.А.Грацианский

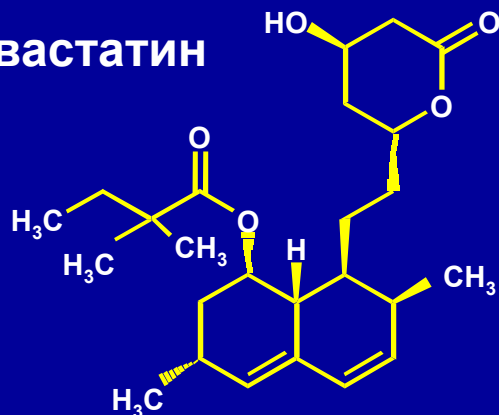
*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

19 апреля 2005 г

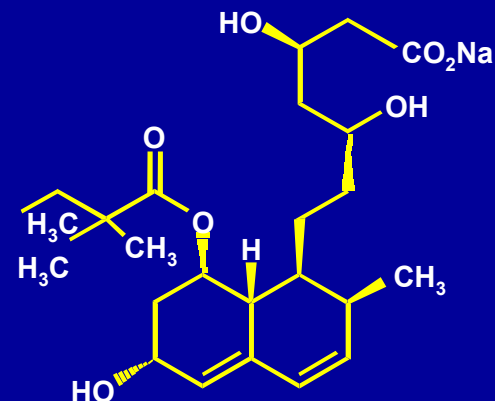
Ловастатин



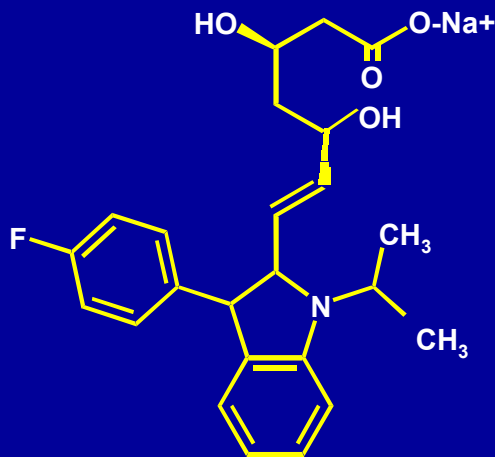
Симвастатин



Правастатин



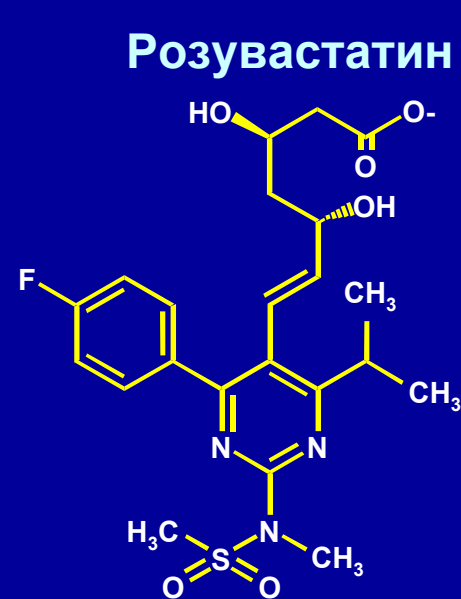
Флувастатин



Аторвастатин

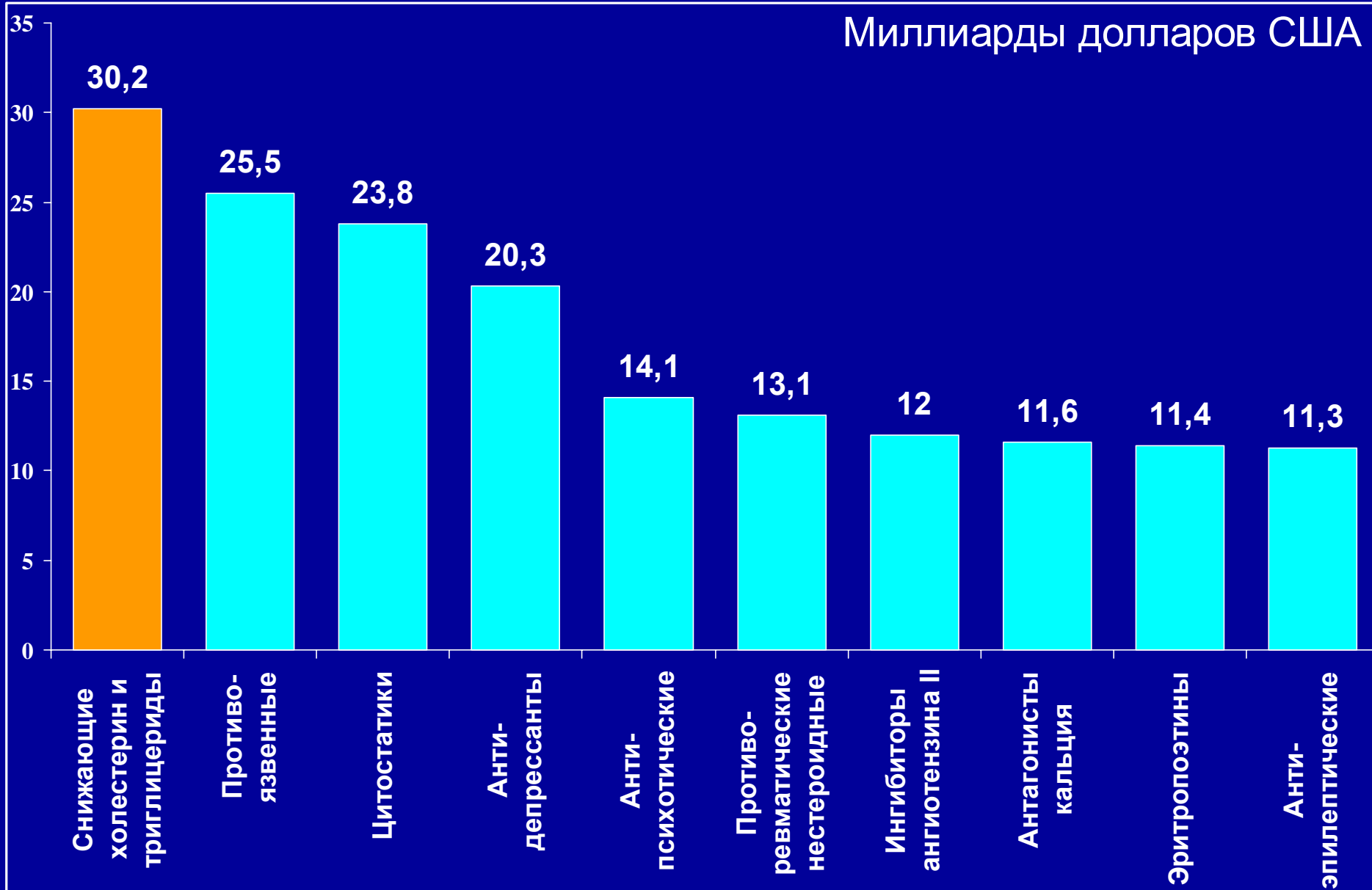


Розувастатин



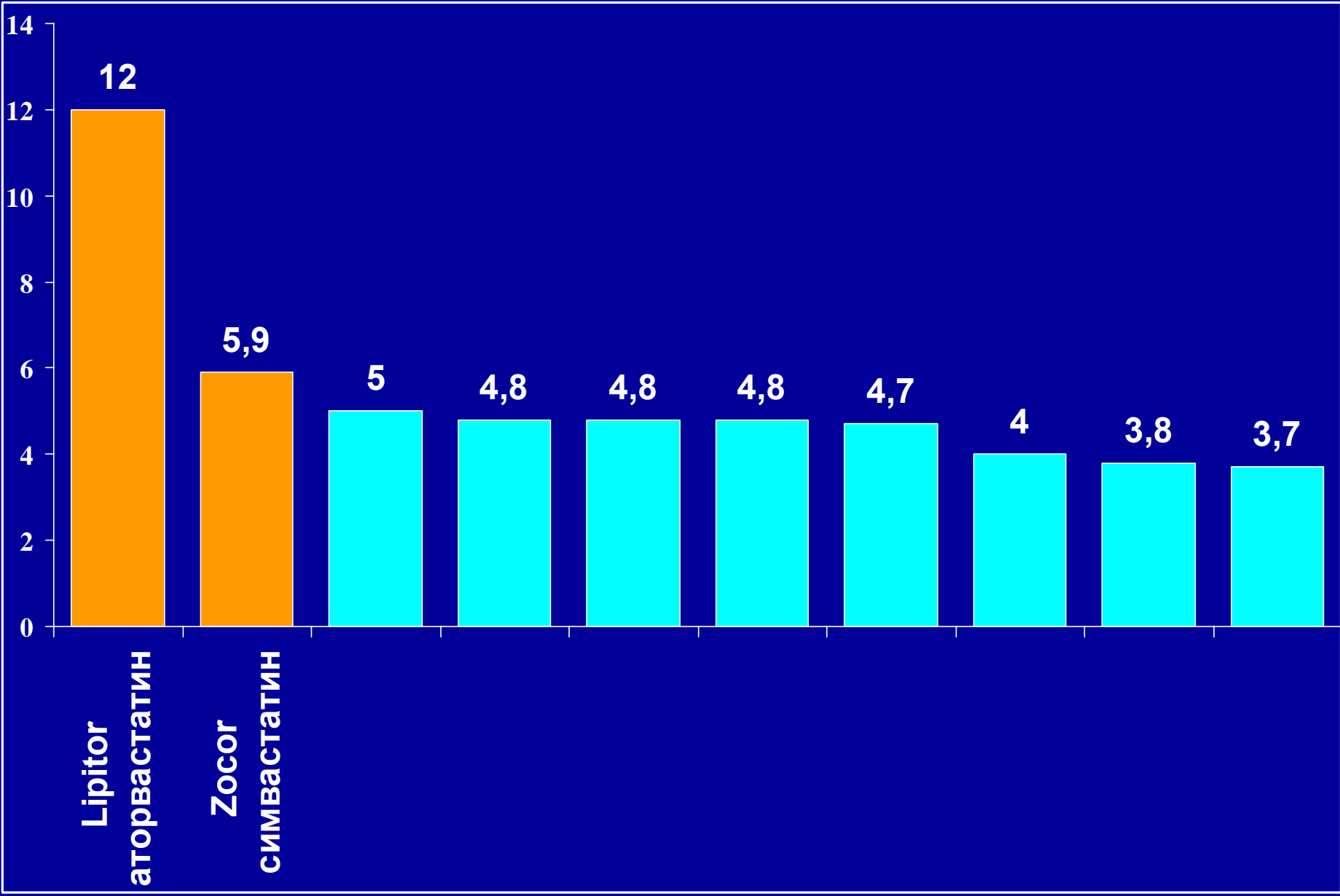
Группы лекарственных средств – мировые лидеры продаж в 2004 году

Миллиарды долларов США

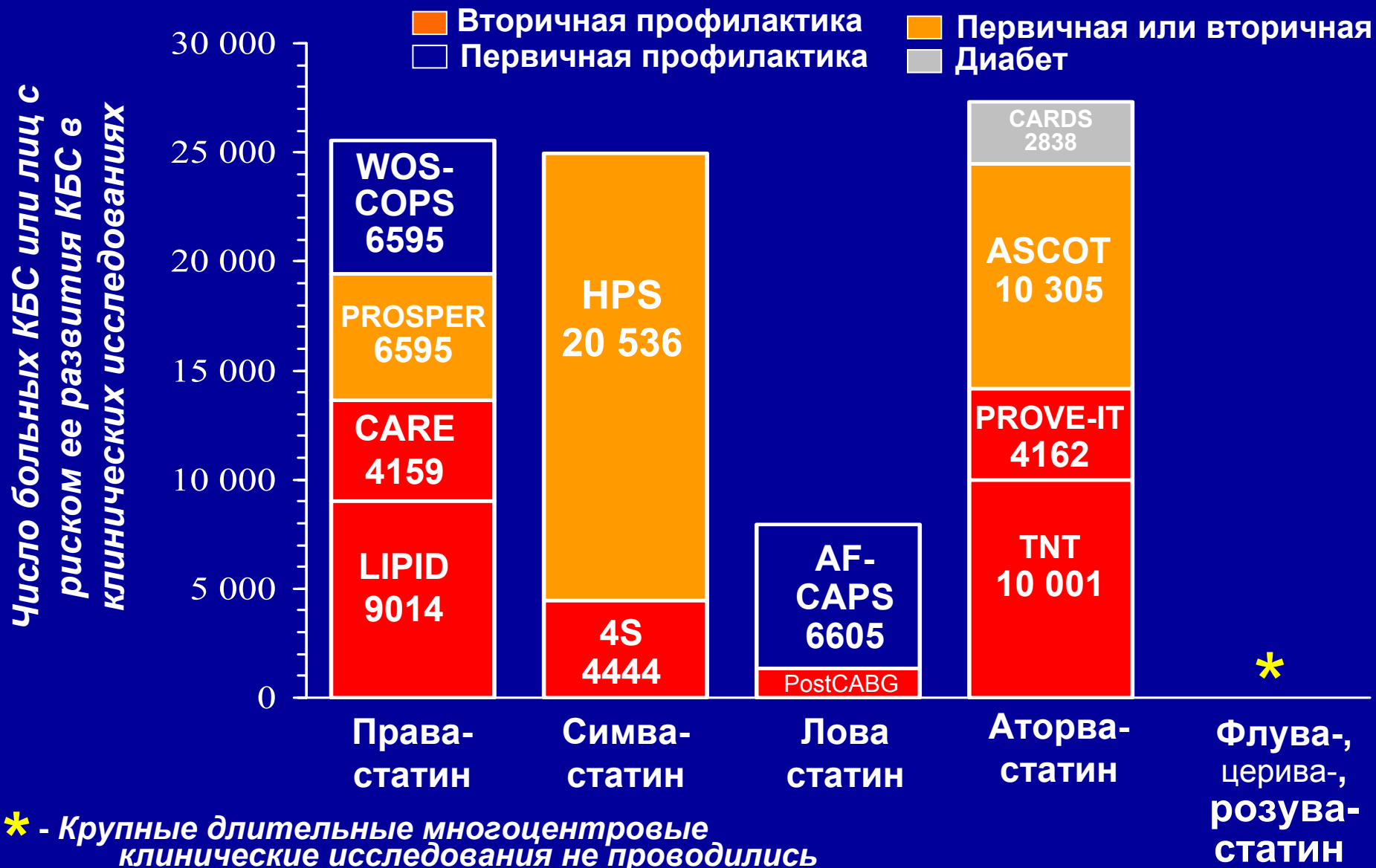


Лекарства – мировые лидеры продаж в 2004 году

Миллиарды долларов США



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



Некоторые события 2004 – начала 2005 г., касающиеся терапии статинами

Испытания статинов при ОКС и стабильной КБС показали, что целевые уровни ХС ЛНП ниже, чем еще недавно постулировали в рекомендациях (PROVE – it, TNT).

