

## БЕЗПЕКА АТОРВАСТАТИНУ\* НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ 44 ЗАВЕРШЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У 9416 ПАЦІЄНТІВ Скорочений виклад

C. B. Newman, G. Palmer, H. Silbershatz et al.  
Am J Cardiol 2003;92:670-676

Вилучення з ринку препарату церивастатин після повідомлень про його асоціацію з фатальним рабдоміолізом спричинило повторну ретельну перевірку багатьох медикаментів, призначених для довготривалого прийому. Тому в цей час особливо доречною є всебічна оцінка даних про безпеку аторвастатину. Крім того, дослідження свідчать, що, незважаючи на рекомендації стосовно контролю рівня холестерину, лікарі недостатньо ефективно запроваджують їх у клінічну практику, і багато пацієнтів залишаються нелікованими або недостатньо лікованими. Метою цього дослідження є забезпечення медичної громадськості додатковою інформацією про побічні ефекти та безпеку аторвастатину.

### Методи

**База даних об'єднаних досліджень.** В єдину базу даних для аналізу звели дані 44-х клінічних досліджень аторвастатину, які були завершені до 1 листопада 2001 року.

Вісімнадцять з цих досліджень починалися з вихідного періоду тривалістю 4–8 тижнів, під час якого пацієнти отримували плацебо 1 раз на день і дотримувалися дієти. Після цього вихідного періоду відповідних пацієнтів рандомізували на лікування. У більшості досліджень фаза активного лікування тривала від 2 тижнів до 18 місяців, причому дози аторвастатину коливались від 10 до 80 мг.

Двадцять три дослідження мали дизайн з паралельними групами, у яких застосовували фіксовані дози, і пацієнти приймали одну дозу аторвастатину протягом усього дослідження. У 21 дослідженні дозу препарату або титрували, або лікування змінювали. Пацієнти отримували фіксовану дозу в перші 4–16 тижнів, після цього дозу збільшували, або пацієнта переводили з плацебо на активне лікування, або з монотерапії на комбіновану терапію. Шість із досліджень, у яких титрували дозу, мали тривалість один рік і були призначені для отримання інформації про безпеку протягом тривалого часу лікування у порівнянні з іншими статинами.

У 17 дослідженнях пацієнти отримували інші статини, у тому числі флювастатин у дозі 20–80 мг, ловастатин у дозі 20–80 мг, правастатин у дозі 10–40 мг і симвастатин у дозі 10–80 мг. У кожному з цих досліджень тривалість лікування і кількість візитів у динаміці була аналогічною для аторвастатину і статину, який обрали для порівняння.

**Групування бази даних.** Проаналізували дві окремі бази даних, по-різному згруповані. В одну базу даних включили дані з усіх завершених досліджень, що дало змогу провести всебічний аналіз безпеки. В іншу базу даних включили всіх пацієнтів, лікованих іншими (крім аторвастатину) статинами, і вона представила собою “групу іншого статину”. Дані про 236 пацієнтів, лікованих церивастатином, включили з аналізу. Також створили групу фіксованої дози аторвастатину, у яку увійшли дані з усього періоду лікування 23 досліджень паралельних груп, а з 21 дослідження включили лише періоди лікування до зміни дози. Таке групування дало змогу оцінити безпеку аторвастатину у всьому діапазоні доз.

\*Аторвастатин зареєстрований в Україні компанією “Пфайзер” під назвою ЛІПРИМАР.

**Популяція пацієнтів.** У дослідження включали чоловіків і жінок різних етнічних груп з діагнозом ІХС, у тому числі пацієнтів, що мали високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Пацієнтів виключали, якщо вони вживали надмірну кількість алкоголю або застосовували інші ліпідознижуючі засоби, а саме: ніацин, пробукол, псиліум, фібрати, секвестранти жовчних кислот, риб'ячий жир чи інші статини. Більшість учасників мали вихідний рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ)  $\geq 4,1$  ммоль/л і рівень тригліцеридів  $\leq 6,8$  ммоль/л.

**Аналіз безпеки.** Для оцінки параметрів безпеки в багатоцентрових дослідженнях використовували центральні лабораторії, а в одноцентрових дослідженнях — місцеві лабораторії. На аналіз брали венозну кров (пацієнт не приймав їжі мінімум 12 год.). При кожному візиті пацієнта отримували весь спектр лабораторних показників (у тому числі АСТ і АЛТ). На початку і в кінці дослідження виконували фізикальне дослідження і записували ЕКГ.

