

РАНДОМІЗОВАНИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ СПІВВІДНОСНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОЗ АТОРВАСТАТИНУ* НА ПРОТИВАГУ СИМВАСТАТИНУ, ПРАВАСТАТИНУ, ЛОВАСТАТИНУ І ФЛЮВАСТАТИНУ В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

(ДОСЛІДЖЕННЯ CURVES)

Скорочений виклад

P. Jones, S. Kafonek, I. Laurora, D. Hunninghake
Am J Cardiol 1998;81:582-587

Національна освітня програма з холестерину (США) розробила рекомендації для діагностики та лікування високих концентрацій холестерину в крові на основі факторів ризику пацієнта щодо виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС). Метою лікування є досягнення таких рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ): (1) холестерин ЛПНЩ < 2,6 ммоль/л для пацієнтів з ІХС; (2) холестерин ЛПНЩ < 3,4 ммоль/л для пацієнтів, що мають ≥ 2 факторів ризику виникнення ІХС; (3) холестерин ЛПНЩ < 4,2 ммоль/л для пацієнтів, які мають < 2 факторів ризику виникнення ІХС. Препаратами першого ряду для досягнення цих завдань визнані секвестранти жовчних кислот, нікотинова кислота та інгібітори редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (HMG-CoA). Симвастатин, правастатин, ловастатин і флювастатин знижують холестерин ЛПНЩ від 18% до 41% при застосуванні діапазону доз, які є оптимальними для кожного препарату. Нещодавно схвалений для застосування синтетичний інгібітор редуктази HMG-CoA аторвастатин знижує холестерин ЛПНЩ від 35% до 61% при застосуванні діапазону доз від 10 до 80 мг. Метою представленого багатоцентрового дослідження (CURVES) було оцінити співвідносну ефективність доз інгібітора редуктази HMG-CoA аторвастатину з еквівалентними за силою дозами симвастатину, правастатину, ловастатину і флювастатину через 8 тижнів лікування пацієнтів з гіперхолестеринемією.

МЕТОДИ

Побудова дослідження. Це дослідження було багатоцентровим, відкритим, рандомізованим, із застосуванням паралельних груп. Його метою було оцінити співвідносну ефективність доз аторвастатину 10, 20, 40 і 80 мг, порівняно з дозами симвастатину 10, 20 і 40 мг, правастатину 10, 20 і 40 мг, ловастатину 20 і 40 мг і флювастатину 20 і 40 мг (усі перераховані дози приймалися 1 раз на день), а також дози ловастатину 40 мг, яку приймали двічі на день (загальна доза на день 80 мг). У дослідження включали чоловіків і жінок віком від 18 до 80 років, у яких при двох послідовних візитах виявляли концентрацію холестерину ЛПНЩ у плазмі $\geq 4,2$ ммоль/л і концентрацію тригліцеридів $\leq 4,5$ ммоль/л. Виключали пацієнтів, які мали будь-який з перерахованих станів: первинний гіпотироз; неф-

* Аторвастатин зареєстрований в Україні компанією Пфайзер під торговою назвою Ліпримар. Реєстраційне посвідчення Р.11.99/01116.

ротичний синдром; діабет I типу або неконтрольований діабет II типу; дисфункцію печінки; рівні креатинфосфокінази в сироватці, які більш як у три рази перевищували верхню межу норми; індекс маси тіла $> 32 \text{ кг/м}^2$; неконтрольовану гіпертензію; інфаркт міокарда; коронарну ангіопластику, аортокоронарне шунтування або нестабільну стенокардію в межах 3-х останніх місяців до включення в дослідження; відому гіперчутливість до інгібіторів редуктази HMG-CoA. Пацієнти, яких включили в дослідження, не повинні були отримувати будь-який медикамент, який міг би вплинути на рівні ліпідів у крові (еритроміцин, антикоагулянти, ізотретиноїн, імуносупресивні препарати, інші ліпідознижуючі препарати, системні стероїди).

Протягом 6-ти тижнів до включення в дослідження пацієнти дотримувались відповідної дієти. Рандомізували хворих в одну з 15-ти груп і лікували протягом 8-ми тижнів. Дослідження проводили в 34 клініках згідно з встановленим протоколом.