Предложение модифицировать положения доклада НОПХ-III: опциональные целевые уровни ХС ЛНП.

С-реактивный белок как ориентир при терапии статинами – не хуже ХС ЛНП, а уж сочетание ... !!!
- (PROVE – it).

Статин – каждому больному диабетом - (CARDS).

Статины и сердечная недостаточность – новые материалы

Продолжение обсуждения проблемы безопасности статинов в связи с изучением и внедрением новых активных препаратов.

PROVE-IT: план исследования

Больные - острый коронарный синдром <10 сут,
ОХС ≤ 240 мг/дл или < 200 на терапии (n=4162)

Аспирин + стандартная терапия

**Стандартная
Правастатин 40 мг/сут**

**Интенсивная
Аторвастатин 80 мг/сут**

Гатифлоксацин или плацебо

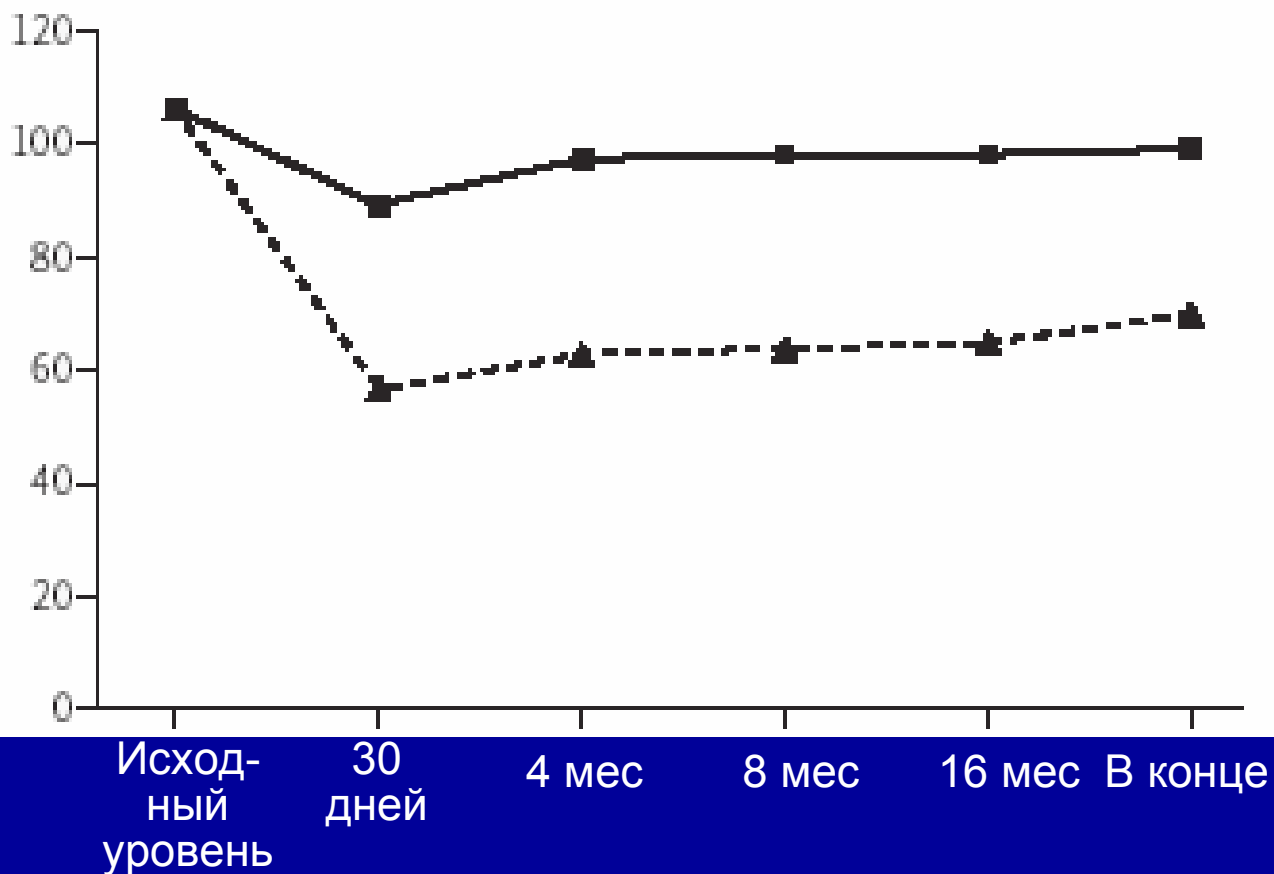
Наблюдение в среднем 2 года (>925 событий)

*Гипо-
липидеми-
ческая
терапия*

Первичная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, реваскуляризация (>30 дней после рандомизации), инсульт.

Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности во время исследования (медианы)

ХС ЛНП
(мг/дл)



Медиана

95 мг/дл

2.46 ммоль/л

Правастатин 40 мг/сут

Аторвастатин 80 мг/сут

Медиана

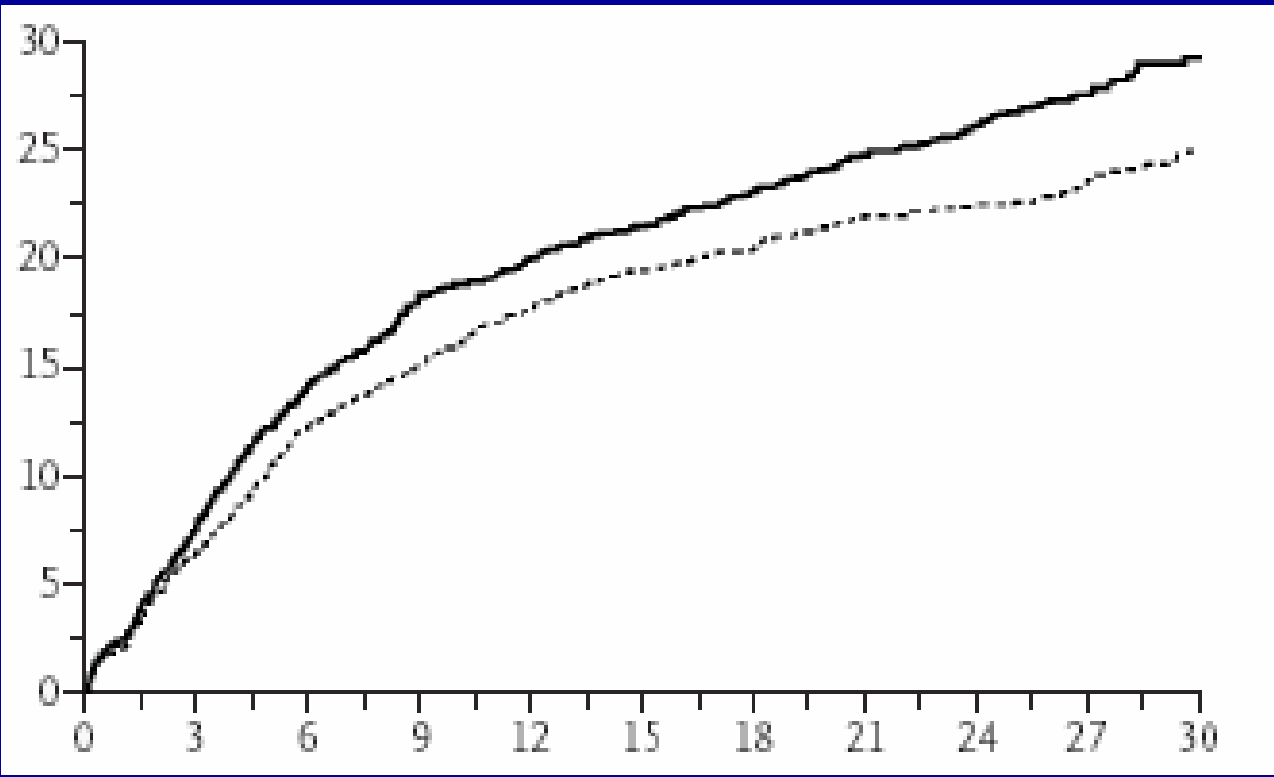
62 мг/дл

1.60 ммоль/л

PROVE-IT: Частота первичной конечной точки – смерти или основные сердечно-сосудистые события (кривые Каплан-Мейер)

Наблюдение 18-36 мес (в среднем 24 мес)

Смерти или основные сердечно-сосудистые события (%)



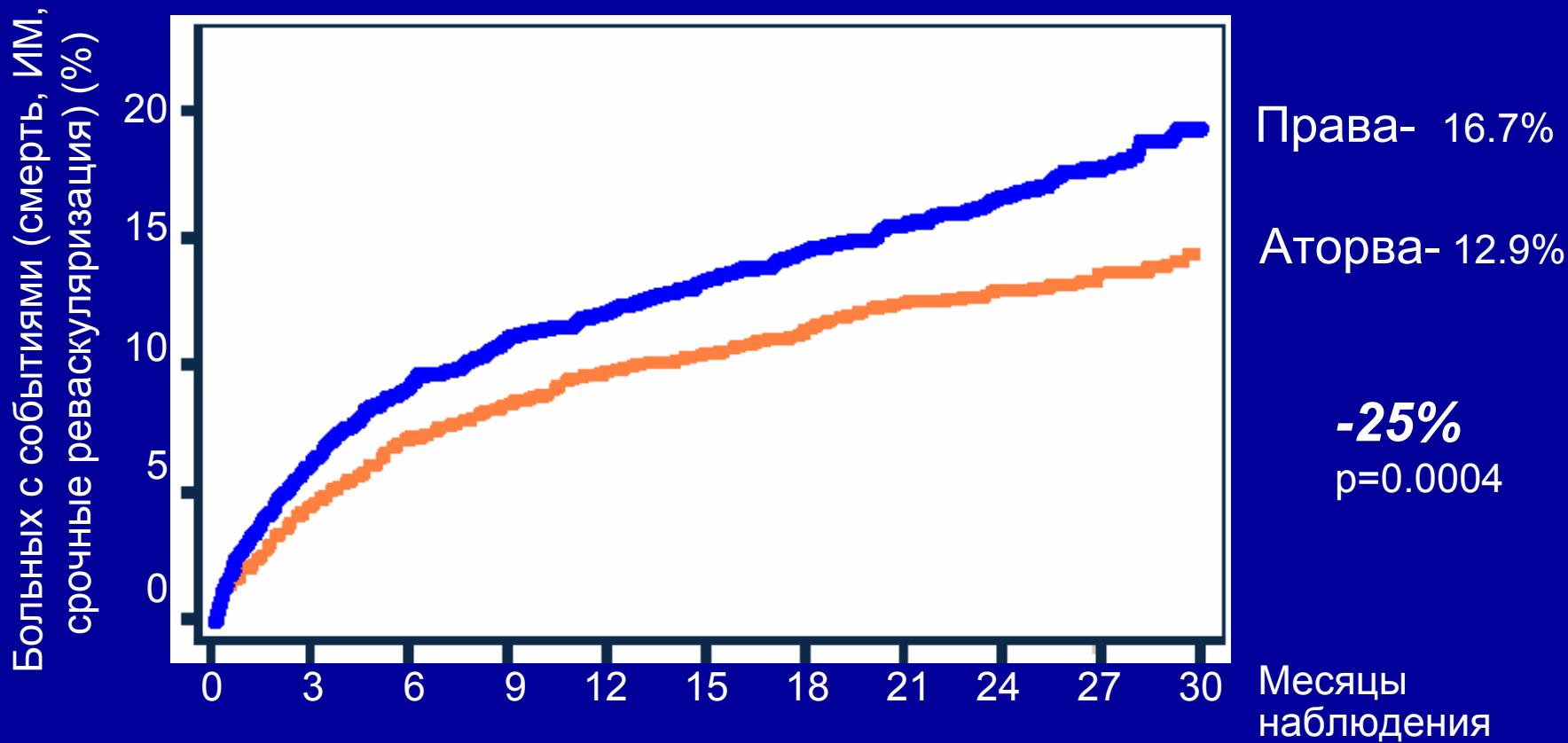
n=2063
Права 40 мг/сут
Аторва 80 мг/сут
n=2099

-16%
p=0.005

Месяцы наблюдения

Cannon CP et al for the PROVE-IT - TIMI 22 Investigators. NEJM 2004; 350:

PROVE-IT: смерти, инфаркты миокарда, срочные реваскуляризации.



PROVE-IT: безопасность (печень, мышцы).