Побічні ефекти реєстрували протягом усієї фази лікування і протягом 30 днів після припинення лікування. Побічні ефекти класифікували на підставі їх інтенсивності і реакції на досліджуваний препарат. Ефекти, які починались під час лікування або збільшувались в інтенсивності або частоті від моменту початку терапії або від моменту фази вихідного лікування (плацебо), відзначали як симптоми й ознаки, пов'язані з лікуванням. Для кожного пацієнта кожен побічний ефект враховували лише раз. Дослідник визначав інтенсивність побічного ефекту (легкий, середньої важкості, важкий) і його зв'язок з досліджуваним медикаментом (немає очевидного зв'язку, малоімовірний, імовірний, очевидний зв'язок або недостатньо інформації). До серйозних побічних ефектів зараховували: рак, смерть, загрозові для життя події, інвалідизуючі ускладнення, вроджені аномалії, необхідність у госпіталізації чи пролонгування госпіталізації, а також випадкове чи свідоме передозування.

**Аналіз безпеки стосовно м'язово-скелетної системи і печінки.** Тривалим підвищенням креатинфосфокінази (КФК) вважали отримання двох послідовних показників  $> 10$  x верхній ліміт норми (ВЛН). Якщо дослідник вважав необхідним, м'язові симптоми також оцінювали із застосуванням стандартних клінічних параметрів функціональної спроможності і м'язової сили.

Клінічно значущим підвищенням АСТ/АЛТ вважали отримання двох послідовних показників  $> 3$  x ВЛН у межах 14 днів. Реєстрували також будь-які інші підвищення рівня цих ферментів, що у 3 рази перевищували ВЛН.

## РЕЗУЛЬТАТИ

**Характеристика пацієнтів.** У базу даних усіх завершених досліджень включили дані про 16 495 пацієнтів. З них 9416 отримували аторвастатин, 5290 — інші статини (симвастатин, 2771 пацієнт; правастатин, 807 пацієнтів; ловастатин, 968 пацієнтів; флювастатин, 744 пацієнти) і 1789 — плацебо.

У базу даних фіксованих доз аторвастатину включили дані про 11 065 пацієнтів, які були розподілені таким чином: плацебо, 1949 пацієнтів; аторвастатин 10 мг, 6343 пацієнти; аторвастатин 20 мг, 242 пацієнти; аторвастатин 40 мг, 186 пацієнтів; аторвастатин 80 мг, 2345 пацієнтів.

**Тривалість лікування.** Для бази даних усіх завершених досліджень загальна експозиція до плацебо, аторвастатину та інших статинів була відповідно 506, 7812 і 4064 пацієнто-років. Майже половина пацієнтів (47%) приймали аторвастатин  $\geq 1$  року.

У базі даних фіксованих доз найбільша експозиція була для дози 10 мг (6074 пацієнто-роки для аторвастатину 10 мг порівняно з 138, 65 і 1144 пацієнто-роками відповідно для аторвастатину 20, 40 і 80 мг). Це відображає той факт, що в біль-

шості досліджень лікування розпочинали з дози 10 мг перед тим, як титрувати до вищої дози.

**Безпека.** Аналіз бази даних усіх завершених досліджень засвідчив, що загальний профіль побічних ефектів був подібний для аторвастатину та інших груп статинів (табл. 1). Хоча відсоток пацієнтів, які відзначили побічні ефекти, у групі плацебо був нижчим, ніж у групі аторвастатину, це частково можна пояснити тим фактом, що загальна тривалість експозиції пацієнтів до аторвастатину була значно довшою, ніж тривалість експозиції пацієнтів до плацебо. Для всіх груп асоційовані з лікуванням побічні ефекти найчастіше стосувалися травної системи, тіла як єдиного цілого, м'язово-скелетної системи і нервової системи (табл. 2). Специфічні, пов'язані з лікуванням побічні ефекти у групі аторвастатину і групах інших статинів траплялися нечасто.

Загалом аторвастатин переносився добре. Серед пацієнтів, які отримували аторвастатин, частота відміни внаслідок специфічного типу побічного ефекту була низькою (від 0,01 до 0,4%). Найчастішими побічними ефектами, які призводили до відміни препарату у групі аторвастатину, були міальгія (0,4%), біль (0,3%) і біль у животі (0,2%). Найчастішими побічними ефектами, які призводили до відміни препарату у групах інших статинів, були міальгія (0,7%), біль (0,4%) і диспепсія (0,4%). Серед пацієнтів у групі плацебо побічними ефектами, які призводили до відміни препарату, були біль у животі (0,3%), нудота (0,3%) і діарея (0,2%). Лише 3% лікованих аторвастатином пацієнтів порівняно з 1% пацієнтів із групи плацебо і 4% пацієнтів, які отримували інші статини, виходили з досліджень унаслідок пов'язаних з лікуванням побічних ефектів (табл. 1).

Таблиця 1.

