

Что происходит с холестерином у обычного больного с обычной гиперхолестеринемией при амбулаторном назначении 1–2 таблеток симвастатина? Часть 1. Клинические эффекты амбулаторной терапии статинами в рамках Российской федеральной программы исследований

Агеев Ф. Т.¹, Плисюк А. Г.¹, Выгодин В. А.²,

¹ – ФГУ «РКНПК Росздрава», НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова, Москва, ² – ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава», Москва

Резюме

Актуальность. Эффективность терапии одним и тем же классом препаратов (например, статинами) в клинических исследованиях (КИ) и в реальной жизни могут существенно отличаться не в пользу реальной жизни. Цель. Проект СИМ-С1 – оценка эффективности и безопасности применения симвастатина (препарат Симгал®, TEVA) не в КИ, а в условиях обычной медицинской практики у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией. Материалы и методы. Данный проект являлся открытым исследованием-наблюдением, проводимым в 75 городах Российской Федерации. В проект были включены 740 пациентов старше 18 лет с первичной гиперхолестеринемией (общий холестерин сыворотки (ОХС) более 5,5 ммоль/л у пациентов без ИБС или более 4,5 ммоль/л у пациентов с ИБС или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 3,0 ммоль/л у пациентов без ИБС или более 2,6 ммоль/л у пациентов с ИБС) при неэффективности месячной диетотерапии. Результаты. Серьезные с клинической точки зрения состояния или явления, не потребовавшие отмены симвастатина, отмечены у 30 (5,3%) больных. Снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП до целевого уровня к концу исследования было достигнуто у 57,5% и 51,4% больных соответственно. Важным итогом исследования можно считать доказательство того, что и в обычной амбулаторной работе при использовании надежного генерического статина, а не только в КИ с оригинальным препаратом, контролируемая терапия позволяет достичь нужного результата, если не у всех, то, по крайней мере, у большей части нуждающихся в этом больных.

Summary

Urgency. Efficacy of treatment with the same drug class (for example, statins) may considerably differ in clinical trials (CT) and in real life not in favor of real life. **Aim.** The project SIM-S1, evaluation of simvastatin (Simgal®, TEVA) efficacy and safety in patients with hypercholesterolemia in the setting of real medical practice rather than CT. **Materials and methods.** This project was an open observational study performed in 75 cities of the Russian Federation. The project enrolled 740 patients older than 18 years with primary hypercholesterolemia (total serum cholesterol (TSC) >5.5 mmol/L for patients without IHD and >4.5 mmol/L for patients with IHD, or low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3.0 mmol/L for patients with IHD or >2.6 mmol/L for patients with IHD) after failure of 1-month dietary treatment. **Results.** Clinically serious conditions or events which did not require simvastatin withdrawal were observed in 30 (5.3%) patients. 57.5% and 51.4% of patients reduced their levels of TSC and LDL-C, respectively, to target values. An important result of the study was confirmation of the fact that controlled therapy allows at least most of patients to achieve an appropriate effect using a reliable generic statin in the conditions of routing outpatient treatment and not only in CT using an original drug.

Современная, предусмотренная всеми стандартами терапия больных с гиперхолестеринемией предусматривает обязательное назначение статинов – класса препаратов, доказавших свою высокую лечебную и профилактическую эффективность в ходе огромного числа специально спланированных клинических исследований (КИ) [1]. Однако условия реальной практики, особенно практики амбулаторной, значительно отличаются от условий проведения КИ. Это касается и подбора больных, и контроля за приемом препаратов: в условиях реальной практики больные, как правило, очень отличаются от тех, кто участвует в КИ, прежде всего обилием сопутствующих заболеваний, к тому же и прием препаратов не такой четкий и контролируемый, как в КИ. Более того, назначение и контроль терапии статинами в реальной практике, как правило, осуществляется не всегда подготовленными для этой цели врачами-терапевтами, что не допускается условиями КИ. В результате эффективность терапии одним и тем же классом препаратов (например, статинами) в КИ и в обычной практике может существенно отличаться – не в пользу, естественно, реальной жизни.

Целью проекта СИМ-С1 стало получение клинических данных по эффективности и безопасности симвастатина (препарат Симгал®, TEVA) при его применении не в КИ, а в условиях обычной медицинской практики у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией, при наличии или отсутствии других факторов риска сердечно-сосудистых событий; а также изучение того, как больные соблюдают предписания врача в условиях обычной практики.