	Аторвастатин 80 мг/сут <i>n</i> =2099	Правастатин 40 мг/сут <i>n</i> =2063	<i>p</i>
АЛТ \geq 3 верхних границ нормы	3.3%	1.1%	<0.001
Креатинкиназа \geq 3 верхних границ нормы	1.5%	1.1%	0.24
Прекращение приема из-за миалгии или повышения креатинкиназы	3.3%	2.7%	0.23

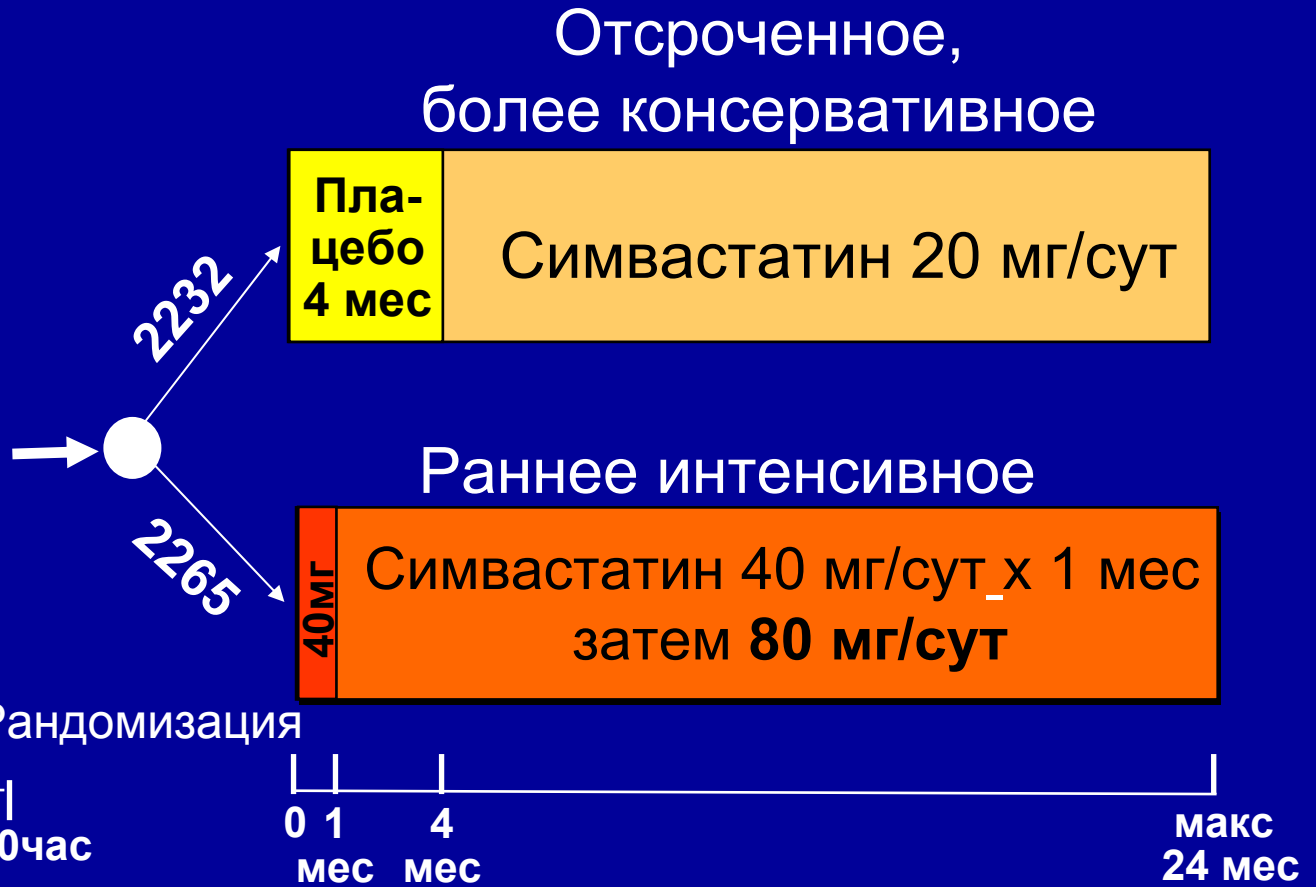
Целевые уровни ХС ЛНП [мг/дл (ммоль/л)] в АТР-III и отрезные (стартовые) точки для терапевтических изменений образа жизни и применения лекарств в разных категориях риска и их модификация на основании данных недавних клинических испытаний

Категория риска	Целевой ХСЛНП	Уровень ХСЛНП для начала терапевтических изменений образа жизни	Стартовый уровень ХС ЛНП для применения лекарств
<i>Высокий риск:</i> КБС или ее эквиваленты (10-летний риск >20%)	<100 (2.6) Альтернативная цель: <70 (1.81)	≥100 (2.6)	≥100 (2.6) [<100 (2.6): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска (10-летний риск 10-20%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥130 [100-129 (2.6--3.34): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска (10-летний риск ≤20%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥160 (4.14)
<i>Меньший риск:</i> 0–1 факторов риска	<160 (4.14)	≥160 (4.14)	≥190 (4,9) (160–189: ЛНП-снижающие лекарства возможны)

**Еще о статинах
при остром коронарном синдроме
Испытание A to Z**

Фаза Z испытания A to Z. План

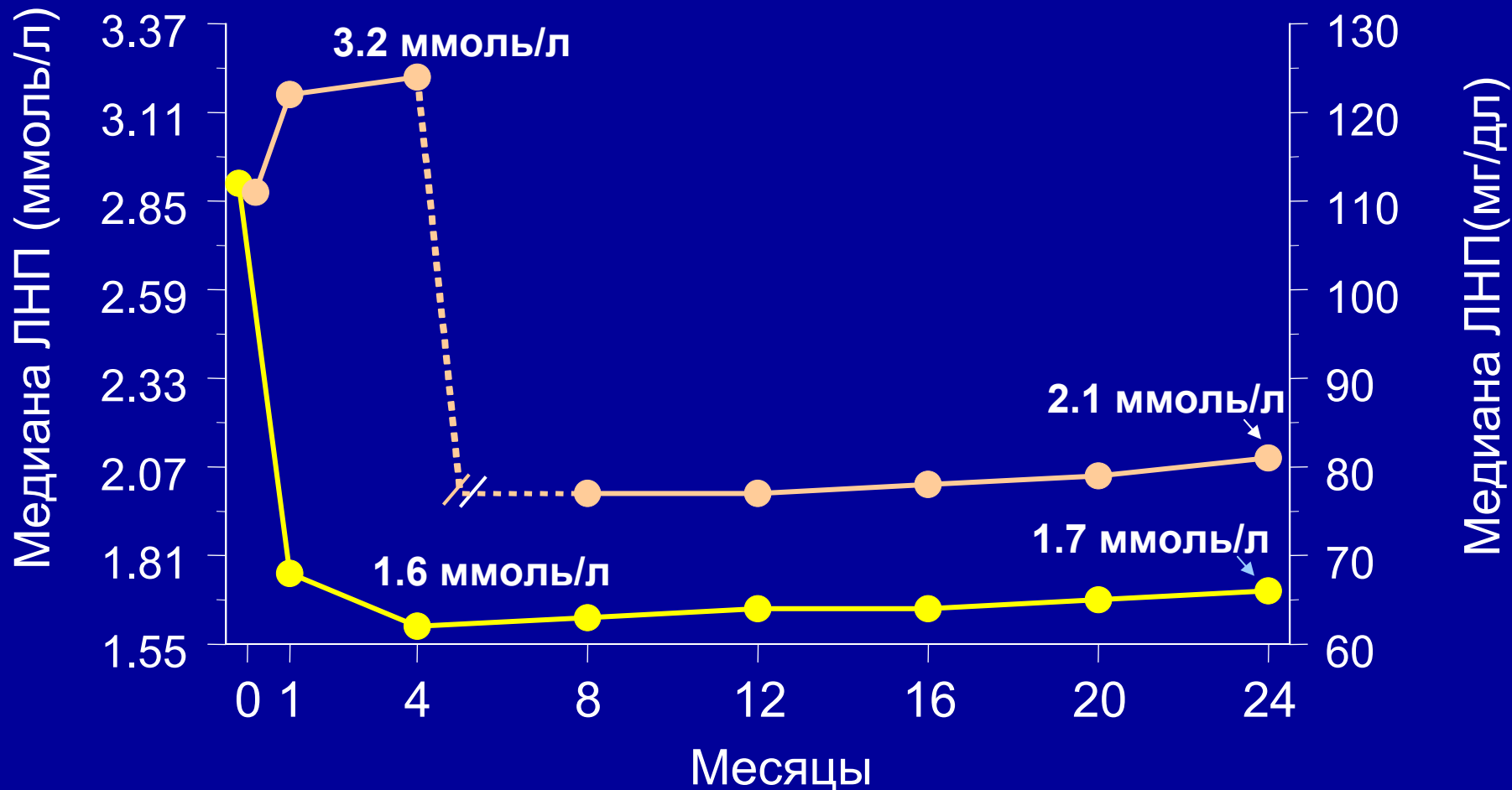
4497
стабили-
зированных
больных
ОКС БП ST
и ОКС ПСТ



Среднее время
от стабилизации
84 часа

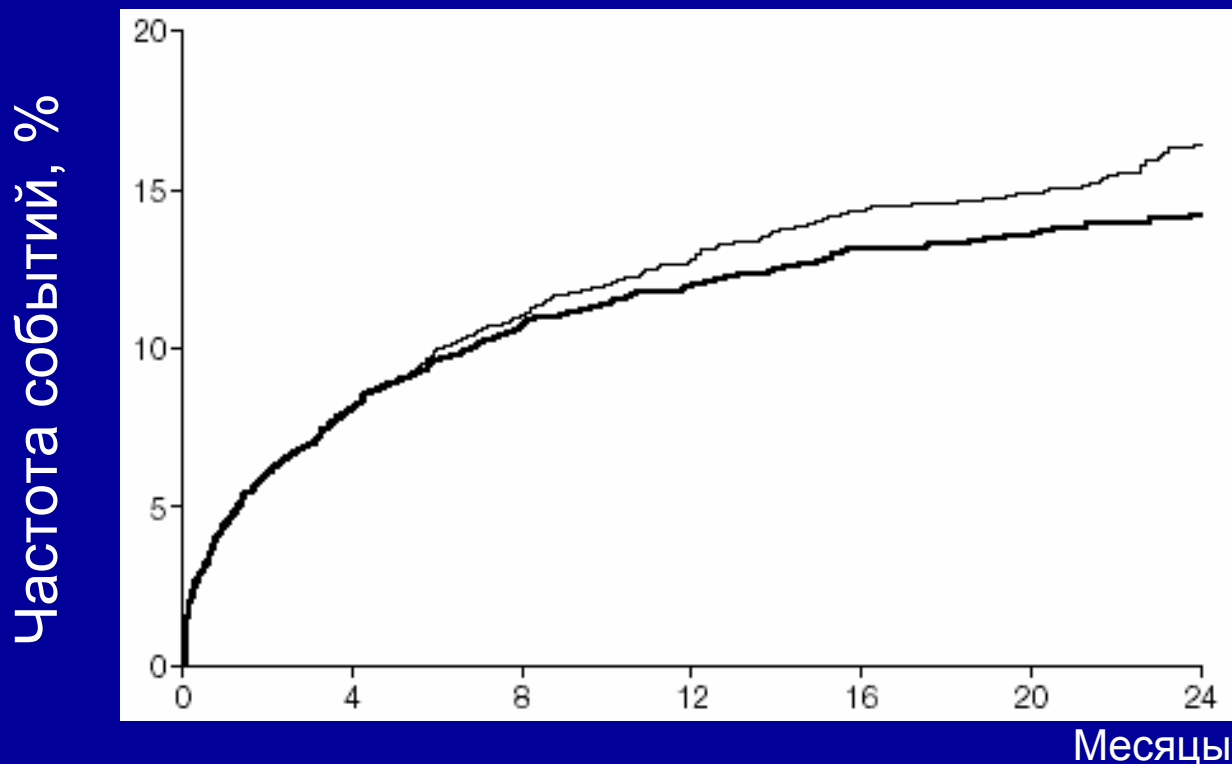
Фаза Z испытания A to Z. Уровни ХС ЛНП

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



AtoZ – результаты

первичная конечная точка сердечно-сосудистая смерть,
ИМ, госпитализация из за ОКС или инсульт



Плацебо+симва 20 мг
Симва 40/80 мг

ОР 0.89
95% ДИ
0.76-1.04
 $p=0.14$

AtoZ –результаты

Первичные конечные точки в разные периоды лечения

	Плацебо +симва 20 мг, n=2232. n(частота)	Симва 40/80 мг, n=2265. n(частота)
--	---------------------------------------------------	---------------------------------------------

Общий результат

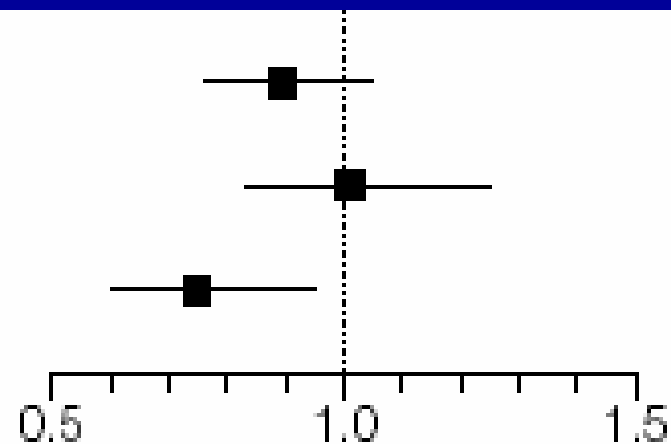
309 (14.4)	343 (16.7)
------------	------------

0-4 мес

184 (8.2)	180 (8.1)
-----------	-----------

4-24 мес

125 (6.8)	163 (9.3)
-----------	-----------



Симва
40/80 мг
лучше

Плацебо
+симва 20 мг
лучше

Сравнение испытаний статинов при ОКС

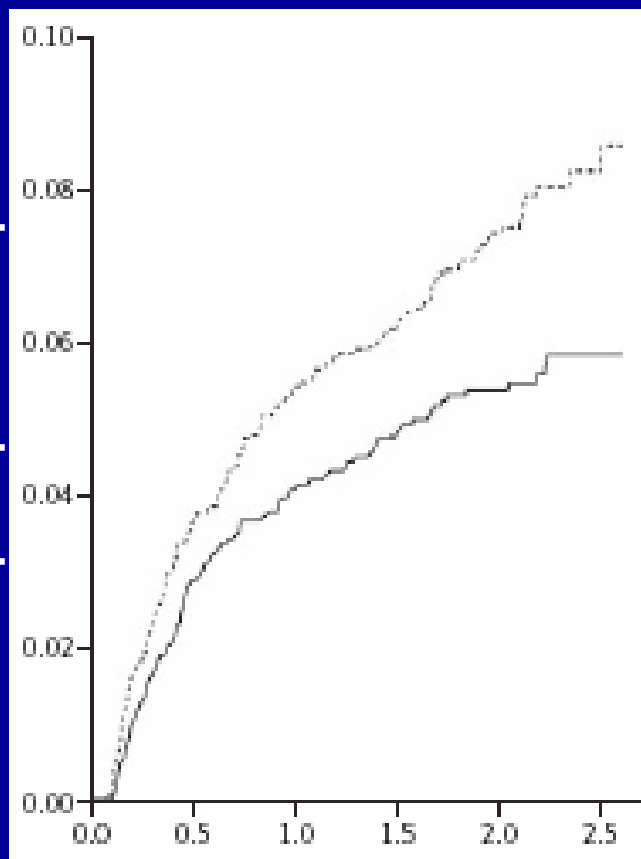
	A to Z симвастатин	MIRACL аторвастатин	PROVE IT аторвастатин
N больных	4497	3086	4162
Разница по ХС ЛНП (мг/дл)			
Ранняя	62	63	33
Поздняя	15	-	28
Разница по СРБ, %	17	34	38
Уменьшение событий, %			
Раннее	0 (120 дн)	16 (120 дн)	18 (90 дн)
Позднее (конец испытания)	11	-	16
Миопатии (КК>10ВГН)	9	0	0
время до рандомизации	Средн. 3.7 дней	63 час	Медиана 7 дней