Дані з усіх завершених досліджень: огляд безпеки, у якому аторвастатин порівнюється з іншими статинами і плацебо

	Плацебо (n=1789)	Аторвастатин (усі дози)(n=9416)	Інші статини (n=5290)
<b>Пацієнти, у яких виник ≤ 1 побічний ефект</b>			
Усі	45%	65%	67%
Асоційовані з лікуванням	15%	18%	19%
<b>Припинення лікування внаслідок побічних ефектів (кількість пацієнтів, %)</b>			
Усі	25 (1%)	398 (4%)	297 (6%)
Асоційовані з лікуванням	16 (1%)	241 (3%)	188 (4%)
<b>Серйозні нефатальні побічні ефекти (кількість пацієнтів, %)</b>			
Усі	137 (8%)	963 (10%)	590 (11%)
Асоційовані з лікуванням	114 (6%)	19 (< 1%)	6 (< 1%)
Смерть (кількість пацієнтів, %)	12 (1%)	66 (1%)	30 (1%)

Таблиця 2.

Дані всіх завершених досліджень:  
асоційовані з лікуванням побічні ефекти, які виникли  
в  $\geq 1\%$  лікованих аторвастатином пацієнтів, за системами органів

Система органів	Плацебо (n=1789)	Аторвастатин (усі дози) (n=9416)	Інші статини (n=5290)
Травна	78 (4%)	732 (8%)	455 (9%)
Тіло як єдине ціле	87 (5%)	483 (5%)	291 (6%)
М'язово-скелетна	18 (1%)	299 (3%)	186 (4%)
Нервова	31 (2%)	248 (3%)	154 (3%)
Шкіра/придатки	15 (1%)	166 (2%)	88 (2%)
Метаболічна/харчування	18 (1%)	136 (1%)	46 (1%)
Спеціальних чуттів	3 (< 1%)	51 (1%)	20 (< 1%)
Урогенітальна	11 (1%)	51 (1%)	30 (1%)
Серцево-судинна	32 (2%)	49 (1%)	30 (1%)

Про серйозні нефатальні побічні ефекти повідомляв однаковий відсоток пацієнтів у кожній групі лікування. У групі аторвастатину серйозні побічні ефекти були переважно пов'язані з серцево-судинною системою (4%), тілом загалом (2%) і травною системою (2%). Відповідними показниками в інших групах статинів були 5, 3 і 1%. Для аторвастатину й інших груп статинів частота специфічних серйозних побічних ефектів була низькою ( $\leq 2\%$ ). Асоційовані з лікуванням серйозні побічні ефекти траплялися рідко (< 1%) як у групі аторвастатину, так і у групах інших статинів. В усіх групах лікування частота смерті була низькою, не було жодного випадку смерті, пов'язаного з лікуванням.

Аналіз побічних ефектів, зроблений у групі фіксованих доз, засвідчив, що порція пацієнтів, які відзначали  $\geq 1$  побічний ефект або  $\geq 1$  асоційований з лікуванням побічний ефект, була подібною до плацебо для кожної дози аторвастатину. Порушення лабораторних показників частіше відзначали в пацієнтів, лікованих аторвастатином, ніж у пацієнтів з групи плацебо або інших статинів. Однак це також може бути наслідком відмінностей у загальній експозиції пацієнтів до лікування.

**Параметри м'язово-скелетної і печінкової безпеки.** Серед 44 проаналізованих досліджень жоден лікований аторвастатином пацієнт не мав міопатії чи рабдоміолізу. Як для групи аторвастатину, так і для груп інших статинів найчастішим м'язово-скелетним побічним ефектом була міальгія; в обох групах міальгію відзначали 4% пацієнтів. Аналіз групи фіксованих доз засвідчив, що частота міальгії не збільшувалась із збільшенням дози аторвастатину, і на кожній дозі відсоток пацієнтів, які відзначали цей побічний ефект, був низьким. Лише в одного пацієнта, що отримував аторвастатин, відзначили тривале зростання КФК  $> 10 \times$  ВЛН. Проте це не супроводжувалося м'язовими симптомами.

Підвищення печінкових трансаміназ було подібним у групах аторвастатину та інших статинів. Тривале, клінічно значуще зростання АСТ/АЛТ відзначили в 47 пацієнтів (0,5%) з групи аторвастатину порівняно з 5 пацієнтами з групи плацебо (0,3%). Із цих 47 пацієнтів 18 продовжували лікування аторвастатином. Аналіз групи аторвастатину засвідчив, що для будь-якої дози < 1% пацієнтів відзначали тривале підвищення рівня трансаміназ.

