

ПРОБЛЕМА АТЕРОСКЛЕРОЗА: ДОЛГИЙ ПУТЬ К СТАТИНАМ

Профессор Марцевич Сергей Юрьевич

**Государственный научно-исследовательский центр профилактической
медицины**

Национальное общество доказательной фармакотерапии

Белгород, 13 марта 2014 г.

Конфликт интересов

- Нет

Атеросклероз

- Термин был впервые использован Marchand в 1904 г. для обозначения специального типа артериосклероза.
- «Атеро», греч. – «густая каша».
- Под атеросклерозом понимали процесс аморфной аккумуляции липидов в интима артерий.
- Попытки воспроизвести атеросклероз в эксперименте с помощью повреждающих артерии веществ (адреналина, дигиталиса, хлорида бария, патогенных бактерий) не давали результата.

История изучения атеросклероза

- 1908 г. – А. Игнатовский ;1908 г. – С.Салтыков – вызывали в эксперименте атеросклероз, скармливая кроликам пищу, содержащую мясо, молоко или яйца.
- 1913 г. – Н.Аничков, С.Халатов – вызвали в эксперименте на кроликах типичные атеросклеротические повреждения, скармливая кроликам чистый холестерин.

Роль Н.Н.Аничкова

- 25 октября 1912 года 26-летний ученый выступил на заседании общества русских врачей с докладом, обобщавшим результаты серии экспериментов, проведенных в стенах академии группой под его руководством. В этот день публике впервые была представлена новаторская «холестериновая» теория атеросклероза.
- В ходе экспериментов в пищу кроликам в больших количествах добавлялся холестерин, растворенный в растительном масле. Подопытные животные быстро умирали, и причина смерти, определявшаяся по результатам вскрытия, была общей для всех особей — закупорка кровеносных сосудов сердца. Аничков отметил, что общая клиническая картина практически совпадала с той, которая наблюдалась у людей, страдающих атеросклерозом: стенки коронарных сосудов животных имели повреждения, сходные с повреждениями кровеносных сосудов пациентов с этим заболеванием. Аничков делает однозначный вывод: **причиной возникновения атеросклеротических бляшек на стенках сосудов являются отложения холестерина, проникающего внутрь стенок. Этот постулат становится краеугольным камнем будущей теории.**

Открытие 77-го конгресса Европейского общества по атеросклерозу (2008 г., Стамбул)



Лекция по атеросклерозу на конгрессе в Хельсинки, 2007 г.

- **Anitschkow & Chalатов, 1913:**
 - *Rabbits develop atherosclerosis when fed cholesterol*
- First experiment in atherosclerosis research
- Found the source of lipid accumulation in the atherosclerotic lesion
- **Identified cholesterol as an etiologic factor in atherosclerosis**



Н.Н.Аничков

«Без холестерина нет атеросклероза!»



Никола́й Никола́евич Ани́чков (21 октября (3 ноября) 1885, [Санкт-Петербург](#), [Российская империя](#) — 7 декабря 1964, [Ленинград](#), [СССР](#)) — генерал-лейтенант медицинской службы (1943), доктор медицинских наук (1912), профессор (1920), академик АН (1939) и АМН (1944) СССР, президент [АМН СССР](#) (1946—1953), член 9 зарубежных научных академий и Королевских научных обществ. Лауреат [Сталинской премии](#) 1-й степени (1942). Среди наград: три [ордена Ленина](#), а также ордена Красного Знамени, [Трудового Красного Знамени](#), Отечественной войны 1-й степени, Красной Звезды, около 20 медалей СССР.

Значительная индивидуальная вариабельность уровня холестерина в крови в ответ на диету, богатую жиром

INDIVIDUALITY OF THE RESPONSE OF SERUM CHOLESTEROL TO DIET

A.C. BEYNEN^{1,2} and M.B. KATAN²

¹*Department of Laboratory Animal Science, State University, P.O. Box 80.166, 3508 TD Utrecht and* ²*Department of Human Nutrition, Agricultural University, De Dreijen 12, 6703 BC Wageningen (The Netherlands)*

Introduction

In 1926 Mjassnikow, and in 1933 Okey & Stewart, reported that the mean serum cholesterol concentration in human subjects increased somewhat on cholesterol-supplemented diets, but that there was a considerable variability in individual response. A similar inter-

Почему великие открытия в области атеросклероза мало кого интересовали до 50-х гг. XX века ?