**Другие ориентиры
для определения целей лечения статинами**

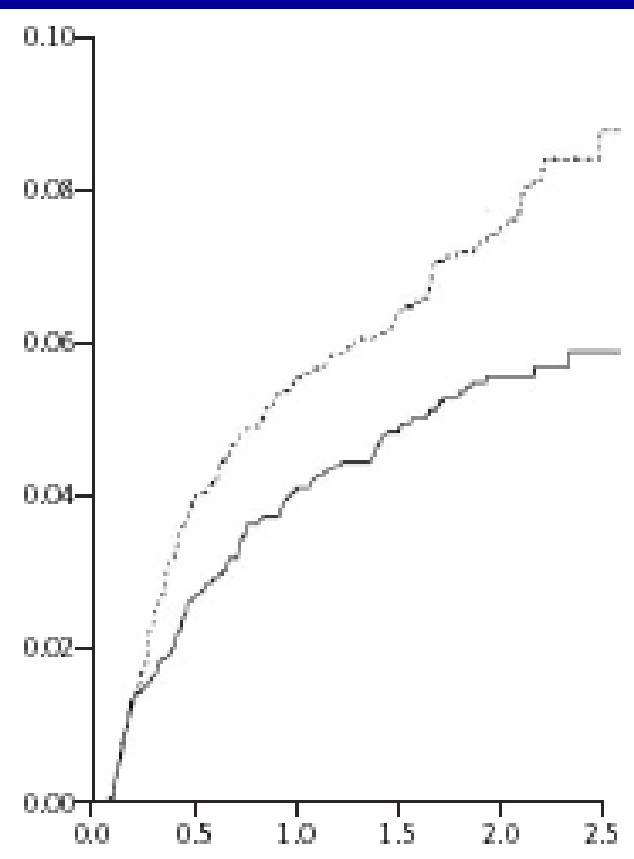
C реактивный белок

PROVE-IT Уровни ХС ЛНП, СРБ и исходы (1)

Кумулятивная частота повторных ИМ
или коронарной смерти



Годы



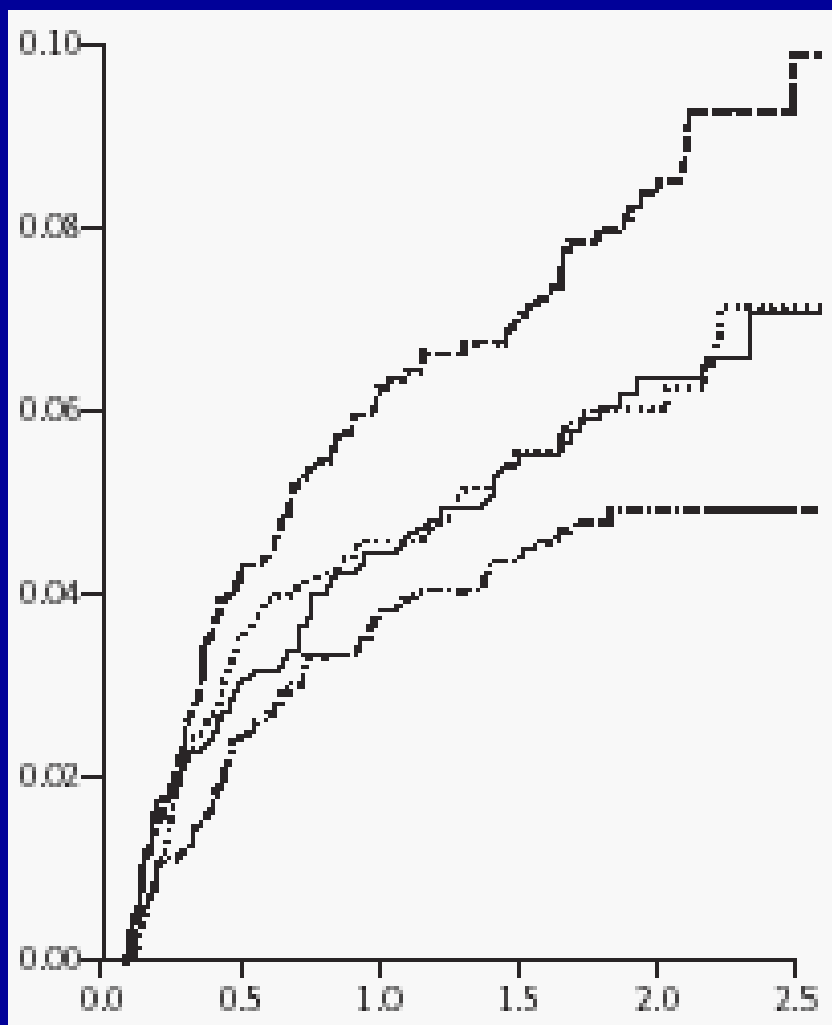
СРБ
≥ 2 мг/л

СРБ
< 2 мг/л

Годы

PROVE-IT Уровни ХС ЛНП, СРБ и исходы (2)

Кумулятивная частота повторных ИМ
или коронарной смерти



ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл
СРБ ≥ 2 мг/л

ХС ЛНП < 70 мг/дл, СРБ ≥ 2 мг/л
ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл, СРБ < 2 мг/л

ХС ЛНП < 70 мг/дл
СРБ < 2 мг/л

Годы

**Стабильная стенокардия
стабильная КБС**

Испытание TNT - Treating to New Targets (Лечим до новых целей)

Мужчины и женщины, возраст 35-75 лет.

Клинически явная КБС - одно из следующего : перенесенный ИМ, стенокардия в прошлом или настоящем с объективными признаками атеросклеротической КБС, перенесенная коронарная реваскуляризация.

8 недель периода «отмывания» - отмена гиполипидемической терапии.

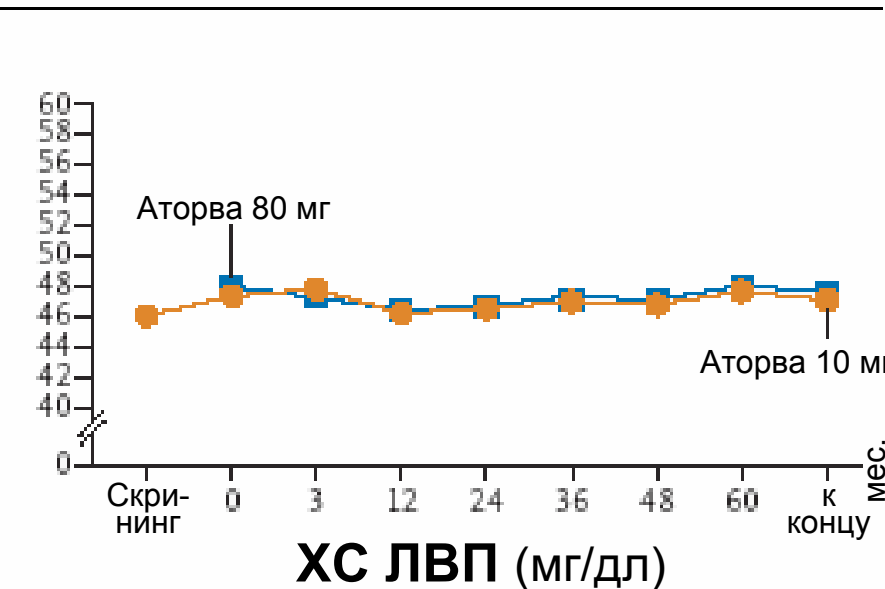
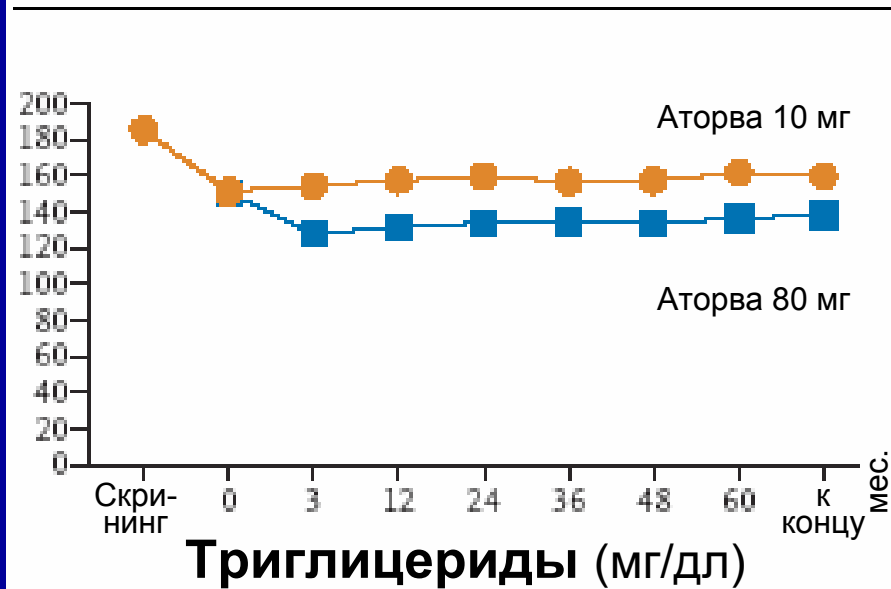
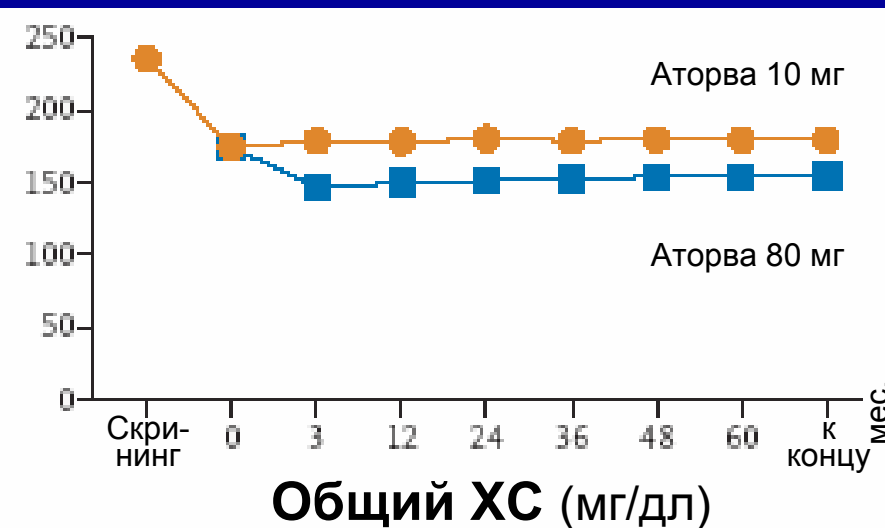
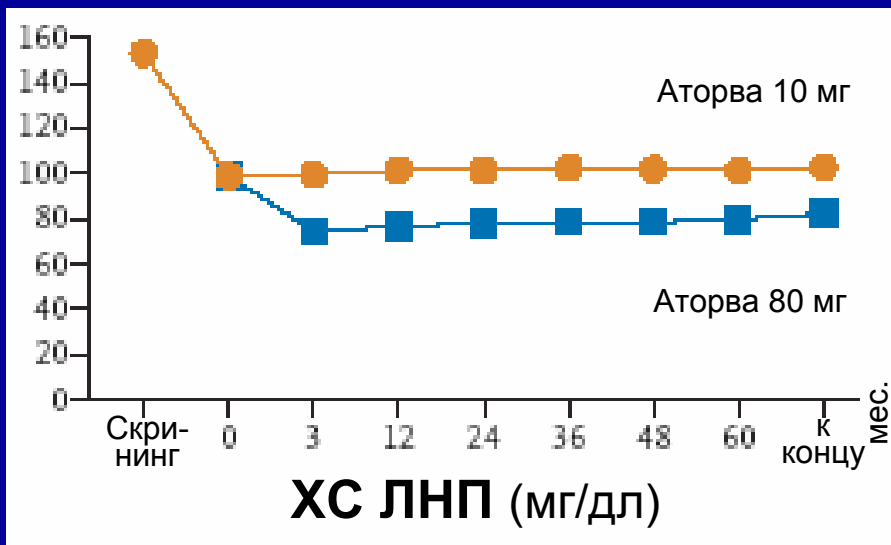
Затем при ХС ЛНП от 3.4 до 6.5 ммоль/л (130 -250 мг/дл)
и триглицеридах \leq 6.8 ммоль/л (600 мг/дл)

8 недель «открыто» 10 мг/сут аторвастатина.

После этого больных с ХС ЛНП менее 3.4 ммоль/л (130 мг/дл) рандомизировали (n=10001) в группы двойной слепой терапии аторвастатином 10 (n=5006) и 80 (n=4995) мг/сут.

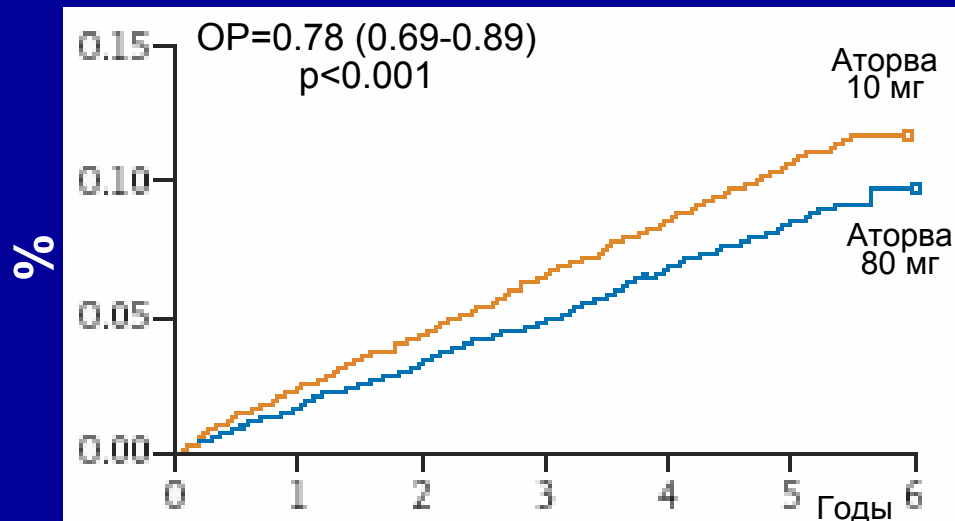
Продолжительность наблюдения (лечения) – 4.9 года (медиана)