Материалы и методы

Данный проект являлся открытым исследованием-наблюдением, проводимым в 75 городах Российской Федерации. В проект были включены 740 пациентов старше 18 лет с пер-

вичной гиперхолестеринемией (общий холестерин сыворотки (ОХС) более 5,5 ммоль/л у пациентов без ИБС или более 4,5 ммоль/л у пациентов с ИБС, или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 3,0 ммоль/л у пациентов без ИБС или более 2,6 ммоль/л у пациентов с ИБС) при неэффективности месячной диетотерапии.

При обычном амбулаторном посещении врача больному с гиперхолестеринемией, не имеющему каких-либо противопоказаний к приему статинов, назначался симвастатин и предлагались (без уговоров, в пределах обычной практики) повторные визиты с целью контроля эффективности и безопасности лечения с периодичностью 1 раз в месяц на протяжении 1 года. То есть полным исполнением протокола считалось в случае, если больной посещал врача не менее 13 раз, включая первичное посещение. Препарат больной приобретал в аптечной сети самостоятельно или получал по системе дополнительного льготного обеспечения (ДЛО), в зависимости от правил, принятых в каждом регионе. Главным условием было то, что препарат не выдавался больному бесплатно, прямо на приеме у врача, что принципиально отличает данный протокол от стандартных КИ и приближает его к реальной практике. Симвастатин назначался в строгом соответствии с показаниями и противопоказаниями согласно инструкции по применению. По усмотрению врача раз в месяц проводилась корректировка дозы, но максимальная суточная доза не должна была превышать 80 мг. Ограничений на предшествующую и сопутствующую терапию не накладывалось (за исключением приема других статинов).

Эффективность терапии симвастатином оценивалась по конечному уровню ОХС и ХС ЛПНП, числу больных, достигших целевого уровня холестерина, а также по частоте разви-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, отобранных для окончательного анализа

Всего больных	569
Из них:	
• женщин	348 (61,2%)
• мужчин	221 (38,8%)
Возраст, лет	31–86
Средний возраст, лет	58,5 ± 0,4
Старше 60 лет, %	42,7
Средний индекс массы тела, кг/м ²	29,4 ± 4,75
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	37,8
АГ, %	80,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	150,5 ± 0,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	91,0 ± 0,5
ИБС (%)	75,4
Общий холестерин, ммоль/л	6,99 ± 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,59 ± 0,05
Сахарный диабет, %	14,6
Курение >5 сигарет в день, %	17,9
Процент больных, имеющих дополнительно 1 и более факторов риска	92,3

тия серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая смерть по любой причине, смерть, связанную с сердечно-сосудистым заболеванием, ИМ, операцию реваскуляризации сердца. Целевой уровень ОХС составлял <5,5 ммоль/л для пациентов без ИБС и <4,5 ммоль/л для больных с ИБС; для ХС ЛПНП эти уровни составляли <3,0 и <2,6 ммоль/л соответственно. Безопасность терапии определялась по частоте клинически значимых отклонений от нормы (как минимум, в 3 раза) печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы и по частоте возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Из 740 пациентов, включенных в исследование, в окончательный анализ эффективности и безопасности были отобраны пациенты, посетившие врача не менее 4 раз за 12 месяцев – их оказалось 569 (76,9%). Первый визит стал исходным (0 неделя); 2-й – повторным (медиана времени между 1 и 2 визитом составила 4 недели), 3-й – промежуточным (медиана времени между 1 и 3 визитом – 25 недель) и 4-й – последним (медиана времени между 1 и 4 визитом – 49 недель).

Клинико-демографическая характеристика больных, отобранных для окончательного анализа, представлена в таблице 1. Данные представлены в виде $M \pm m$. Проверка на статистическую значимость изменения лабораторных показателей проводилась с использованием парного критерия Стьюдента с подтверждением вывода непараметрическим знаковым критерием рангов Вилкоксона. Для сравнения частоты достижения целевого уровня холестерина между группами пациентов с наличием и отсутствием факторов риска использовался критерий χ -квадрат.

Статистическая обработка социологической информации проведена с использованием специального пакета программ SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Результаты

Клиническая эффективность и безопасность терапии симвастатином

Из 569 отобранных в окончательный анализ пациентов завершили исследование в полном соответствии с протоколом 364 (64%) или 49,2% от общего числа больных ($n=740$), включенных в исследование. Средняя длительность приема препарата составила $44,2 \pm 0,5$ недели (от 10 до 59 недель).