Эпидемиология

1900 – Сердечно-сосудистая смертность составила менее 10% от всех смертей в мире

2000 – Сердечно-сосудистая смертность стала причиной 50% смертей в развитых странах и 25% смертей - в развивающихся

2020 - Ожидается до 25 млн. смертей от ССЗ ежегодно

- ССЗ превратятся в ведущую причину смерти, обойдя инфекционные болезни

- каждая третья смерть будет от ССЗ

Данные об уровнях смертности в разных странах на (ССЗ,ИБС,ОНМК, суммарная)

Sorted Alphabetically by Country	Rate per 100 000 Population				Sorted by Descending CVD Death Rate	Rate per 100 000 Population			
	CVD	CHD	Stroke	Total		CVD	CHD	Stroke	Total
Men aged 35–74 y	JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION								
Argentina (2010)	305.6	88.8	62.9	1062.8	Russian Federation (2010)	1173.3	654.8	299.2	2400.7
Australia (2011)	126.1	76.9	18.7	530.3	Ukraine (2011)	1080.0	732.9	220.8	2077.2
Austria (2011)	182.4	108.9	23.7	700.6	Romania (2010)	657.9	268.2	195.9	1548.4
Belgium (2009)	181.2	79.9	30.8	758.4	Hungary (2011)	564.8	302.6	108.6	1539.3
Brazil (2010)	347.7	134.5	95.8	1143.9	Czech Republic (2011)	374.0	200.2	55.6	1027.4
Canada (2009)	154.4	101.9	19.2	607.9	Brazil (2010)	347.7	134.5	95.8	1143.9
Chile (2009)	220.5	91.7	63.4	864.6	Cuba (2010)	347.5	175.4	80.1	957.5
Cuba (2010)	347.5	175.4	80.1	957.5	Argentina (2010)	305.6	88.8	62.9	1062.8
Czech Republic (2011)	374.0	200.2	55.6	1027.4	Finland (2011)	261.0	153.9	39.6	772.7
Denmark (2011)	146.0	62.0	29.1	722.0	United States (2010)	239.9	135.8	28.4	822.0
Finland (2011)	261.0	153.9	39.6	772.7	Mexico (2010)	224.1	130.9	46.0	1022.6
France (2009)	133.8	51.0	24.3	750.1	Chile (2009)	220.5	91.7	63.4	864.6
Germany (2011)	197.6	97.7	27.8	729.4	Ireland (2009)	210.0	140.6	29.2	701.3
Hungary (2011)	564.8	302.6	108.6	1539.3	Germany (2011)	197.6	97.7	27.8	729.4
Ireland (2009)	210.0	140.6	29.2	701.3	United Kingdom (2010)	197.5	121.1	29.8	673.6
Israel (2010)	121.5	60.6	24.0	580.4	New Zealand (2009)	184.4	121.1	26.5	605.2
Italy (2010)	145.6	68.4	27.8	585.1	Austria (2011)	182.4	108.9	23.7	700.6
Japan (2011)	142.7	47.0	49.0	611.5	Belgium (2009)	181.2	79.9	30.8	758.4
Korea, South (2011)	123.4	36.5	54.7	736.3	Sweden (2010)	165.1	93.1	26.3	556.1
Mexico (2010)	224.1	130.9	46.0	1022.6	Canada (2009)	154.4	101.9	19.2	607.9
Netherlands (2011)	136.8	53.1	21.9	586.6	Spain (2010)	149.6	69.8	28.1	668.3
New Zealand (2009)	184.4	121.1	26.5	605.2	Portugal (2011)	148.1	55.0	53.7	777.7

(Continued)

(Continued)

Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*

THOMAS R. DAWBER, M.D., GILCIN F. MEADORS, M.D.,
M.P.H., AND FELIX E. MOORE, JR.