М'язово-скелетні і печінкові нефатальні серйозні побічні ефекти траплялися рідко (< 0,5% для будь-якого специфічного побічного ефекту). Найчастішим м'язово-скелетним побічним ефектом був артрит, який траплявся з частотою 0,15% у пацієнтів з групи аторвастатину і в 0,21% пацієнтів, які отримували інші статини. Міальгія була зареєстрована як серйозний побічний ефект лише у трьох пацієнтів з групи аторвастатину (0,03%) і в 1 пацієнта з групи інших статинів (0,02%). Холецистит і холелітіаз були єдиними печінковими серйозними побічними ефектами, які виявили в 0,18% пацієнтів з групи аторвастатину і в 0,17% пацієнтів з групи інших статинів.

Припинення лікування внаслідок печінкових і м'язово-скелетних побічних ефектів траплялося рідко (< 1%).

## ОБГОВОРЕННЯ

У більшості досліджень застосовували найнижчі і найвищі дозволені дози аторвастатину. Кількість пацієнтів, які отримали лікування аторвастатином у дозах 10 і 80 мг, була достатньо суттєвою, щоб оцінити відношення доза/побічні ефекти. Загалом частота побічних ефектів серед пацієнтів, лікованих аторвастатином, пацієнтів, що отримували інші статини, і пацієнтів, які отримували плацебо, була низькою. Для групи аторвастатину частота побічних ефектів була нижчою, ніж повідомляли при подачі заявки на реєстрацію препарату. Коли асоційовані з лікуванням побічні ефекти аналізували за системами організму, то найчастішими асоційованими з лікуванням аторвастатином та іншими статинами побічними ефектами були ефекти з боку травної системи. Серед пацієнтів з групи аторвастатину серйозні побічні ефекти траплялися рідко і рідко були причиною відміни препарату; порушення лабораторних показників також траплялись нечасто.

Одним з питань, яке з'ясували щодо потужного статину, такого як аторвастатин, є можливість того, що низький рівень холестерину ЛПНГ внаслідок лікування може викликати побічні ефекти. Попередній аналіз даних з 21 дослідження виявив, що частота асоційованих з лікуванням побічних ефектів у 319 лікованих аторвастатином пацієнтів, у яких більше 1 разу виявляли рівень холестерину ЛПНГ  $\leq$  2 ммоль/л, була зіставимою з частотою побічних ефектів, яку виявляли в усій групі аторвастатину і в пацієнтів, які отримували інші статини.

Статини знижують внутрішньоклітинну продукцію холестерину в печінці, пригнічуючи конкурентним шляхом редуктазу 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А, — ензиму, який відповідає за біосинтез холестерину, а також збільшуючи кількість печінкових рецепторів ЛПНГ на поверхні клітин, унаслідок чого зростає захоплення і катаболізм холестерину ЛПНГ. Тому завжди говорили про потенціал статинів викликати підвищення печінкових ферментів. Попередні клінічні дослідження статинів засвідчили, що частота підвищення печінкових трансаміназ, більша ніж у три рази від ВЛН, становить приблизно 1%.

Частота тривалого підвищення печінкових трансаміназ, про яку повідомляли при реєстрації аторвастатину в 1996 році, була низькою: 0,2%, 0,2%, 0,6% і 2,3% для аторвастатину відповідно в дозах 10, 20, 40 і 80 мг. Для всіх доз аторвастатину комбінована частота становила 0,7%.

Наше дослідження підтверджує попередній аналіз безпеки аторвастатину. Печінкові побічні ефекти траплялись нечасто і тривале підвищення печінкових

трансаміназ виявляли рідко, частота цього підвищення не відрізнялась від інших статинів. У діапазоні доз 10–80 мг у менше 1% лікованих аторвастатином пацієнтів виявляли тривале зростання печінкових трансаміназ. Після зниження дози або відміни лікування ці рівні здебільшого повертались до норми. Як і при застосуванні інших статинів, печінкові проби треба перевіряти в усіх пацієнтів, які отримують аторвастатин. При зростанні трансаміназ  $> 3 \times$  ВМН дозу треба знизити або припинити лікування.

Міопатія, яку клінічно визначають як підвищення рівня КФК  $> 10 \times$  ВМН, що супроводжується м'язовим болем або м'язовою слабкістю, трапляється рідко (приблизно 1 випадок на 1000 пацієнтів), але вважається важливим побічним ефектом статинів. Точний механізм індукованої статинами міопатії невідомий. Однак міопатія з більшою ймовірністю виникає в осіб, які мають комплексні медичні проблеми, і/або в тих, хто отримує кілька супутніх медикаментів. Поєднання статинів з препаратами, які є потужними інгібіторами СYP3A4, може підвищити ризик міопатії. До таких препаратів належить циклоспорин, еритроміцин, кларитроміцин, нефазодон і азольні протигрибкові засоби. Інші ліпідознижуючі засоби (наприклад, ніацин і фібрати) також можуть викликати міопатію самі по собі і збільшити ризик індукованої статинами міопатії.