TNT. Уровни липидов

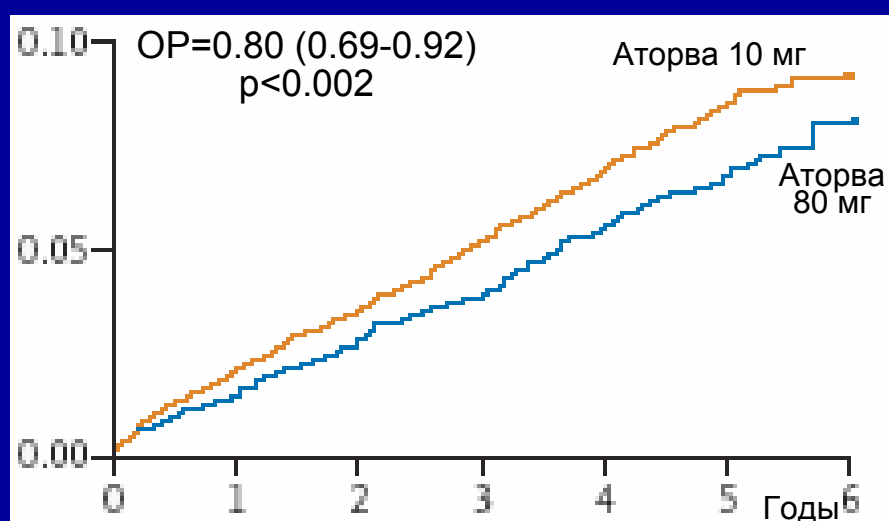


TNT. Результаты

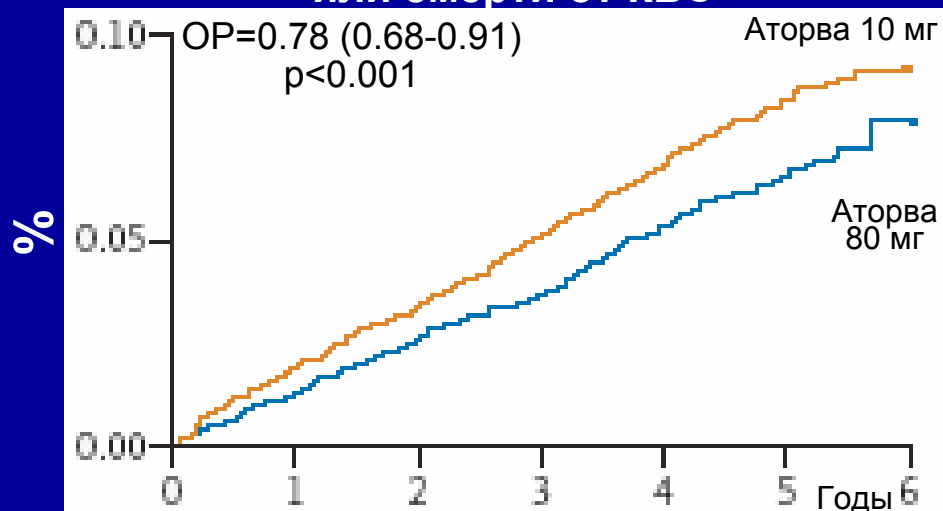
Основные сердечно-сосудистые события



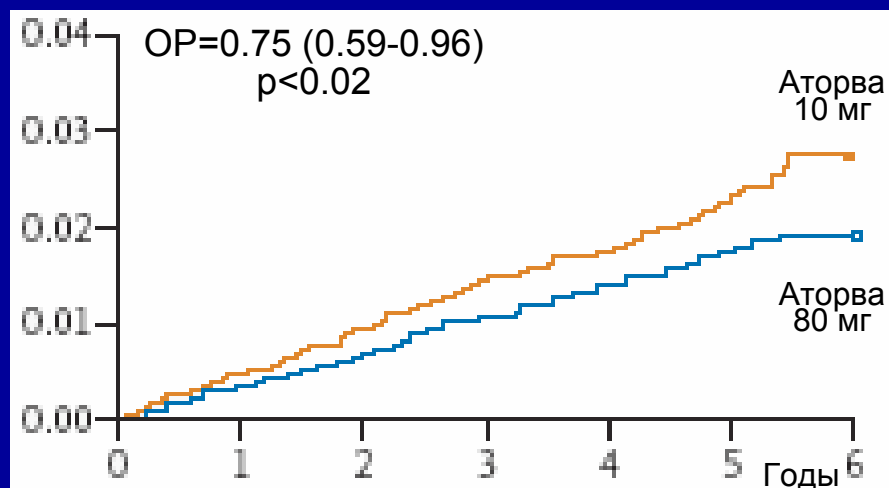
Основные коронарные события



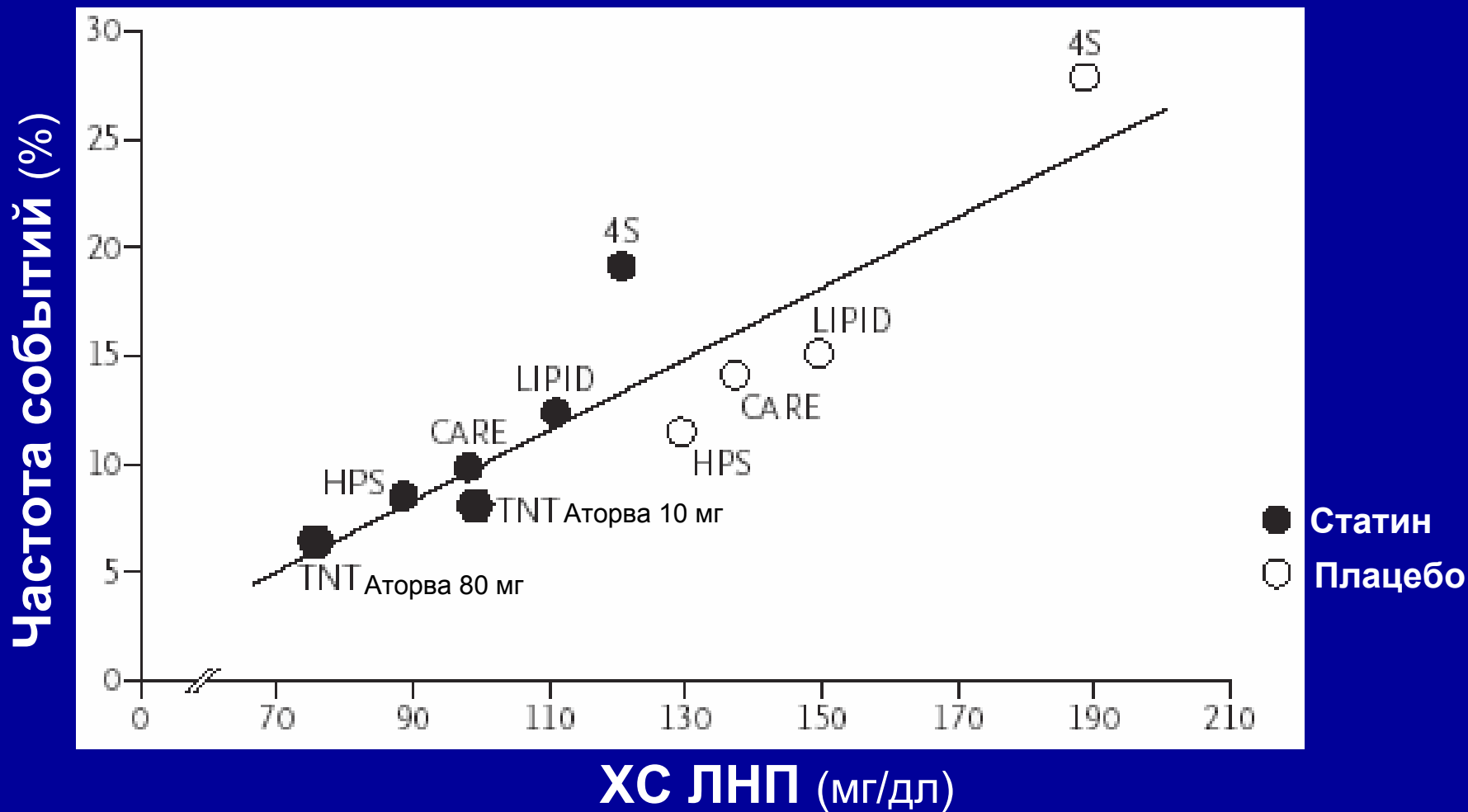
Нефатальные инфаркты миокарда или смерти от КБС



Фатальные или нефатальные инсульты



Частоты событий и уровень ХС ЛНП в исследованиях эффективности статинов во вторичной профилактике КБС



TNT. Комментарии

«Результаты TNT предвещают новую эру
в лечении явной коронарной болезни сердца»

LaRosa J. [1,2]

«Возможность предупреждать основные коронарные
события в таких масштабах
должна быть широко использована
(иметь огромное применение*) в здравоохранении».

Cannon C. [3]

«До того, как мы сможем рекомендовать выраженное
смещение целевых уровней ХС ЛНП у больных стабильной КБС,
требуется дальнейшее подтверждение

безопасности этого подхода»

Pitt B. [4]

* have a huge public-health implication

Статины и диабет

HPS (Исследование «Защита сердца»).

Диабет и применение статина (симвастатина)

В HPS включено

5963 человек (возраст 40-80 years) с диабетом
и 14573 больных

окклюзирующим заболеванием артерий без диабета.

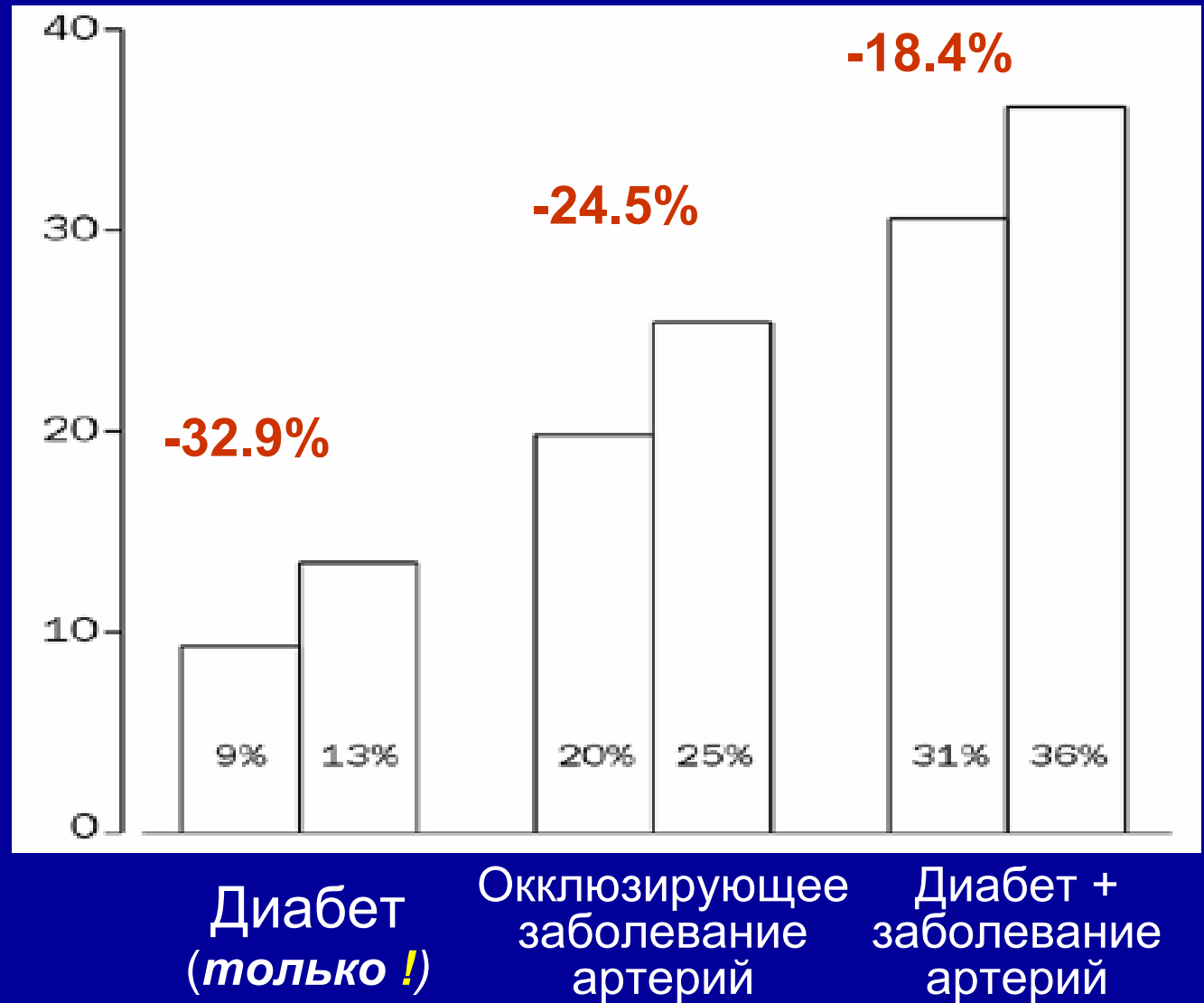
Рандомизированы к 40 мг/сут симвастатина или плацебо

Длительность - 5 лет

Lancet, V 361, N 9374, 14 June 2003

HPS. Влияние симвастатина на частоту основных сосудистых событий при диабете, окклюзирующем заболевании артерий и их сочетании

Доля больных
с сосудистыми событиями
(смерть от КБС, ИМ, инсульты,
рвскуляризации) в %



CARDS (испытание аторвастатина при диабете)

Аторвастатин 10 мг/сут или плацебо у больных диабетом типа 2 с ХС ЛНП ≤ 4.14 ммоль/л (160 мг/дл).

Без заболеваний коронарных, мозговых, или периферических сосудов, но с ≥ 1 признака высокого риска: (гипертония, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение).

N = 2838 (1428 - аторва, 1410 - плацебо). У 30% больных в каждой группе ретинопатия, у 15% микроальбуминурия, у 84-83.5% - гипертония (САД ≥ 140 или ДАД ≥ 90 мм Hg или антигипертензивные лекарства).

HbA1c (средний): плацебо - 7.8, аторвастатин - 7.9 %.

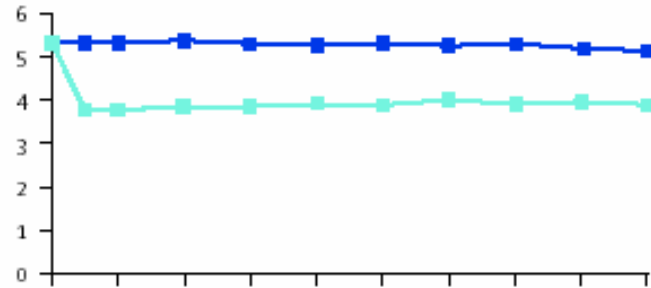
Гипогликемические препараты внутрь: по ~65%,
инсулин – по 14.7% больных в каждой группе.