*National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service,
Federal Security Agency, Washington, D. C.*

SOME FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

SIX YEARS' FOLLOW-UP EXPERIENCE IN THE FRAMINGHAM STUDY

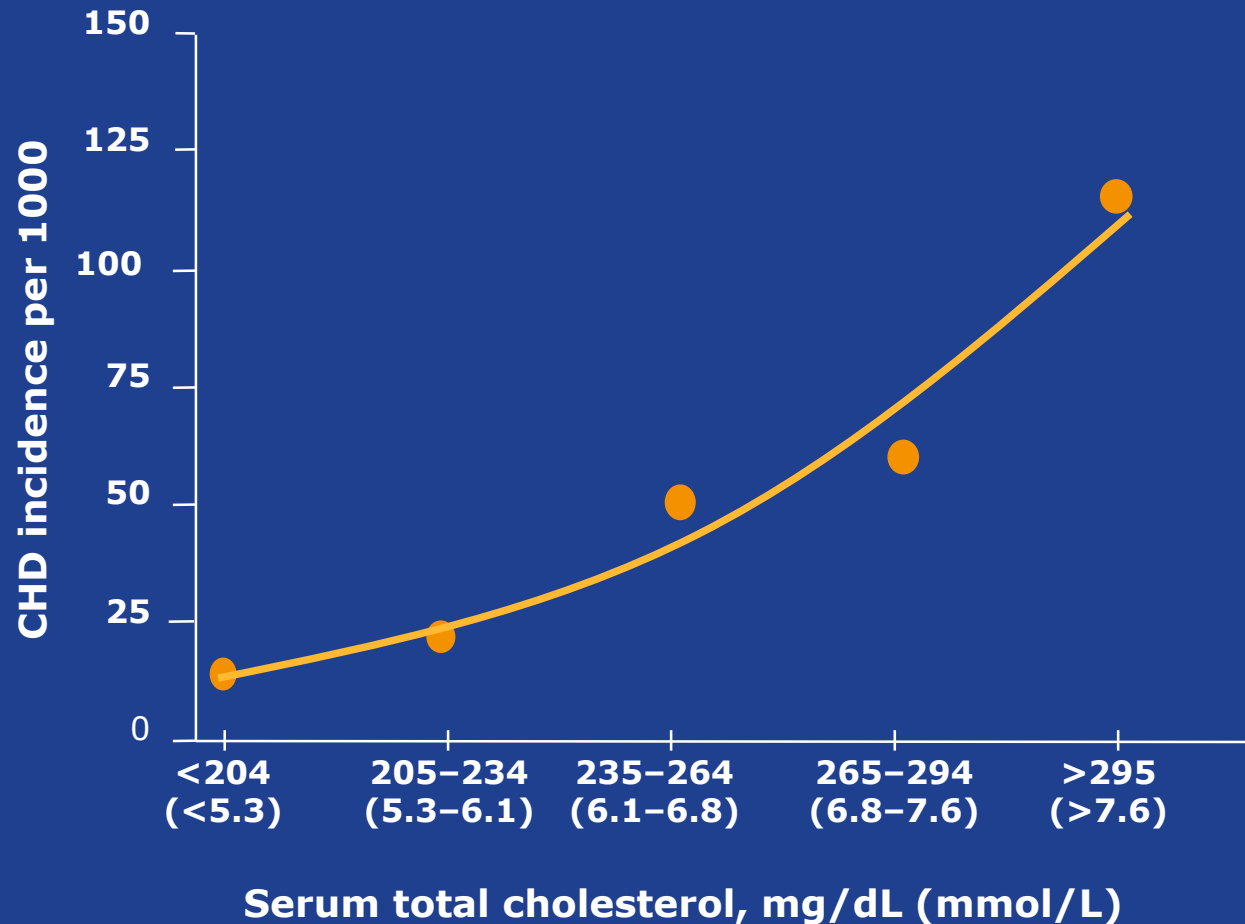
*Thomas R. Dawber, M.D.; William B. Kannel, M.D.; Nicholas Revotskie, M.D.; Joseph Stokes,
III, M.D.; Abraham Kagan, M.D.; and Tavia Gordon*

disease remain to be determined. No one factor has been clearly demonstrated to be essential.
toris. Cholesterol levels were higher among cigarette smokers than among nonsmokers and higher among those who had smoked and stopped than among those who had never smoked. Neither