Якщо індукована статином міопатія минає непоміченою і лікування продовжується, може виникнути гострий рабдоміоліз і незворотна ниркова недостатність. Власне тому у великих дослідженнях статинів (ловастатину, правастатину і симвастатину) включали специфічну оцінку безпеки, щоб вчасно виявити міотоксичність. Однак не виявили підвищеного ризику рабдоміолізу чи тривалого зростання КФК  $> 10 \times$  ВМН порівняно з плацебо. Недавно сукупний аналіз, проведений Benghozi і співавт., засвідчив, що частота суттєвого зростання рівнів КФК серед пацієнтів, лікованих флювастатином у дозі 20, 40 і 80 мг, була низькою і не відрізнялась у пацієнтів, лікованих плацебо.

У нашому аналізі ми не виявили випадків міопатії чи рабдоміолізу у групі пацієнтів, лікованих аторвастатином, і лише в 1 пацієнта було тривале зростання КФК, яке не поєднувалося з м'язовими симптомами. Таким чином, наш аналіз не дає підстав стверджувати, що лікування аторвастатином асоціюється з підвищеною частотою міопатії при застосуванні всього діапазону доз. Однак треба зауважити, що ми отримали дані з контрольованих клінічних досліджень, у яких інші ліпідознижуючі препарати (такі як фібрати) виключались.

Частота виникнення міальгії була низькою ( $\leq 3\%$ ) у групі аторвастатину й у групі плацебо, вона не була пов'язана з дозою аторвастатину. Частота відміни препарату внаслідок міальгії була низькою і подібною між аторвастатином і групою інших статинів (відповідно 0,4 і 0,7%). Серйозні побічні ефекти з боку м'язово-скелетної системи траплялися рідко.

Недавно опубліковані дані дослідження ASCOT підтримують дані про безпеку аторвастатину. У цьому дослідженні 10 305 пацієнтів з помірним чи середнім підвищенням загального холестерину були рандомізовані на аторвастатин 10 мг ( $n = 5168$ ) або плацебо ( $n = 5137$ ), середня тривалість лікування була 3,3 року. Лише один нефатальний випадок рабдоміолізу виявили у групі аторвастатину в чоловіка, який вживав велику кількість алкоголю і мав гарячку. Кількість серйозних побічних ефектів і частота підвищення печінкових трансаміназ не відрізнялась між пацієнтами, лікованими плацебо і аторвастатином.

Тривають інші дослідження аторвастатину в різноманітних популяціях пацієнтів, які в майбутньому дадуть нам додаткові дані стосовно його безпеки.



## СТАТИНИ І БЕЗПЕКА: ЗАСТОСОВУЮЧИ РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (РЕДАКЦІЙНИЙ КОМЕНТАР)

### Скорочений виклад

D. Waters  
Am J Cardiol 2003;92:692-695

У цьому числі *The American Journal of Cardiology* Newman зі співавт. подають огляд профілю безпеки аторвастатину у близько 10 000 пацієнтів, яких було залучено в 44 клінічні дослідження. У більшості цих досліджень було включено групи плацебо або групи лікування іншим статином, що давало змогу робити порівняння. У дослідженнях вивчали діапазон доз від 10 до 80 мг, причому досить велика кількість пацієнтів отримувала найвищу рекомендовану дозу. Аторвастатин — це статин, який найчастіше застосовують у США і всьому світі, тому ця стаття є цінним доповненням до літератури. Визначаючи точніше ризик лікування, дослідники дають нам змогу точніше розрахувати співвідношення ризик/користь для цього типу лікування.

#### Переваги терапії статинами

Нині дехто забув, що лише десять років тому користь від зниження рівня холестерину була дискусійною. У мета-аналізі, опублікованому в 1992 році, було зроблено такий висновок: “Зниження концентрацій холестерину в сироватці не знижує смертності і малоймовірно, щоб це запобігало ІХС”. Нездатність більш ранніх клінічних досліджень переконливо засвідчити, що зниження холестерину дає чіткий позитивний ефект, можна пояснити медикаментами, які тоді були в наявності. Їх потужність була низькою, вони часто викликали побічні ефекти, так що було складно підтримати суттєву відмінність у рівнях холестерину ЛПНГ між групами медикаментозного засобу і плацебо протягом кількох років.