Комбинация препараты внутрь+инсулин: плацебо - 4.2%, аторва - 5.0%,

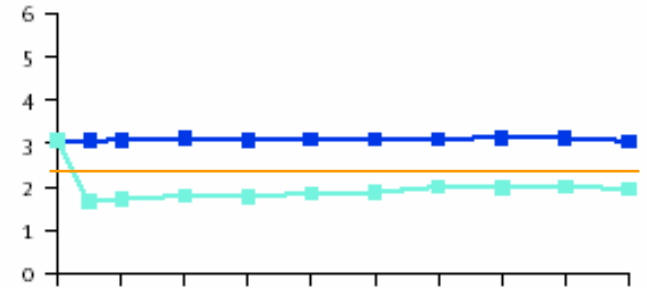
Только диета: плацебо - 16.2%, аторва - 15.0%.

CARDS. Липиды

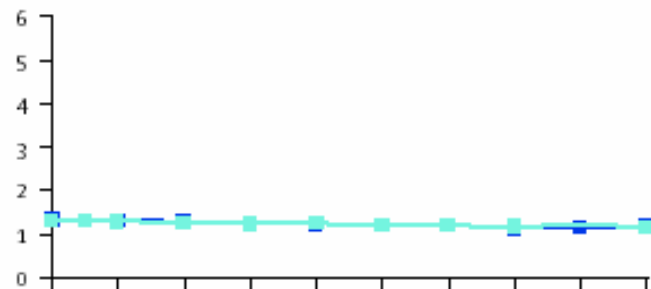
Общий
ХС
ммоль/л



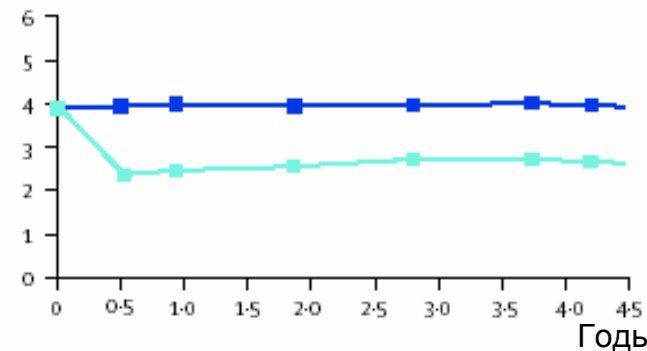
ХС
ЛНП
ммоль/л



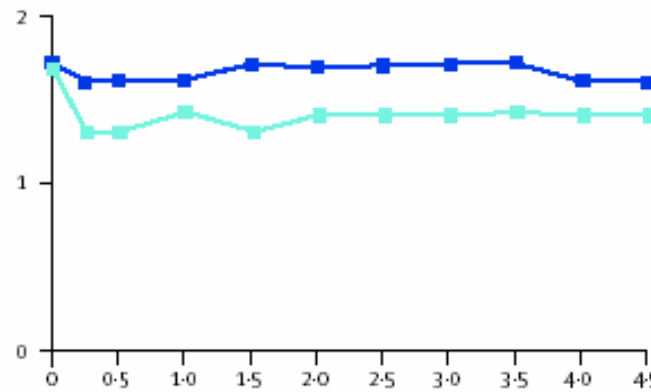
ХС
ЛВП
ммоль/л



ХС
не
ЛВП
ммоль/л



Три-
глицериды
ммоль/л



—■— Плацебо
—■— Аторвастатин

Годы

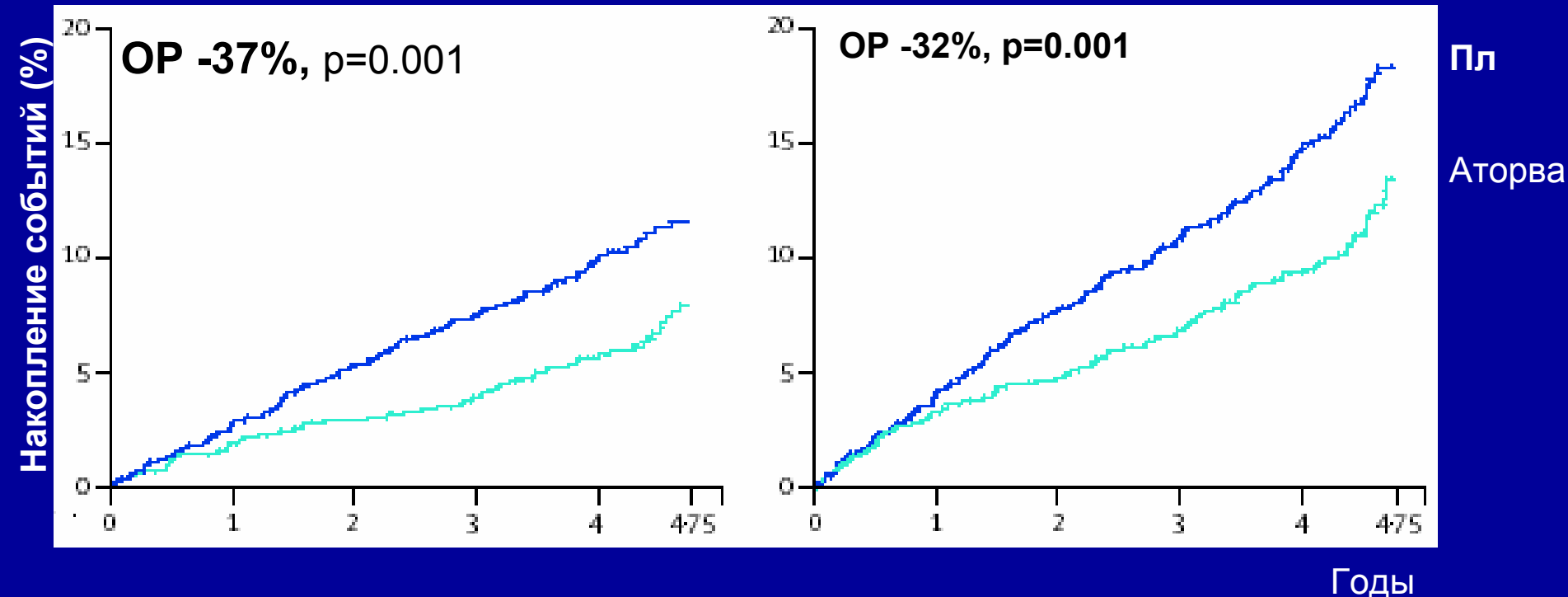
CARDS: сердечнососудистые события

Первичная конечная точка:

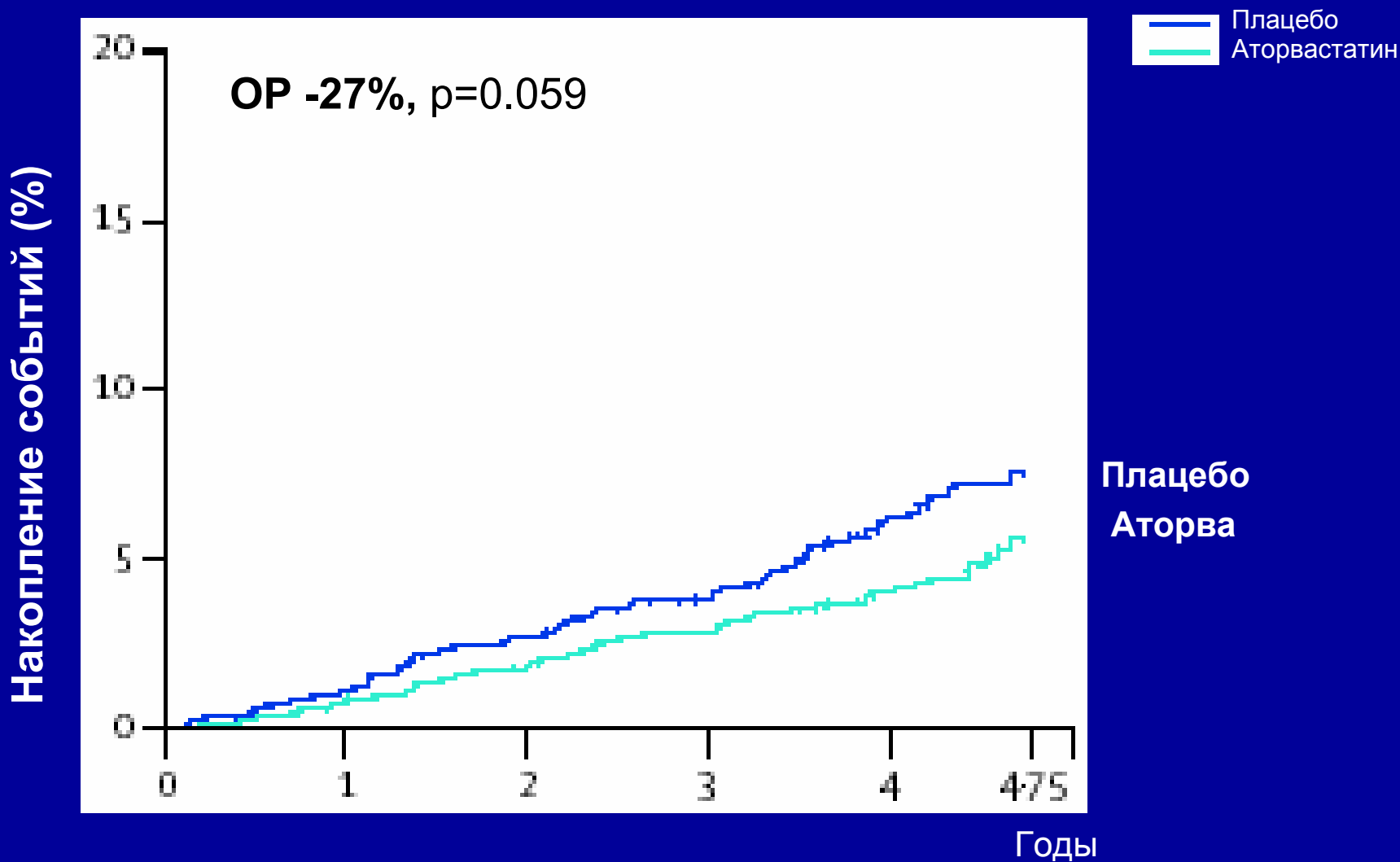
острая смерть от КБС, ИМ,
госпитализация из-за НС,
остановка сердца (оживление),
коронарная реваскуляризация,
или инсульт.

— Плацебо
— Аторвастатин

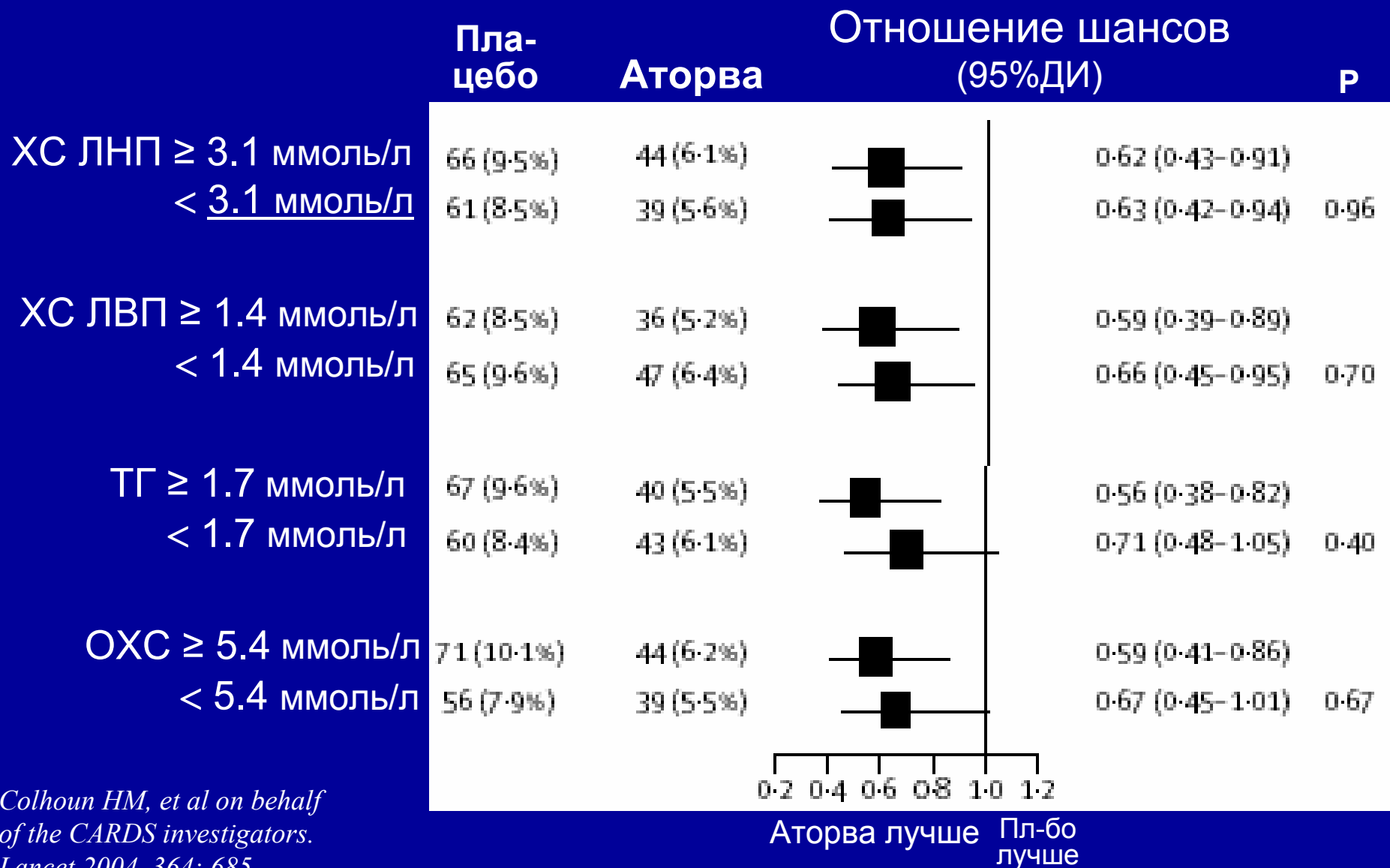
**Любая сердечнососудистая
конечная точка**



CARDS. Смерти от всех причин



CARDS результаты в зависимости от исходного уровня липидов



CARDS. Заключение Н.М.Colhoun

... у больных диабетом 2-го типа с ХС в нижней части распределения аторвастатин (10 мг/сут) безопасен и высоко эффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт.

... использование некоего порогового (целевого) уровня ХС ЛНП как единственного арбитра при решении вопроса о том, какой из больных диабетом должен получать лечение статином, уже не оправдано. ... определяющим фактором должен быть общий сердечно-сосудистый риск.