Самыми частыми причинами досрочного завершения протокола стали причины, не связанные с приемом симвастатина: несоблюдение правил протокола, пропуск визита, возникновение сопутствующего заболевания, влияющего на оценку препарата, другие причины, не связанные непосредственно с симвастатином ($n=195$, 34,2%). Лишь

Таблица 2. Динамика уровня холестерина сыворотки

Холестерин	Исходно	Повторный визит	Промежуточный визит	Последний визит
Общий холестерин, ммоль/л	6,99 ± 0,05	6,09 ± 0,05	5,04 ± 0,04	4,70 ± 0,03
Δ%	–	–12,6 ± 0,5*	–26,9 ± 0,5*	–31,3 ± 0,5*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,59 ± 0,05	3,97 ± 0,05	3,17 ± 0,04	2,90 ± 0,04
Δ%	–	–13,5 ± 0,8*	–30,1 ± 0,9*	–35,2 ± 0,9*

* – $p < 0,001$ к исходному уровню

у 6 (1,1%) больных причиной прекращения приема симвастатина стало серьезное нежелательное явление: у 3 больных развился ИМ, 1 больной умер внезапно, 2 больным была выполнена операция коронарного шунтирования. Еще у 4 (0,7%) больных симвастатин был отменен из-за его неэффективности.

За весь период наблюдения у 30 (5,3%) больных были отмечены серьезные с клинической точки зрения состояния или явления, не потребовавшие отмены симвастатина, среди которых в 26 (4,6%) случаях это была госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания.

Клинически значимые изменения лабораторных показателей были отмечены в 12 (2,1%) случаях: в 7 из них отмечалось повышение уровня АЛТ, в 2 – АСТ, еще в 2 – щелочной фосфатазы и у 1 больного – КФК.

Динамика уровня холестерина

Терапия симвастатином сопровождалась достоверным от визита к визиту ($p < 0,001$) последовательным снижением уровня как ОХС, так и ХС ЛПНП, достигшим к последнему визиту в среднем –31,3 и –35,2% соответственно (табл. 2).

Снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП до целевого к концу исследования было достигнуто у 57,5% и у 51,4% больных соответственно.

Снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня ХС ЛПНП в сравниваемых подгруппах

Терапия симвастатином приводила к достоверному и практически равному снижению уровня ХС ЛПНП во всех сравниваемых подгруппах больных (табл. 3). Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП между подгруппами также не различалась, за исключением больных с ИБС, у которых нормализация ХС ЛПНП происходила несколько реже, чем у больных без ИБС (46,9 против 63,3% соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 3. Снижение уровня ХС ЛПНП к последнему визиту и % больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах

Подгруппы	n	Δ% ХС ЛПНП	p	% больных, достигших целевого уровня	p
Мужчины	124	–33,1 ± 1,35	<0,1	52,2	н. д.
Женщины	205	–36,5 ± 1,17		50	
Моложе 60 лет	177	–34,6 ± 1,13	н. д.	50,9	н. д.
60 лет и старше	152	–35,9 ± 1,42		52	
с ИБС	239	–35,6 ± 1,04	н. д.	46,9	<0,01
без ИБС	90	–34,2 ± 1,76		63,3	
с АГ	265	–35,4 ± 0,99	н. д.	51,7	н. д.
без АГ	64	–34,5 ± 2,09		50	
с СД	33	–36,9 ± 3,25	н. д.	54,5	н. д.
без СД	296	–35,0 ± 0,93		51	
с ИМТ >30 кг/м ²	106	–34,8 ± 1,59	н. д.	50	н. д.
без ИМТ <30 кг/м ²	223	–35,4 ± 1,08		53,4	
Курящие ≥5 сигарет	102	–34,9 ± 1,59	н. д.	51,7	н. д.
Курящие <5 сигарет/не курящие	467	–36,4 ± 0,99		50,4	

Таблица 4. Снижение уровня ХС ЛПНП к последнему визиту и % больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппах с разным числом ФР