Статини змінили цю ситуацію. У дослідженні 4S, результати якого було опубліковано в 1994 році, 20–40 мг симвастатину знизили холестерин ЛПНГ на 35% протягом 5 років, що викликало 30% зниження загальної смертності і зіставиме зниження всіх звичайних коронарних кінцевих точок. Пацієнти в дослідженні 4S мали клінічні ознаки ІХС і високий рівень холестерину. Подальші дослідження засвідчили, що позитивний ефект статинів поширюється на пацієнтів з ІХС, які мають середні рівні холестерину, на пацієнтів з гіперхолестеринемією без ознак ІХС, а також на осіб з середніми рівнями холестерину ЛПНГ і без ознак ІХС.

Більш недавні дослідження засвідчили, що статини чинять позитивний ефект у пацієнтів, які мають високий ризик коронарних ускладнень незалежно від рівня холестерину крові.

У дослідженні Heart Protection Study (HPS) 20536 пацієнтів з підвищеним ризиком коронарних ускладнень, які мали середній рівень загального холестерину > 3,5 ммоль/л, були рандомізовані на прийом симвастатину в дозі 40 мг/день чи плацебо, і за ними стежили 5 років. Кожна з таких кінцевих точок, як частота коронарних подій, інсультів і процедур ревазуляризації, була знижена приблизно на

25% у групі статину. Зниження ускладнень було таким же значущим у пацієнтів, вихідний рівень холестерину ЛПНГ яких був < 2,6 ммоль/л, як і в пацієнтів з вищими вихідними рівнями. Ці пацієнти високого ризику мали користь від лікування статином незалежно від вихідного рівня холестерину.

Дослідження ASCOT також підтверджує, що статини мають позитивний ефект у пацієнтів високого ризику незалежно від їх рівнів холестерину у крові. У цьому дослідженні рандомізували 10305 пацієнтів, які мали  $\geq 3$  інших факторів ризику (але не було даних про ІХС) до аторвастатину в дозі 10 мг/день або плацебо, якщо рівень загального холестерину в них був < 6,5 ммоль/л. Це дослідження завчасно було припинене через 3,3 року спостереження, оскільки виявили зниження первинної кінцевої точки на 36% (нефатальний ІМ плюс фатальні ускладнення ІХС) і зниження фатальних і нефатальних інсультів на 27%. Позитивний ефект був подібним при всіх вихідних рівнях загального холестерину чи холестерину ЛПНГ. Первинним фактором ризику в пацієнтів у цьому дослідженні була гіпертензія, але зниження рівня холестерину зменшило ризик ускладнень.

Видається, що статини знижують ризик незалежно від його фактору — чи це діабет, низький рівень холестерину ЛПВГ, гіпертензія, куріння, чи літній вік. Чи означає це, що позитивні ефекти статинів є наслідком інших механізмів, ніж зниження холестерину? Простішим поясненням є те, що за нинішніми стандартами практично кожен у сучасному суспільстві має гіперхолестеринемію (а також гіпертензію і надмірну вагу тіла). Доведено, що для кожної зміни фактору ризику від будь-якого стартового рівня зміна самого ризику є постійною пропорцією. Тому абсолютне зниження ризику внаслідок зниження фактору ризику буде суттєвим у пацієнтів, які мають високий ризик з будь-якої причини. Ця концепція пояснює, чому зниження холестерину і контроль інших факторів ризику є позитивними в пацієнтів високого ризику, навіть якщо рівні холестерину нормальні.

### РИЗИК СТАТИНІВ

В епідеміологічних дослідженнях дуже низькі рівні холестерину у крові асоціюються із зростанням несерцевої смертності і кількості несерцевих захворювань. Коли статини вперше почали досліджувати в 1980-х роках, список потенційних побічних ефектів включав порушення сну, самогубства, зниження ментальної гостроти, депресію, геморагічний інсульт, катаракту, рак, дисфункцію печінки і міопатію. Добре сконструйовані дослідження засвідчили, що статини не викликають порушень сну, не порушують когнітивної функції і не викликають катаракт. Кількість самогубств і геморагічних інсультів також не зростало в лікованих статинами групах, що довели рандомізовані дослідження. Ризиками терапії статинами, які залишалися, були підвищення печінкових ферментів, міопатія і, можливо, рак.

### СТАТИНИ І ПЕЧІНКА

Висока доза ловастатину викликає некроз печінки у кроликів, ранні клінічні дослідження ловастатину виявили часте незначне підвищення печінкових ферментів. Тому в рекомендаціях для застосування цього першого статину було написано: "Печінкові ферменти треба перевіряти до початку лікування, на 6 і 12 тижні після початку лікування чи збільшення дози і надалі кожні півроку". Якщо АЛТ або АСТ зростала > 3 x ВЛН, то рекомендували припинити терапію. Такі рекомендації були подібними для застосування всіх статинів.