Лабораторні методи. Кров на аналіз брали зранку (мінімум 12 годин посту). Загальний холестерин у плазмі і тригліцериди визначали ферментним методом за допомогою аналізатора Hitachi 747. Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали ферментним методом після того, як з плазми селективно видаляли холестерин ЛПНЩ і ліпопротеїдів дуже низької щільності. Концентрацію холестерину ЛПНЩ визначали за формулою Фрідвальда.

Безпечність. Для моніторингу безпечності на момент скринінгу, рандомізації і в кінці активного періоду лікування виконували повний набір клінічних аналізів. Клінічне дослідження виконували на початку і в кінці активного періоду лікування. Трансамінази і креатинфосфокіназу в сироватці визначали при кожному візиті хворого.

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристики пацієнтів. Із 534-х пацієнтів, яких рандомізували в дослідження, закінчили його 518. Вибули з дослідження 3% пацієнтів: 8 унаслідок побічних ефектів, 4 — з особистих причин і 4 — оскільки з ними було втрачено контакт. 59% пацієнтів були чоловіки (307) і 41% (215) — жінки. Середній вік пацієнтів був 55 років, 17% мали підтверджений діагноз ІХС.

Вплив на ліпіди сироватки. Середні концентрації холестерину ЛПНЩ при включенні в дослідження коливались від 5,0 до 6,3 ммоль/л і між групами лікування не відрізнялись. При призначенні препаратів 1 раз на день в еквівалентних дозах (мг), аторвастатин у дозі 10, 20 і 40 мг викликав суттєвіше ($p < 0,01$) зниження холестерину ЛПНЩ, ніж симвастатин, правастатин, ловастатин і флювастатин. Аторвастатин, який призначали один раз на день у дозі 80 мг, знизив холестерин ЛПНЩ на 54%, тоді як ловастатин, який давали в дозі 40 мг двічі на день, знизив холестерин ЛПНЩ на 48%. Проте ця відмінність не була статистично значущою ($p = 0,17$).

Аторвастатин у дозі 10 мг викликав суттєвіше ($p \leq 0,02$) зниження холестерину ЛПНЩ, ніж симвастатин у дозі 10 мг, правастатин у дозі 10 і 20 мг, ловастатин у дозі 20 і 40 мг і флювастатин у дозі 20 і 40 мг. Аторвастатин у дозі 20 мг викликав суттєвіше ($p \leq 0,01$) зниження холестерину ЛПНЩ, ніж симвастатин у дозі 10, 20 і 40 мг, правастатин у дозі 10, 20 і 40 мг, ловастатин у дозі 20 і 40 мг і флювастатин у дозі 20 і 40 мг.

Аналогічно зниженню холестерину ЛПНЩ, аторвастатин у дозі 10, 20 і 40 мг викликав суттєвіше зниження ($p \leq 0,01$) загального холестерину, ніж симвастатин, правастатин, ловастатин і флювастатин у міліграм-еквівалентних дозах. Вплив на тригліцериди статистично не відрізнявся між аторвастатином та іншими інгібіторами редуктази HMG-CoA, за винятком дози 40 мг, коли аторва-

статин викликав суттєвіше ($p \leq 0,05$) зниження тригліцеридів, ніж 40-міліграмові дози симвастатину, правастатину, ловастатину і флювастатину. Вплив на холестерин ЛПВЩ (коливання від 3% до 9,9%) не відрізнявся між аторвастатином та іншими інгібіторами редуктази HMG-CoA, за винятком дози 40 мг, коли симвастатин викликав суттєвіше ($p \leq 0,05$) підвищення холестерину ЛПВЩ, ніж аторвастатин.

Безпечність. Загальна частота виникнення побічних ефектів була подібною між групами лікування. П'ятдесят два пацієнти (10%) повідомили про побічні ефекти, які, імовірно, були пов'язані з лікуванням і мали помірну або середню вираженість. Із цих побічних ефектів найчастіше траплялись міальгія (1,5%), біль у животі (1,3%), діарея (1,1%), здуття живота (1%) і нудота (1%). Вісім пацієнтів вибули з дослідження внаслідок побічних ефектів: 2 у групі аторвастатину, 4 у групі симвастатину і по одному в групі правастатину і флювастатину.