Показатель	Без ФР (n=44)	С 1-м ФР (n=160)	С 2-я ФР (n=242)	С 3-я ФР (n=117)
Δ% ХС ЛПНП	-34,2 ± 2,7*	-35,1 ± 1,7*	-34,8 ± 1,3*	-36,2 ± 2,14*
% больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП	51,9	54,7	48,2	54,4

* – p<0,001 по сравнению с исходом

Снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня у больных с разным числом сопутствующих факторов риска

Для данного анализа принимались во внимание следующие факторы риска: АГ, курение >5 сигарет/день, ожирение, и возраст >60 лет. В соответствии с числом имеющихся факторов риска (ФР) все больные были разделены на 4 подгруппы: 1-без ФР (n=44), с 1 любым ФР (n=160), с 2 любыми ФР (n=242), с 3 любыми ФР (n=117) (табл. 4). Все четыре перечисленные выше ФР имели всего 6 больных, что было недостаточно для формирования отдельной группы и проведения сравнительного анализа.

В подгруппе больных без ФР и подгруппах с 1, 2 и 3 ФР терапия симвастатином сопровождалась примерно равным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 34–36%. В подгруппе, состоящей из шести больных с 4 ФР, снижение уровня ХС ЛПНП достигало 47,4%, однако это снижение достоверно не отличалось от результатов терапии в других подгруппах.

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в подгруппе без ФР и подгруппах больных с 1, 2 и 3 факторами риска было примерно одинаковым и составляло в среднем 48–55%.

Снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня у больных с разным исходным уровнем ХС ЛПНП

Все больные были разделены по квартилям в соответствии с исходным уровнем ХС ЛПНП (табл. 5).

Во всех 4 квартилях терапия симвастатином сопровождалась достоверным снижением уровня ХС ЛПНП (p<0,001 для всех квартилей). При этом степень снижения ХС достоверно нарастала с увеличением исходного уровня ХС ЛПНП, достигая максимума в 4-й квартили. Однако число больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в 4-й квартили, составило всего 34,1%, что было достоверно меньше, чем во всех других квартилях, где этот показатель составлял в среднем 53–62%.

Снижение уровня ХС в группах с разной стартовой дозой симвастатина и динамика дозового режима

Стартовая доза симвастатина составила: 5 мг у 1 больного, 10 мг у 241 (42,4%) больного, 20 мг у 322 (56,7%) больных и еще 5 (0,9%) больным уже на первом визите было назначено 40 мг препарата. На последнем визите дозы препарата распределились следующим образом: 5 мг – 1 больной; 10 мг – 186 (32,7%) больных; 15 мг – 4 больных; 20 мг – 334 (58,7%) больных; 30 мг – 8 больных и 40 мг – 36 (6,3%) больных. Средняя доза симвастатина среди больных, включенных в окончательный анализ, составила 18,1 ± 7,5 мг.

Клиническая характеристика больных и гипохолестеринемический эффект терапии в «стандартных» дозовых группах представлены в таблице 6.

Таблица 5. Снижение уровня ХС ЛПНП к последнему визиту и % больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в 4 квартилях больных с разным исходным уровнем ХС ЛПНП

Показатель	1 квартиль ХС ЛПНП <4,0 ммоль/л (n=90)	2 квартиль 4,0 ≤ ХС ЛПНП <4,4 ммоль/л (n=130)	3 квартиль 4,4 ≤ ХС ЛПНП <5,1 ммоль/л (n=167)	4 квартиль ХС ЛПНП >5,1 ммоль/л (n=144)
Δ% ХС ЛПНП	-21,8 ± 1,8	-32,9 ± 1,5*	-39,1 ± 1,3**	-45,1 ± 1,5**
% больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП	53,3	61,6	57,5	34,1***

* – p<0,001 по сравнению с 1 квартилью, ** – p<0,01 по сравнению со 2 квартилью, *** – p<0,01 по сравнению с 3 квартилью, **** – p<0,01 по сравнению со 2 и 3 квартилью

Таблица 6. Клиническая характеристика больных и гипохолестеринемический эффект терапии в разных дозовых группах