Дебаты о том, оправдано ли применение статинов у всех больных диабетом 2-го типа, должны теперь сфокусироваться на вопросе, существуют ли больные с достаточно низким риском, у которых можно воздержаться от этого безопасного и эффективного метода лечения?

Статины и гипертония

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)

19 342 больных гипертонией (40–79 лет, плюс по крайней мере 3 других сердечно-сосудистых фактора риска) рандомизированы к двум сравнивавшимся режимам антигипертензивной терапии.

Из них 10 305 человек с общим холестерином натошак **6.5 ммоль/л или менее** рандомизированы к дополнительному приему аторвастатина (10 мг) или плацебо.

Запланированная средняя длительность исследования - 5 лет,

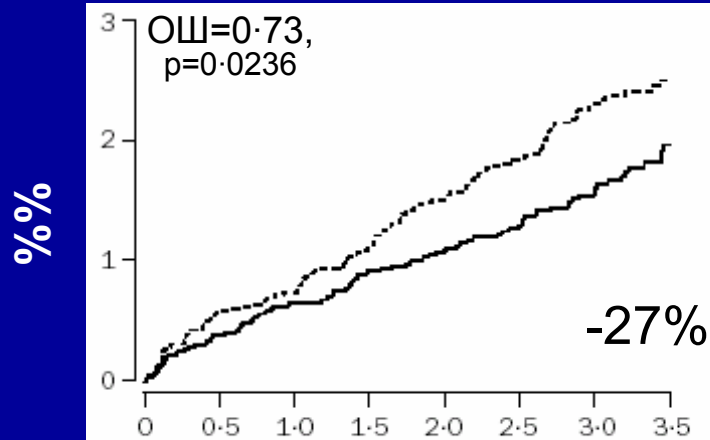
Первичная конечная точка - смерть от КБС и нефатальный ИМ.

ASCOT. Результаты (1)

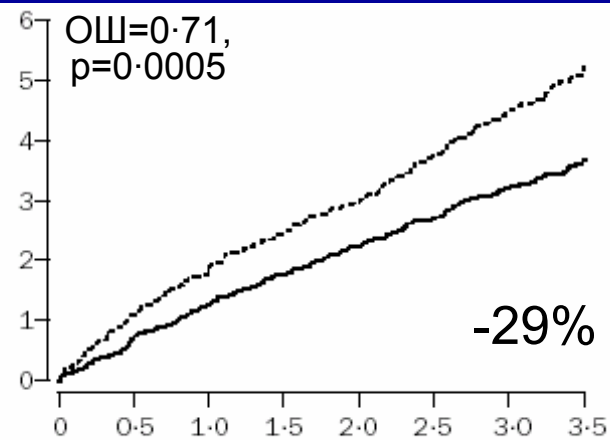
	1 год	Конец исследования	
ХС ЛНП аторва/плацебо	- 1.2 ммоль/л (-35%)	- 1.0 ммоль/л (-29%)	
Триглицериды аторва/плацебо	- 0.3 ммоль/л (-17%)	(-14%)	
		Аторвастатин	Плацебо
АД		138.3 / 80.4 мм рт.ст.	138.4 / 80.4 мм рт.ст.

ASCOT. Результаты (3)

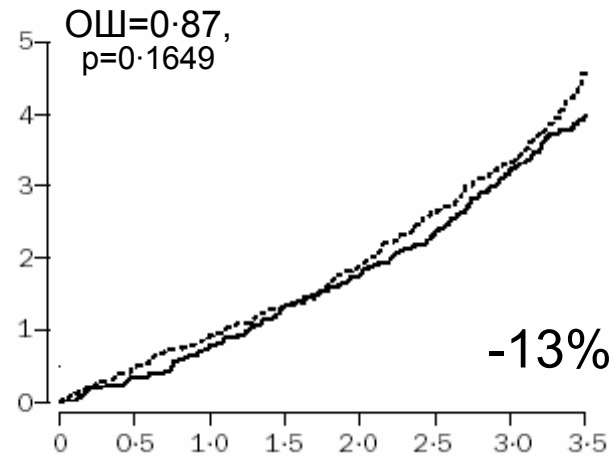
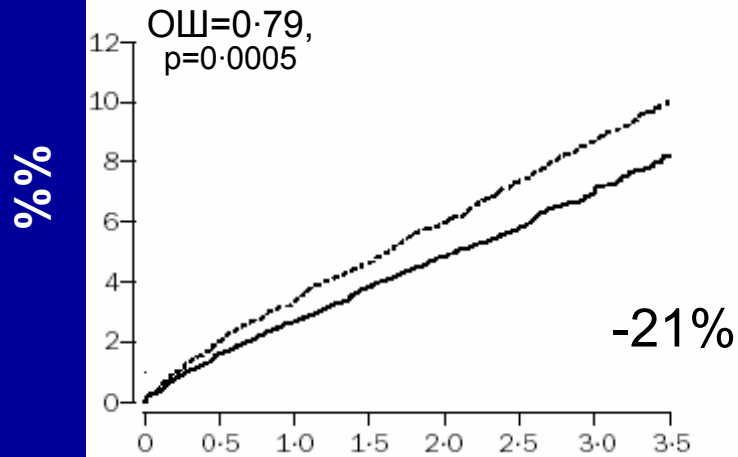
Инсульты



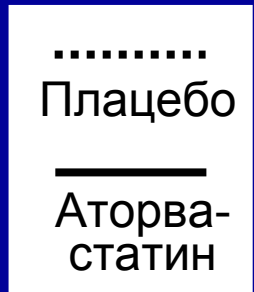
Все коронарные события



Годы



Годы



Все коронарные события и процедуры

Смерти от всех причин

ASCOT. Результаты (4)

Исходный уровень общего холестерина и эффективность аторвастатина

Исходный ОХС	Отношение рисков возникновения первичной конечной точки (смерть от КБС, нефатальный ИМ) аторвастатин/плацебо
>5.6 ммоль/л	0.63 (p=0.012)
≤5.6 ммоль/л	0.65 (p=0.015)
≥6.0 ммоль/л	0.69 (p=0.084)
5.0-5.99 ммоль/л	0.62 (p=0.011)
<5.0 ммоль/л	0.63 (p=0.098)

Рекомендации, касающиеся целевых уровней липидов в большей степени определяются соображениями стоимости, а не данными исследований о благоприятном эффекте лечения

Ramsay L.E. et al, Lancet 1996

С другой стороны – следует тщательно рассматривать убедительность данных. Например, в ASCOT вероятность прожить без событий

благодаря применению аторвастатина повысилась

с 95 до 97%

Применение статинов и коронарные события*

Испытание	Статин	N	События,* n		Уменьшение риска, %†	Не-предупрежденные события, %
			Группа контроля	Группа статина		
4S WOSCOPS CARE AFCAPS LIPID	Симва Права Права Лова Права	30,817	2,042	1,490	26	74
HPS	Симва	20,586	1,212	898	26	74
PROSPER	Права	5,804	356	292	19	81
ASCOT-LLA	Аторва	10,305	154	100	36	64
Все		67,462	3,764	2,780	27	73

* Не приведшие к смерти (нефатальные) ИМ и смерти от КБС;
в AFCAPS – еще и нестабильная стенокардия

† Взвешенная средняя

Атеросклероз. Некоторые положения выдвинутые на основании сделанного в 2004 г.

Целевые уровни ХС ЛНП ниже, чем еще недавно
постулировали в рекомендациях (PROVE – it).

С-реактивный белок – не хуже ХС ЛНП, а уж сочетание ... !!! (PROVE – it).

Статин – каждому больному диабетом - (CARDS).

Большинство причин заболеваний сердца нам известны –
это классические факторы риска (INTERHEART).

Кому не нужен центр удовольствий – скоро сможет воспользоваться
римонабантом, и устранить эти факторы риска – (Riolipids, Rioamerica).

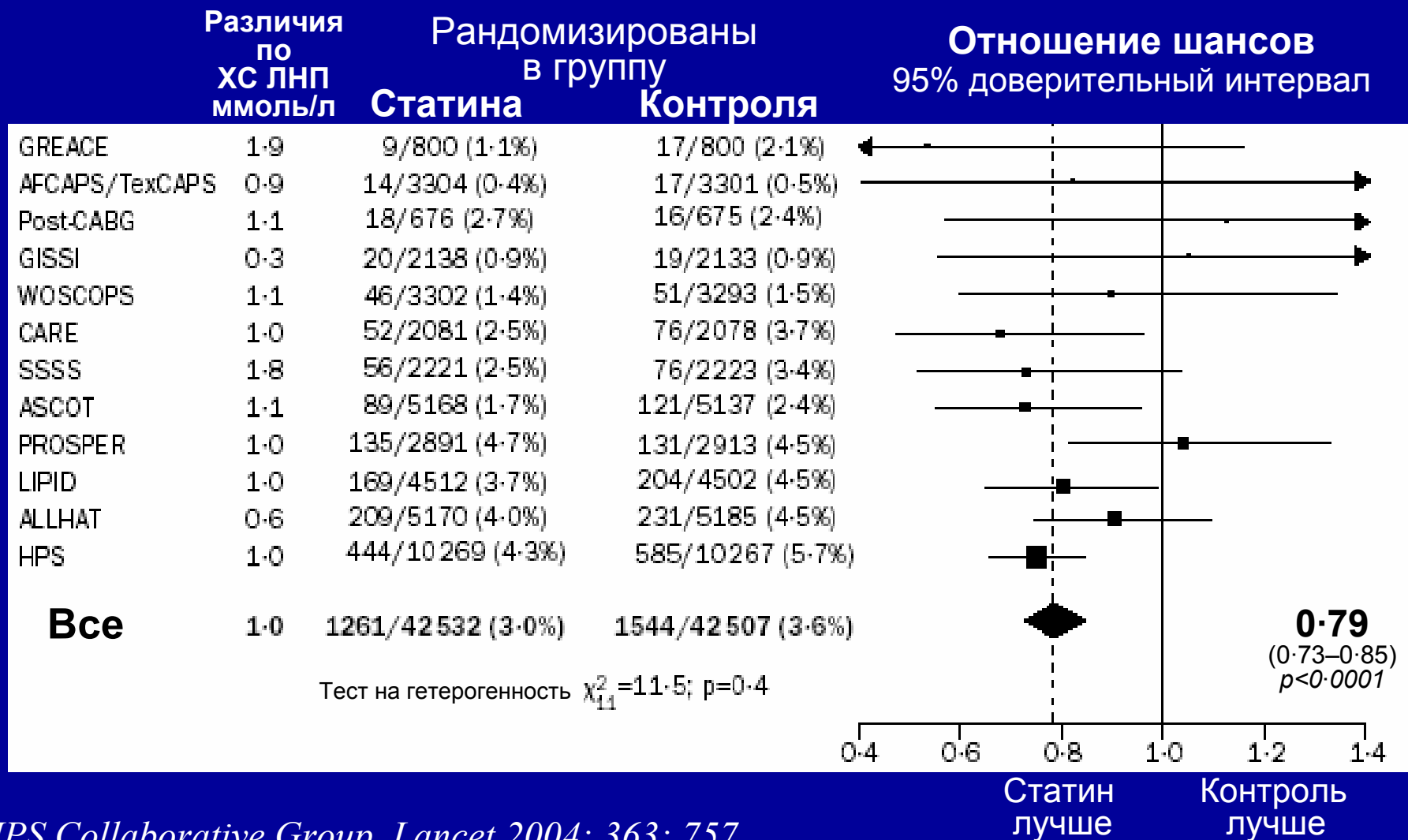
Противовоспалительные средства, которыми даже хотели лечить
острые коронарные синдромы и предупреждать ИМ и СС смерть
– сами вызывают инфаркты миокарда
(история с рофекоксибом и вообще с ингибиторами СОХ-2)

Мнение ААС другое – к 10 достижениям 2004

она отнесла только римонабант.

Статины и инсульты

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



Статины и сердечная недостаточность

Статины у больных сердечной недостаточностью (СН), соответствующих критериям высокого риска НОПХ США

1028 больных, рандомизированных в исследование лечения СН

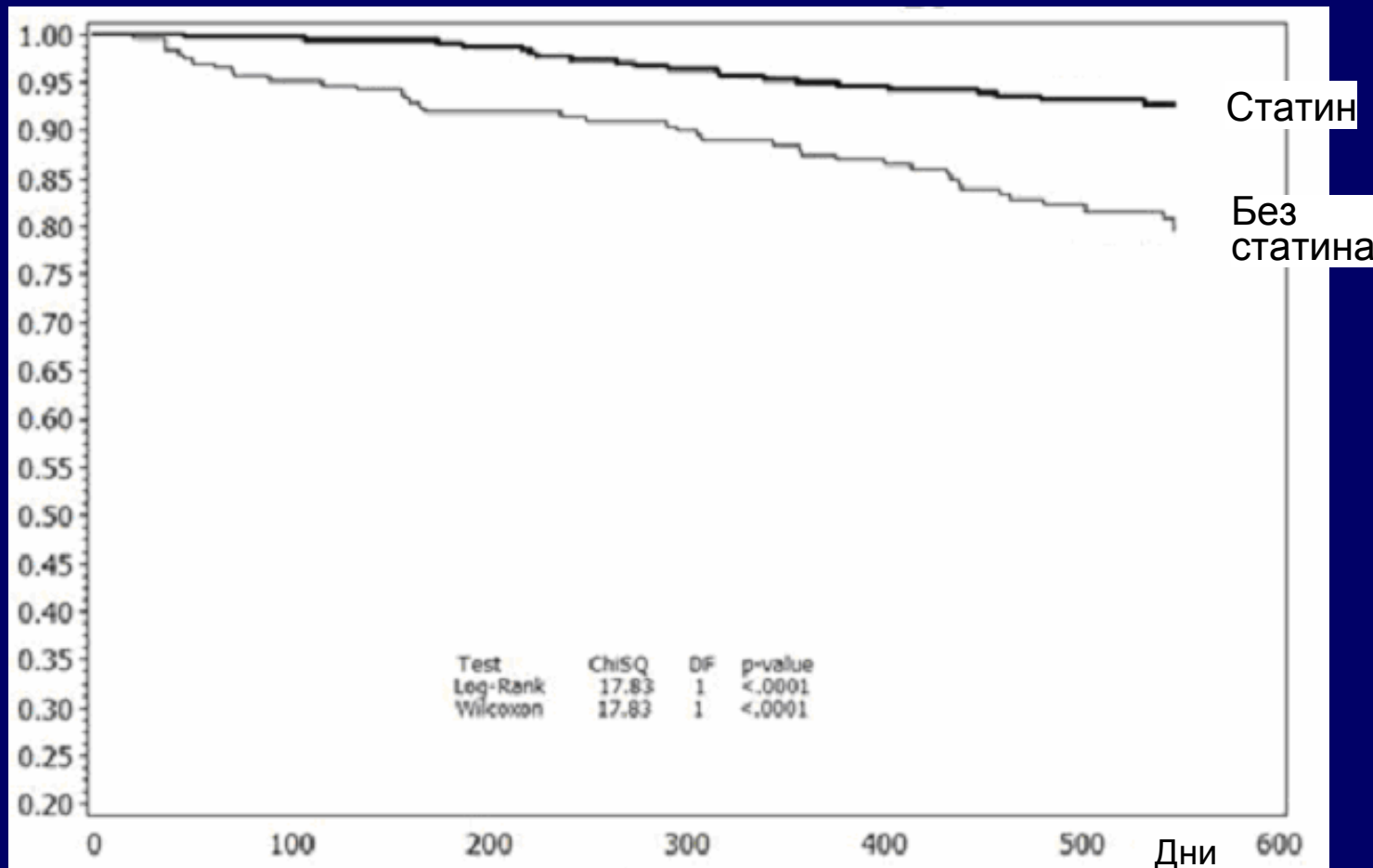
520 применяло статины, 508 – нет, длительность – 18 месяцев (медиана)