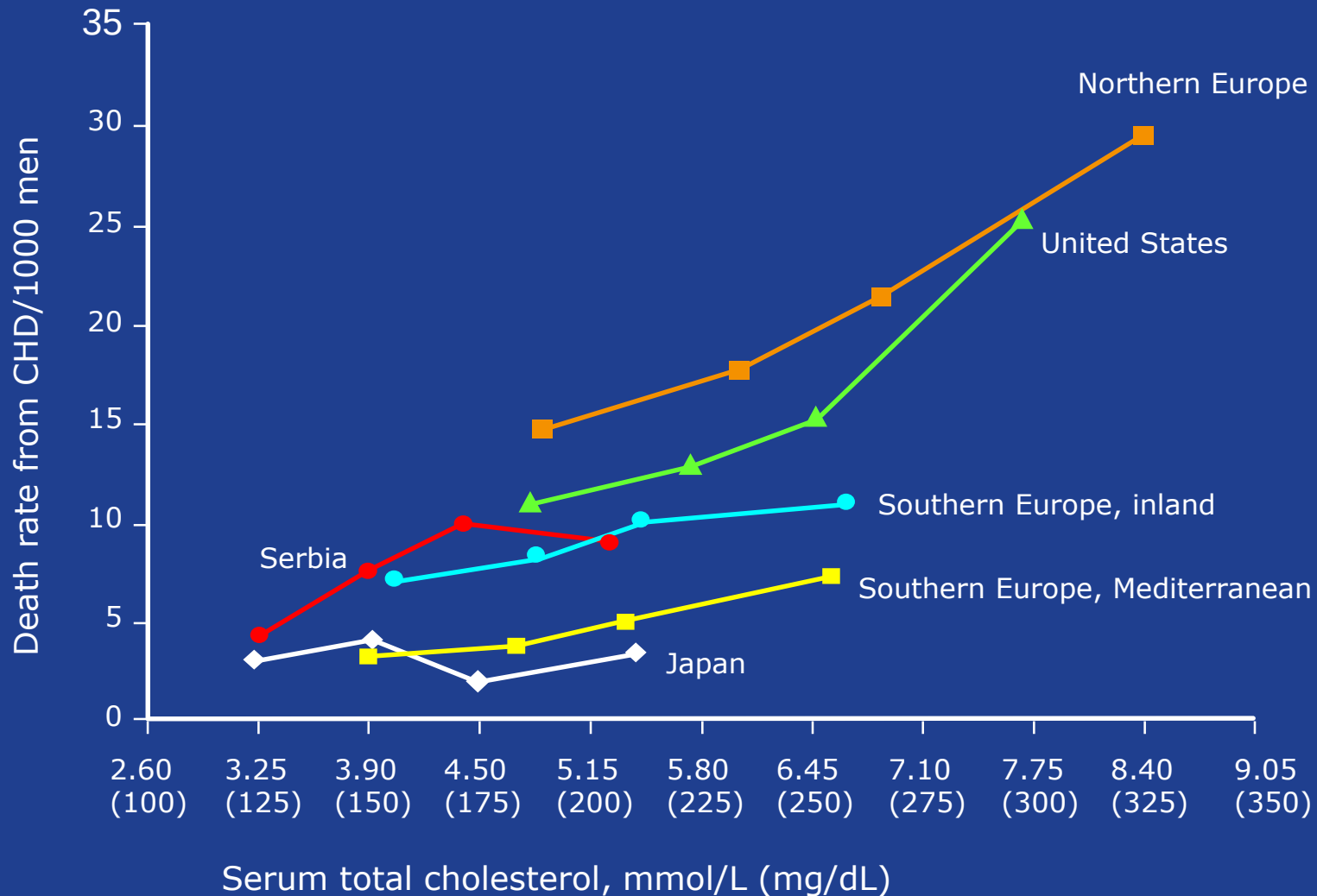
Фремингемское исследование

**Ни один из факторов не продемонстрировал своей ведущей роли.
Уровень холестерина был выше среди курильщиков....**

Relationship Between Cholesterol and CHD Risk: Framingham Study



Relationship of Serum Cholesterol to Mortality: Seven Countries Study



Как только роль повышения холестерина в крови в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний стала очевидной, стали предприниматься попытки снизить уровень холестерина с помощью различных вмешательств с целью улучшения прогноза жизни

Исследования по лечению атеросклероза

Исследование	К-во больных	Лечение	Результат
LA Veterans Study	846	диета	13% ↓ общего ХС недостов. ↓ коронар.событий
Oslo Trial	1232	диета, отказ от курения	13% ↓ общего ХС 47% ↓ ИМ
Leiden Trial	39	диета	↓ новых изменений в КА
Stockholm Study	555	диета, ниацин, клофибрат	↓ смертности от ИБС
WHO	15 745	клофибрат	↓ нефатального ИМ ↑ на 25% смертности в группе клофибрата
CDP	8 341	ниацин, эстроген, клофибрат, декстротироксин	↓ нефатального ИМ (ниацин) Существенные побочные эффекты
CPPT	3 806	холестирамин	существенное ↓ коронарных событий
Helsinki	4081	гемфиброзил	существенное ↓ коронарных событий

Исследования по немедикаментозному контролю факторов риска

Oslo Study Diet and Antismoking Trial

1,232 здоровых мужчин, возраст 40 - 49 лет, с высоким риском ИБС, общий холестерин 7.5 - 9.8 ммоль/л. 80% - курильщики (в начале исследования) у всех АД менее 150 mm Hg.