Показатель	Стартовая доза симвастатина		
	Группа 1 10 мг (n= 241)	Группа 2 20 мг (n=322)	Группа 3 40 мг (n=5)
Мужчин,%	34	41,9	80
Сахарный диабет,%	13	14	80,0#
ИБС,%	60,2	86,7***	100
Исходное систолическое АД, мм рт. ст.	146,2 ± 1,3	153,2 ± 1,1***	187,0 ± 3,0***
Исходный уровень ОХС, ммоль/л	6,83 ± 0,08	7,10 ± 0,06**	7,70 ± 0,47
Финальный уровень ОХС, ммоль/л	4,75 ± 0,05	4,69 ± 0,04	4,80 ± 0,20
Δ% ОХС к финальному визиту	-29,3 ± 0,9	-32,7 ± 0,7**	-36,3 ± 5,6
% больных, достигших целевого уровня ОХС	64,5	53,7*	20

*, **, *** – p<0,05; p<0,01; p<0,001 по сравнению с 10 мг
#, ### – p<0,05; p<0,001 по сравнению с 20 мг

Стартовую дозу 20 мг симвастатина, по сравнению с 10 мг чаще назначали более тяжелым больным – мужчинам с ИБС, более высоким исходным уровнем АГ и ХС. Несмотря на более сильное гипохолестеринемическое действие 20 мг, нормализация уровня ОХС у этих больных отмечалась реже, чем в группе 10 мг (53,7% против 64,5% соответственно, p<0,05). Тенденция к назначению более высоких стартовых доз симвастатина у более тяжелых больных подтверждается на примере 5 больных 3-й группы (у всех была ИБС, высокая степень АГ и у 4 из 5 больных – СД). Однако достижение целевого уровня ОХС в этой группе отмечалось еще реже – всего у 1 из 5 пациентов.

Динамика дозового режима в этих группах и частота возникновения побочных эффектов терапии представлены в таблице 7. При назначении стартовой дозы 10 мг в последующем у 111 (46%) больных доза препарата была увеличена, и лишь у 1 (0,4%) больного – уменьшена. При назначении стартовой дозы 20 мг в последующем у 57 (17,7%) больных доза была уменьшена и у 29 (9,0%) больных – повышена. Частота зафиксированных побочных эффектов терапии за весь период наблюдения в первой и второй группах была практически равной – менее 5,5%.

В группе стартовой дозы 40 мг все 5 больных в последующем стали получать 20 мг препарата; ни у одного из них не было зафиксировано побочных эффектов.

Обсуждение

Симвастатин является одним из наиболее распространенных и исследованных статинов, находящимся в клиническом использовании с 1988 года и недавно отметившим 20-летний юбилей практического применения [2]. Эффективность и безопасность симвастатина была доказана в большом количестве КИ, наиболее важные из которых – это скандинавские

Таблица 7. Динамика дозового режима и частота возникновения побочных эффектов в группах разной стартовой дозы симвастатина

Показатель	Стартовая доза симвастатина		
	Группа 1 10 мг (n=241)	Группа 2 20 мг (n=322)	Группа 3 40 мг (n=5)
Средняя доза симвастатина на финальном визите, мг	15,6 ± 0,5	19,9 ± 0,4	20,0 ± 0,0
Δ% дозы	56	-0,4***	-50,0
Увеличение дозы,%	46,1	9,0***	0
Уменьшение дозы,%	0,4	17,7***	100,0
Частота зафиксированных побочных эффектов,%	5,4	5,3	0

*, **, *** – p<0,05; p<0,01; p<0,001 по сравнению с 10 мг

исследование 4S и исследование по защите сердца HPS [3, 4]. Исследование 4S стало первым в истории, доказавшим, что терапия 20–40 мг симvastатина больных ИБС, с высоким уровнем ХС однозначно снижает риск общей смерти (–30%, $p < 0,001$) и риск развития практически всех сердечно-сосудистых осложнений. Исследование HPS, по-своему уникальное, впервые показало целесообразность использования 40 мг симvastатина как средства не только лечения, но и профилактики ИБС и ее осложнений у широкого спектра пациентов высокого риска, включая малоисследованные до этого группы больных пожилого возраста, женщин, больных СД и даже больных с относительно низким исходным уровнем ХС ЛПНП. Оба эти исследования показали настолько высокую степень безопасности препарата, что это позволило разрешить в некоторых странах (включая США и Великобританию) безрецептурный отпуск 10 мг симvastатина [2].

Однако ценность этих доказательств эффективности и безопасности симvastатина значительно девальвируется, если принять во внимание следующие два практических аспекта. Во-первых, в этих исследованиях использовался оригинальный симvastатин, а не более доступные и распространенные его генерические аналоги. Во-вторых, отсутствует уверенность в том, что условия проведения и 4S, и HPS точно воспроизводят условия реальной амбулаторной практики, особенно российской.