Не було виявлено жодного випадку тривалого підйому трансаміназ сироватки (> ніж у 3 рази понад верхню межу норми). Також не було випадків суттєвого підвищення креатинфосфокінази, а також випадків міопатії в лікованих пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження CURVES є першим дослідженням, яке порівняло співвідносну ефективність щодо зниження ліпідів усіх інгібіторів редуктази HMG-CoA, які є на фармацевтичному ринку, у тому числі недавно схвалений до застосування синтетичний інгібітор HMG-CoA аторвастатин. Дизайн дослідження був відкритим, оскільки застосувати сліпий метод у 15 різних груп хворих практично неможливо. Ефективність і кінцеві точки дослідження базувались на об'єктивних лабораторних параметрах.

Аторвастатин у дозі 10, 20 і 40 мг викликав суттєвіше ($p \leq 0,01$) зниження загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, ніж інші інгібітори редуктази HMG-CoA, які досліджували в міліграм-еквівалентних дозах. Аторвастатин у дозі 10 мг викликав суттєвіше ($p \leq 0,02$) зниження холестерину ЛПНЩ, ніж симвастатин у дозі 10 мг, правастатин у дозі 10 і 20 мг, ловастатин у дозі 20 і 40 мг і флювастатин у дозі 20 і 40 мг. Зниження холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину в дозі 80 мг 1 раз на день (- 54%) було суттєвішим у числовому еквіваленті, але не статистично, ніж призначення ловастатину в дозі 40 мг двічі на день (- 48%).

Ліпідознижуючі ефекти, які ми виявили в цьому дослідженні, співвідносні з ефектами, які виявили в попередніх дослідженнях, в яких порівнювали різні інгібітори редуктази HMG-CoA. У цих попередніх дослідженнях симвастатин у дозі від 10 до 40 мг знижував холестерин ЛПНЩ на 28—41%, правастатин у дозі від 10 до 40 мг — на 18—34%, ловастатин у дозі від 20 до 40 мг — на 25—38% і флювастатин у дозі від 20 до 40 мг — на 18—27%. Лише у групі ловастатину по 40 мг двічі на день у цьому дослідженні виявили суттєвіше зниження холестерину ЛПНЩ (48%), ніж передбачали згідно з результатами великого клінічного дослідження EXCEL, у якому холестерин ЛПНЩ вдалося знизити на 40%.

Ефективність інгібітора редуктази HMG-CoA визначають за його здатністю знижувати холестерин ЛПНЩ, не враховуючи кількість субстанції препарату, необхідну для досягнення цього результату (потужність). Аторвастатин, який призначали в дозі від 10 до 80 мг пацієнтам з первинною гіперхолестеринемією, знижував холестерин ЛПНЩ від 35 до 61%. *Це дослідження, а також попередні порівняльні дослідження, які включали аторвастатин, чітко засвідчили, що аторвастатин є найефективнішим інгібітором редуктази HMG-CoA для зниження холестерину ЛПНЩ.*

У цьому дослідженні не вдалося виявити відмінностей щодо впливу на тригліцериди. Досліджувана популяція пацієнтів складалась переважно (74%) з тих, у кого був підвищений холестерин без супутнього підвищення тригліцеридів (вихідний рівень тригліцеридів коливався від 1,66 до 2,26 ммоль/л). Аторвастатин у дозі 10, 20 і 80 мг викликав суттєвіше зниження (числове, але статистично не значуще) тригліцеридів, ніж інші інгібітори редуктази HMG-CoA в міліграм-еквівалентних дозах, проте статистично значуще вираженіше зниження тригліцеридів у дозі 40 мг. Як і стосовно зниження холестерину ЛПНЩ, зниження тригліцеридів в усіх групах співвідноситься з результатами інших досліджень.

Інгібітори редуктази переважно добре переносяться. Клінічно важливими побічними ефектами препаратів є зростання концентрації трансаміназ у сироватці і міозит, з рабдоміолізом або без нього. У цьому дослідженні в жодного пацієнта не відзначили клінічно значущого зростання трансаміназ сироватки. Більшість випадків суттєвого зростання рівня трансаміназ виникали тоді, коли лікування тривало від 2-х до 5-ти місяців, тому тривалість цього дослідження (8 тижнів) могла бути недостатньою для появи цього ускладнення. У рідкісних випадках застосування інгібіторів редуктази HMG-CoA супроводжувалось вираженим зростанням рівня креатинфосфокінази (більш як у 10 разів перевищувало верхню межу норми) і появою міозиту. У цьому дослідженні в жодного пацієнта не відзначали зростання креатинфосфокінази більш як у 3 рази вище норми чи появи міопатії.

Підготував *Володимир Павлюк*