Статины - моложе, чаще мужчины, с КБС (81%/60%), чаще аспирин и β -блокаторы

Смертность – 9%, у принимавших статины – на 55% меньше ($p < 0.001$)

Больные с СН
ишемической
этиологии
или диабетом

Доля
ВЫЖИВШИХ



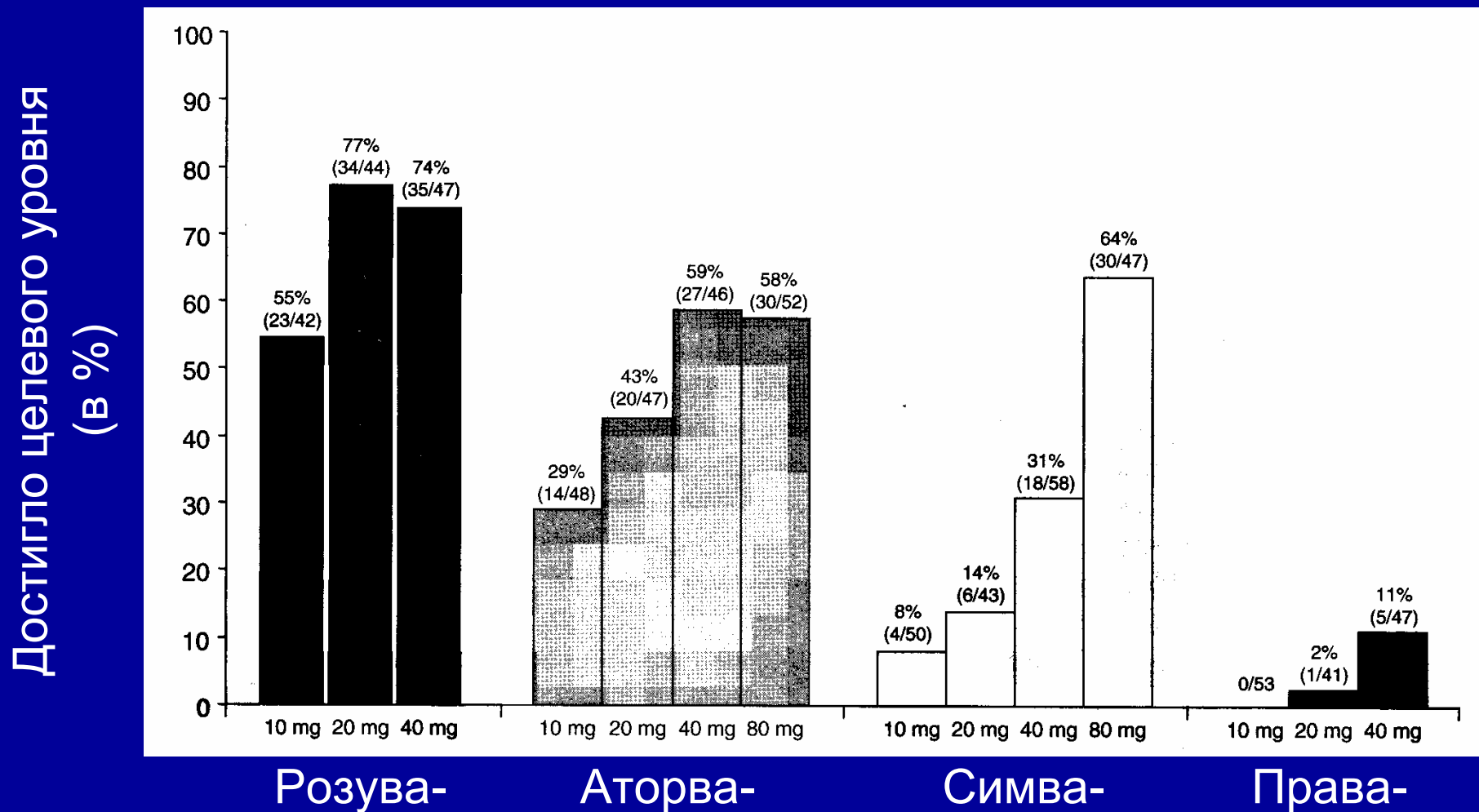
Малоизученные статины - розувастатин

Безопасность статинов

Целевые уровни ХС ЛНП [мг/дл (ммоль/л)] в АТР-III и отрезные (стартовые) точки для терапевтических изменений образа жизни и применения лекарств в разных категориях риска и их модификация на основании данных недавних клинических испытаний

Категория риска	Целевой ХС ЛНП	Уровень ХСЛНП для начала терапевтических изменений образа жизни	Стартовый уровень ХС ЛНП для применения лекарств
<i>Высокий риск:</i> КБС или ее эквиваленты (10-летний риск >20%)	<100 (2.6) Альтернативная цель: <70 (1.81)	≥100 (2.6)	≥100 (2.6) [<100 (2.6): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска (10-летний риск 10-20%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥130 [100-129 (2.6--3.34): лекарства возможны]
<i>Умеренно высокий риск:</i> 2 или более факторов риска (10-летний риск ≤20%)	<130 (3.36)	≥130 (3.36)	≥160 (4.14)
<i>Меньший риск:</i> 0–1 факторов риска	<160 (4.14)	≥160 (4.14)	≥190 (4,9) (160–189: ЛНП-снижающие лекарства возможны)

STELLAR. Больные с высоким риском КБС. Достижение целевого ХС ЛНП <2.6 ммоль/л за 6 недель.



Розувастатин –добавления к инструкции (требование FDA)

MAR 11 2005

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

WARNINGS; Myopathy/Rhabdomyolysis section

...In clinical trials, the incidence of myopathy and rhabdomyolysis increased at doses of rosuvastatin above the recommended dosage range (5 to 40 mg). In post-marketing experience, effects on skeletal muscle, e.g., uncomplicated myalgia, myopathy and rarely, rhabdomyolysis have been reported in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors including rosuvastatin. As with other HMG-CoA reductase inhibitors, reports of rhabdomyolysis with rosuvastatin are rare, but higher at the highest marketed dose (40 mg). Factors that may predispose patients to myopathy with HMG-CoA reductase inhibitors include advanced age (≥ 65 years), hypothyroidism, and renal insufficiency.

В клинических испытаниях частота возникновения миопатии и рабдомиолиза возрастала при использовании розувастатина в дозах, превосходящих рекомендуемые (5-40 мг).

При применении в широкой практике (период постмаркетинга) сообщалось о влиянии на скелетные мышцы, например, неосложненной миалгии, миопатии и редко рабдомиолизе у больных, лечившихся ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, в том числе и розувастатином.

Как и при других ингибиторах ГМГ КоА редуктазы, сообщения о рабдомиолизе на розувастатине редки, но частота их возрастает при использовании наивысшей дозы (40 мг).

Факторами, которые могут предрасполагать к миопатии при применении ингибиторов ГМГ КоА редуктазы относятся возраст ≥ 65 лет, гипотиреозидизм и почечная недостаточность.

Частота случаев миопатии/рабдомиолиза в первые 6 мес после разрешения применения различных статинов

Статин	№ случаев	№ рецептов	Случаев/100000 рецептов
Ловастатин (все дозы)	0	928 000	0
Правастатин (до 40 мг)	0	329 000	0
Симвастатин (до 40 мг)	0	86 000	0
Флувастатин (все дозы)	0	392 000	0
Аторвастатин (все дозы)	1	1 626 000	0.06/100000
Церивастатин (до 0.3 мг)	0	59 000	0
Розувастатин (все дозы)	2	763 000	0.3/100000
Симвастатин 80 мг	0	35 000	0
Правастатин 80 мг	0	59 000	0
Церивастатин 0.4 мг	5	250 000	2/100000
Церивастатин 0.8 мг	25	165 000	15.2/100000



Частота сообщений о миопатии/рабдомиолизе при применении розувастатина



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

MAR 11 2005

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

Table 2. Summary of Reporting Rates of Myopathy/Rhabdomyolysis for Rosuvastatin During 3 Different Reporting Time Periods

Time Period	No. of Cases	Estimate No. of Rx*	Reporting Rate/100,000 Rx
August 2003-February 2004	2	763,000	0.3
August 2003-May 2004	8	2,557,000	0.3
August 2003-October 2004	26	6,071,000	0.43

*IMS Health National Prescription Audit Plus Database

Период	Число случаев	Примерная оценка числа выписанных рецептов	Частота рабдомиолиза на 100000 рецептов
Август 2003 - февраль 2004	2	763 000	0.3
Август 2003 - май 2004	8	2 557 000	0.3
Август 2003 - октябрь 2004	26	6 071 000	0.43

Частота протеинурии в двойных слепых контролируемых испытаниях

% пациентов с протеинурией ($\geq ++$) на любом из визитов

Вступительный период диеты

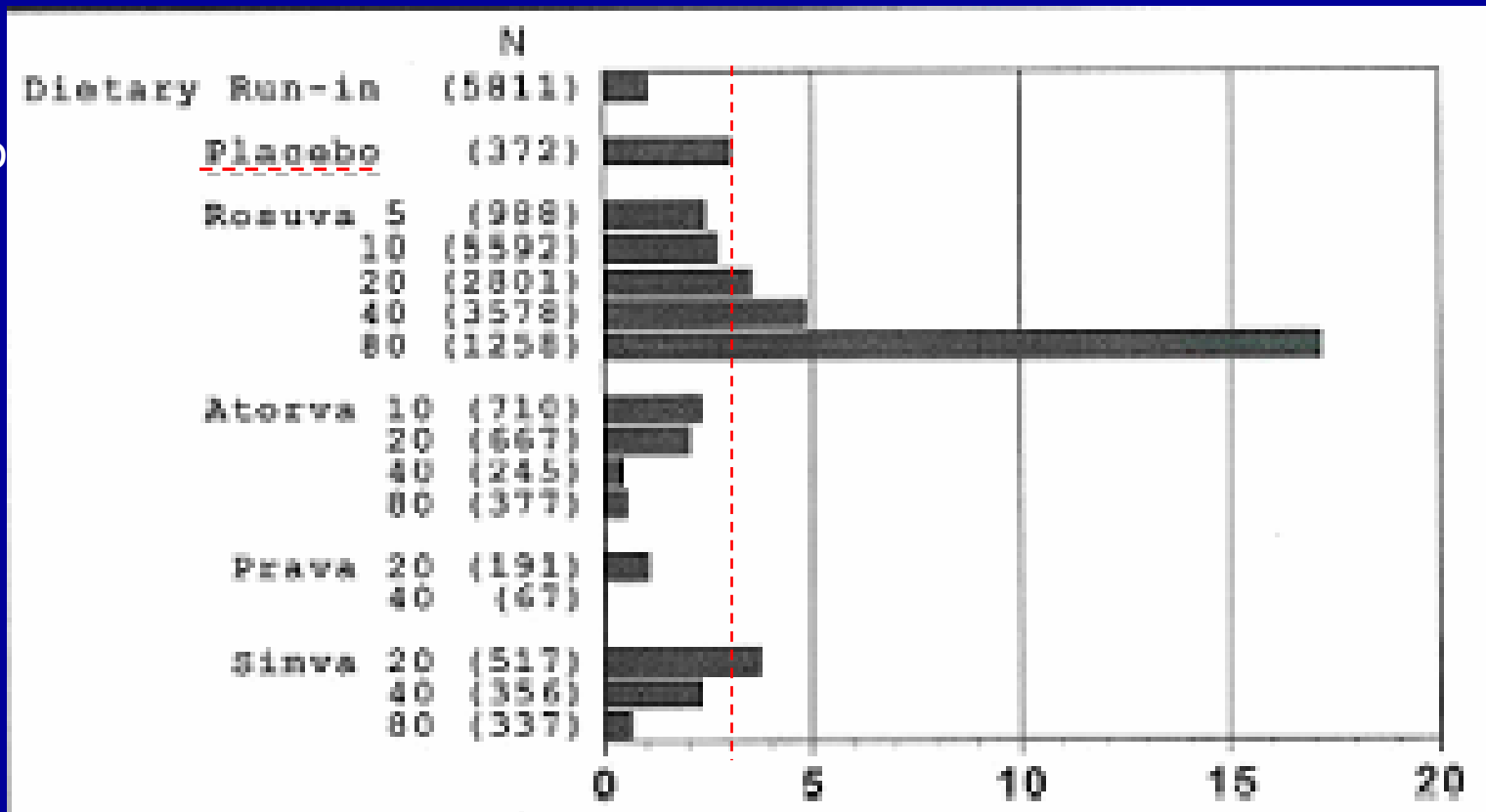
Плацебо

Розува-
статин

Аторва-
статин

Права-
статин

Симва-
статин



Доля больных (в %)



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

MAR 11 2005

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

Заключение

Данные исследований как клиническими конечными точками указывают на желательность выраженного снижения уровней ХС ЛПН, особенно при КБС и ее эквивалентах.

Эти данные стали основанием для предложения экспертами НОПХ нового целевого уровня ХС ЛПН для больных КБС ее эквивалентами (1.8 ммоль/л*).

Достижение такого уровня возможно при использовании высоких доз давно применяющихся статинов или новых высокоактивных, но пока еще мало изученных препаратов этой группы.

Статины, безопасность и эффективность которых бесспорны, существуют. Именно эти средства и следует использовать во вторичной и первичной профилактике атеросклеротических заболеваний.

* не принято ВНОК