Проект СИМ-С1 стал первым российским исследованием эффективности и безопасности применения генерического симvastатина, где моделировалась ситуация реальной практики: препарат назначался (а не выдавался) по инструкции, разъяснялись стандартные рекомендации по применению, не требовалось никаких пугающих граждан письменных информированных согласий. Единственное допущение: больным предлагались повторные визиты раз в месяц в течение года (для отслеживания динамики эффектов), что нехарактерно для повседневной практики (может повысить приверженность),

но маловероятно для полного исполнения. Так и вышло: результаты протокола еще раз подтвердили очевидный факт, что обычное назначение статина обыкновенному больному с гиперхолестеринемией в реальной практике не означает автоматического и полного выполнения больным этой рекомендации. Так, из 740 пациентов, включенных в исследование, только 364 (49,1%) выполнили протокол полностью и посещали врача до конца года так, как было рекомендовано.

Анализ причин низкой приверженности к лечению статинами будет дан во второй, социологической части исследования СИМ-С1.

Для уменьшения влияния фактора низкой приверженности к лечению на оценку эффективности и безопасности амбулаторной терапии симvastатином мы отобрали для окончательного анализа только тех больных, кто более или менее регулярно посещал врача уже после назначения препарата (исходная точка) и число последующих визитов у которых было не менее трех: завершение титрования, промежуточная точка и финальный визит. Таких больных, «приверженных к лечению, почти как в КИ», но находящихся в «обычных условиях», оказалось 569 или 76,9%.

Что показало сопоставление эффективности генерического симvastатина, применяемого «в обычных условиях», с эффективностью оригинального симvastатина, применяемого «в условиях настоящего КИ»? Снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП при использовании симvastатина к концу данного исследования достигло 31,3 и 35,2% соответственно. Этот результат оказался абсолютно сравним с данными исследования 4S, в котором снижение этих же показателей, но при использовании уже оригинального симvastатина, составило те же 25 и 35% соответственно [3]. Число больных, достигших целевого уровня ОХС, в нашем исследовании составило 57,5%, что могло показаться незначительным. Однако сопоставление эффективности терапии Симгалом в подгруппе больных, отобранных по критериям 4S* (таких было 328), показало даже

* – Критерии включения в 4S: ИБС + исходный уровень ОХС от 5,5 до 8,0 ммоль/л.

Целевой уровень для снижения ОХС, принятый в 1994 году и взятый за основу в исследовании 4S, должен был быть ниже 5,2 ммоль/л.

лучшие результаты, чем в самом исследовании 4S: 82,1% против 72% соответственно. Безусловно, такая разница не дает оснований считать симгал эффективнее оригинального симвастатина, однако свидетельствует о том, что даже обычная терапия с использованием надежного генерического препарата может давать хорошие результаты, но при условии более или менее регулярного врачебного контроля (посещения врача). Важность врачебного контроля при назначении статинов для достижения хорошего клинического результата и сама возможность достижения хорошего результата была показана и в других исследованиях с генерическими симвастатинами [5] и симгалом, в частности [6].

Другим важным итогом исследования можно считать доказательство того, что и в обычной амбулаторной работе при использовании надежного генерического статина, а не только в КИ с оригинальным препаратом, контролируемая терапия позволяет достичь нужного результата если не у всех, то, по крайней мере, у большей части нуждающихся в этом больных. Раздельный анализ гиполипидемического эффекта симвастатина, проведенный нами у мужчин и женщин, у относительно молодых и пожилых, в присутствии и при отсутствии сопутствующей АГ, СД, при наличии и отсутствии различных ФР (в т.ч. и при сочетании 1, 2 и даже 3 ФР), показал примерно равный положительный результат. Это важно именно для поликлинического врача-терапевта, нуждающегося в надежных средствах гиполипидемического воздействия «широкого профиля». В каком-то смысле генерический симвастатин повторил «подвиг» оригинального в исследовании HPS, показав примерно равную гиполипидемическую эффективность у больных с исходно разным уровнем гиперхолестеринемии, по крайней мере, у больных первых 3-х квартилей ХС ЛПНП.