Моніторинг печінкових ферментів у великих рандомізованих дослідженнях забезпечив велику кількість інформації, яка має значення для клінічної практики. У дослідженні AFCAPS/ТехCAPS АСТ і АЛТ вимірювали кожні 6 тижнів протягом першого року і півроку під час решти 4-х років дослідження. Серед 3242 пацієнтів



з групи ловастатину у 36% один і більше разів виявляли підвищення рівня ферментів, але це ж виявили у 30% з 3248 пацієнтів з групи плацебо. Однак послідовне зростання рівня ферментів  $> 3$  x ВЛН виявили лише в 0,6% пацієнтів з групи ловастатину і в 0,3% пацієнтів з групи плацебо. У більшості цих пацієнтів, які продовжували лікування, рівень ферментів повернувся до норми. Ці знахідки вказують, що ізольоване незначне підвищення АСТ і АЛТ у більшості випадків не є причиною для занепокоєння чи припинення лікування.

У дослідженні HPS, у якому 20 536 пацієнтів отримували симвастатин у дозі 40 мг/день або плацебо протягом 5 років, не виявили суттєвого зростання АСТ чи АЛТ у пацієнтів з групи симвастатину порівняно з групою контролю. Лише в 9 пацієнтів з групи симвастатину і 4 з групи плацебо виявили тривале підвищення рівня ферментів  $> 4$  x ВЛН. Про аналогічні знахідки повідомили в дослідженні CARE, LIPID і WOSCOPS. У дослідженні ASCOT, у якому 10 305 пацієнтів отримували аторвастатин 10 мг/день або плацебо протягом 3,3 року, не виявили суттєвих відмінностей щодо рівнів АСТ чи АЛТ між двома групами лікування.

Тому результати дослідження Newman і співавт. не є несподіванкою: 0,5% з 9416 лікованих аторвастатином пацієнтів мали тривале зростання рівнів АСТ чи АЛТ  $> 3$  x ВЛН порівняно з 0,3% у групі плацебо. Коли проаналізували лише дози 10 і 20 мг, то частота зростання ферментів у лікованих пацієнтів була насправді нижчою, ніж у групі плацебо.

Причина незначного підвищення рівня ферментів у пацієнтів, які отримують лікування статинами, залишається невідомою. Помірні підвищення ферментів не є ознакою майбутньої печінкової недостатності і в більшості випадків вони минають спонтанно під час продовження лікування. Гостра печінкова недостатність не виникла в жодного пацієнта, які брали участь у названих дослідженнях. У літературі повідомляють про ізольовані випадки гострої печінкової недостатності під час терапії статинами, але невідомо, чи їх частота перевищувала частоту ідіопатичної гострої печінкової недостатності в загальній популяції. У всякому разі малоімовірно, щоб періодичний моніторинг АСТ чи АЛТ міг запобігти надзвичайно рідкісним випадкам гострої печінкової недостатності.

## СТАТИНИ І МІОПАТІЯ

Найсерйознішим ризиком, який асоціюється з терапією статинами, є міозит і рабдоміоліз. Цей ризик привернув до себе особливу увагу через те, що у 2001 році з ринку вилучили церивастатин, оскільки внаслідок названого ускладнення померло близько 100 пацієнтів. За даними FDA, ризик фатального рабдоміолізу був 3,16/млн виписаних рецептів церивастатину. Цей показник є набагато вищим, ніж для інших статинів: 0,19/млн рецептів для ловастатину, 0,12 для симвастатину, 0,04 для правастатину й аторвастатину і 0 для флювастатину.

Ризик рабдоміолізу збільшують фактори, які підвищують концентрацію статинів у сироватці. До цих факторів належать малий розмір тіла, літній вік, ниркова або печінкова дисфункція, діабет і гіпотироз. Ліки, які починають брати участь у метаболізмі статинів, є найважливішими факторами ризику рабдоміолізу. До них належать похідні фібринової кислоти, ніацин, циклоспорин, азольні протигрибкові препарати, макролідні антибіотики, інгібітори протеаз, нефазодон, верапаміл, дилтіазем, аміодарон і велика кількість грейпфрутового соку.

Механізм, яким статини індукують пошкодження м'язів, остаточно не відомий.

Серйозні проблеми з м'язами у дослідженнях статинів траплялися рідко. В аналізі Newman і співавт. жоден з лікованих аторвастатином пацієнтів не мав раб-

доміолізу і лише в одного рівень КФК був  $> 10 \times$  ВЛН; 0,4% пацієнтів припинили прийом препарату внаслідок міальгії. У дослідженні ASCOT один з 5168 лікованих аторвастатином пацієнтів мав рабдоміоліз. Згідно з розрахунками Thompson і співавт., із 83 858 пацієнтів, рандомізовано зарахованих у групу статину або плацебо в попередніх великих дослідженнях статинів, про 49 випадків міозиту і 7 випадків рабдоміолізу було повідомлено у групі статинів порівняно з відповідно 44 і 5 випадками у групі плацебо. У дослідженні HPS тривале підвищення КФК  $> 4 \times$  ВЛН виявили в 7 пацієнтів, лікованих симвастатином, і в 1 пацієнта з групи плацебо. Внаслідок м'язових симптомів лікування припинили 49 пацієнтів із 10 267 з групи статину і 50 із 10 267 з групи плацебо. Однак м'язові скарги були доволі частими: у третини пацієнтів з групи симвастатину і групи плацебо.