Однако в отличие от оригинального препарата в HPS, одинаково эффективно «отработавшего» в разных ситуациях, генерический симвастатин в нашем исследовании продемонстрировал несколько меньшую эффективность у больных ИБС, а также у больных с исходно очень высоким уровнем ХС ЛПНП (4-я квартиль), то есть у наиболее тяжелой части пациентов с гиперхолестеринемией. С чем это могло быть связано? Ответ на этот вопрос видится в особенностях дозового режима, принятого в современной отечественной поликлинической практике. Если в исследовании 4S максимальную дозу симвастатина 40 мг получали 37% больных, в исследовании HPS 40 мг симвастатина вообще были стартовой дозой для всех, то наши поликлинические врачи терапевты строго следовали инструкции, назначая 10 мг больным без ИБС (n=241, 42,4%) и 20 мг больным с ИБС (n=322, 56,6%). Сразу 40 мг симвастатина назначались только 5 (0,9%) больным. Понятно, что меньшая эффективность гиполипидемического контроля у тяжелых больных ИБС, с высоким исходным уровнем ХС была связана не со «слабостью» препарата, а с ошибками в выборе дозы и неверной тактикой титрования. Так, если переход с 10 мг на 20 мг был «правилем» (46% больных), то с 20 на 40 мг – уже «исключением из правил» (9% больных). Более того, чаще наблюдалось обратное явление – снижение дозы: так случилось с 17,7% больных

на первоначальной дозе 20 мг и со 100% больных (все 5 пациентов!) на дозе 40 мг. Поэтому в конце исследования после всех ступеней титрования на дозе 40 мг симвастатина оказалось всего 36 (6,3%) больных.

Важно добавить, что использование малых доз симвастатина не могло быть объяснено (а значит и оправдано) возникновением побочных явлений. Вне зависимости от дозы симвастатина их частота не превышала 5,3%. Частота серьезных нежелательных явлений в исследовании составила всего 1,1%, клинически значимое повышение уровня печеночных ферментов и КФК наблюдалось только у 2,1% больных. Очень близкие этим цифры были показаны и в исследовании 4S (в 6% случаев отмены из-за побочных явлений) и в HPS (<2% случаев клинически значимой динамики ферментов). Очевидно, что главную причину использования низких доз симвастатина следует искать не в осложнениях или побочных эффектах препарата, частота которых не превышала принятых норм, а скорее, в ментальности поликлинического врача, не доверяющего высоким дозам статинов и не верящего в их эффективность.

Итак, что же происходит с холестерином у обыкновенного больного с обычной гиперхолестеринемией при амбулаторном назначении 1–2 таблеток (10–20 мг) симвастатина? Результаты клинической части исследования СИМ-С1 показали, что если после назначения препарата больной будет посещать врача достаточно регулярно (не менее 3 раз за год) и если при этом будет использован проверенный генерик (например, симгал), то можно рассчитывать на снижение уровня ХС до целевого у 57,5% больных по показателю ОХС и у 51,4% больных по ХС ЛПНП. Такая терапия будет одинаково эффективна как для мужчин, так и для женщин, как для больных старше, так и моложе 60 лет. Полученный результат не будет зависеть от наличия или отсутствия различных ФР и не уменьшится при сочетании 2 и даже 3 ФР. На степень снижения ХС не повлияет наличие сопутствующих АГ или СД. Только у больных ИБС или с очень высоким исходным уровнем ХС ЛПНП ($\geq 5,1$ ммоль/л) эффективность генерического симвастатина будет несколько ниже, чем у больных без ИБС или с умеренной гиперлипидемией (ХС ЛПНП < 5,1 ммоль/л). Меньшая гиполипидемическая эффективность симвастатина у тяжелых больных ИБС или выраженной гиперхолестеринемией связана с использованием низких доз препарата (10–20 мг), что имеет место более чем в 90% случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов) <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>.
2. Pedersen TR, Tobert JA. Simvastatin: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5 (12):2583–2596
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344 (8934):1383–1389.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326):7–22.
5. Кухарчук В. В., Бубнова М. Г., Кательницкая Л. И. с соавт. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология*. 2003; 43 (5):42–47.
6. Ф. Т. Агеев, Э. Ю. Нуралиев, Г. В. Чернина с соавт. Контролируемое применение симвастатина и «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ИБС в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий. (СИГНАЛ-КОНТРОЛЬ). *Кардиология*. 2006; 46 (6):10–15.