Визначення рівня КФК мало допомагає при оцінці м'язових симптомів, оскільки ці рівні часто підвищені і за відсутності статину.

### СТАТИНИ І РАК

Ще одним застереженням щодо терапії статинами була можливість того, що вони при довготривалому застосуванні можуть збільшувати ризик виникнення раку. Статини викликають рак у гризунів, але екстраполяція даних, що стосуються гризунів, на людину є сумнівною. Мета-аналіз перших 5 великих досліджень статинів не виявив відмінності в частоті раку між пацієнтами, лікованими статинами і плацебо. У дослідженні HPS виявили однакову кількість нових первинних раків у пацієнтів, рандомізованих до симвастатину і плацебо, за якими стежили 5 років.

У дослідженні CARE рак грудної залози частіше виникав у групі правастатину, ніж у групі плацебо, але мета-аналіз усіх досліджень правастатину, у тому числі PROSPER і CARE, не виявив суттєвого ефекту препарату на частоту виникнення раку. Треба враховувати той факт, що гіперхолестеринемія сама по собі є фактором ризику виникнення раку грудної залози.

Нині статини досліджують як потенційні хіміотерапевтичні засоби для лікування раку грудної залози і меланоми.

### СТАТИНИ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Дані клінічних досліджень свідчать на користь агресивного застосування статинів у пацієнтів, що мають високий ризик виникнення ІХС і церебросудинних ускладнень, особливо в пацієнтів із встановленим захворюванням, незалежно від їх вихідного рівня холестерину. Невеликий ризик серйозних побічних ефектів у таких пацієнтів нівелюється величезним позитивним ефектом щодо запобігання смерті, ІМ, інсульту і необхідності ревазуляризації. На противагу цьому статини треба застосовувати більш консервативно в молодших пацієнтів, які мають низький ризик, навіть за наявності гіперліпідемії, оскільки дуже довготривалий ефект цих препаратів ще не відомий. В останніх пацієнтів доцільно обмежитися дією і фізичними навантаженнями.

Основним обмеженням застосування статинів у клінічній практиці є погана піддатливість пацієнтів до лікування. Хоча у клінічних дослідженнях 80-90% пацієнтів приймають статини протягом 5 років, у клінічній практиці більше половини пацієнтів припиняють лікування в межах 2 років, навіть якщо їм не доводиться платити за препарат.

Хоча на частому моніторингу печінкових ферментів наголошують в інструкціях до статинів, ця рекомендація не є однозначною. Незначне підвищення ферментів не має клінічного значення, а дуже рідкісним випадкам гострої печінкової недостатності, які виникають при терапії статинами, неможливо запобігти шляхом моніторингу печінкових ферментів. Одноразового визначення рівня ферментів

(разом з ліпідограмою) через 4-6 тижнів після початку терапії, імовірно, достатньо для звичайного пацієнта. Якщо пацієнт приймає названі препарати, що починають брати участь у метаболізмі статинів, а також за наявності печінкової і вираженої ниркової дисфункції лікування треба розпочинати з низьких доз і рівень печінкових ферментів моніторувати частіше.

Якщо в пацієнтів виникає незначна міальгія, то їх треба заохочувати продовжувати лікування при наявності високого ризику судинних ускладнень. Виражена міальгія або м'язова слабкість змушують припинити лікування статином. Визначення рівня КФК рідко допомагає у клінічній практиці, оскільки незначні підвищення цього ферменту часто трапляються в загальній популяції.

Накопичені докази свідчать, що зниження ризику за допомогою статинів пропорційне величині зниження холестерину, тому виражене зниження холестерину ЛПНГ є значно ліпшим, ніж помірне зниження. Рандомізовані клінічні дослідження засвідчили, що аторвастатин значно знижує частоту серцевих подій у пацієнтів без ІХС, у стабільних пацієнтів з ІХС, а також у пацієнтів з гострими коронарними синдромами. Дані про безпеку, подані Newman і співавт., підтверджують, що цей потужний статин має відмінну безпеку, що робить його чудовим вибором для лікування відповідних пацієнтів.

Підготував *Володимир Павлюк*