Все больные были рандомизированы в группу вмешательства или в группу контроля.

Группе вмешательства было рекомендовано отказаться от курения и снизить холестерин (диета).

Наблюдение – 96-108 мес.

Результаты:

В основной группе -

Снижение общего холестерина – 13%

Снижение триглицеридов – 20%.

Отказ от курения – 45%.

Конечные точки: частота инфаркта миокарда и внезапной смерти в основной группе была на 4,7% ниже, чем в контрольной ($p=0,028$).

Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidaemia: a seven year prospective angiographic study

ESKO A NIKKILÄ, PERTTI VIKINKOSKI, MATTI VALLE, M H FRICK

**Нерандомизированное исследование.
Длительное назначение клофибрата и/или
никотиновой кислоты в сочетании с диетой у 28
больных ИБС приводило к существенному
уменьшению прогрессирования атеросклероза (по
сравнению с контрольной группой) по данным
повторных КАГ.**

Не следует ли наложить мораторий на холестерин снижающие препараты ?

For Debate

Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs?

George Davey Smith, Juha Pekkanen

BMJ 1992;**304**:431-4

Диета действует не хуже лекарств, но более безопасна, особенно в отношении некардиологических заболеваний

TABLE II—*Meta-analysis of mortality during trials of primary prevention of coronary heart disease by lowering cholesterol concentrations.*

Cause of death	Odds ratio (95% confidence interval)		Difference*	
	Dietary intervention studies	Drug intervention studies	Z score	p Value
All	0.95 (0.82 to 1.09)	1.16 (0.98 to 1.38)	1.82	0.069
Coronary heart disease	0.71 (0.55 to 0.90)	0.72 (0.55 to 0.94)	0.11	0.9
All non-coronary heart disease	1.07 (0.92 to 1.25)	1.59 (1.26 to 2.00)	2.76	0.006
Cancer	1.31 (0.92 to 1.86)	1.33 (0.93 to 1.89)	0.07	0.9
Injury	1.20 (0.75 to 1.93)	1.75 (1.07 to 2.85)	1.07	0.29
Other non-coronary heart disease	1.06 (0.86 to 1.31)	1.69 (1.11 to 2.57)	1.93	0.054

*Difference between odds ratios for diet and drug intervention studies.

Основные классы гиполипидемических препаратов

Препараты	Действие на липиды	Побочные эффекты	Противопоказания	Влияние на прогноз
Статины	ЛНП ↓ 18-55% ЛВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30%	Миопатия, повышение трансаминаз	Острые или хронич. заболевания печени	Уменьшение общей смертности, ИБС, инсульта
Секвестранты жирных к-т	ЛНП ↓ 15-30% ЛВП ↑ 3-5% ТГ не изм.	Диспепсия, снижение абсорбции других препаратов	ТГ > 400 мг/дл	Уменьшение смертности от ИБС
Никотиновая кислота	ЛНП ↓ 5-25% ЛВП ↑ 15-35% ТГ ↓ 20-50%	Чувство жара, гипергликемия, подагра, диспепсия, гепатотоксичность	хронич. заболевания печени, подагра, СД, язвенная б-нь	Уменьшение коронарных событий
Фибраты	ЛНП ↓ 5-20% ЛВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50%	Диспепсия, камни ж.п., миопатия	Нарушение ф-ции печени и почек	Уменьшение коронарных событий
Блокаторы обратного всасывания холестерина	ЛНП ↓ 15%, ЛВП, ТГ – не изм.	Диспепсия	?	Пока не известно
СЕТР-ингибиторы	ЛНП ↓ 15%, ЛВП ↑ 50-60%	Повышение АД	?	Увеличение общей смертности
Ингибиторы синтеза АроВ (мипомерсен)	ЛНП ↓ 28-36%	Гриппоподобный с-м, тошнота, головные боли, воспалительные явления в месте введения	В наст. время показан только для лечения наследственных ГЛП	?

- **Статины** – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA).

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

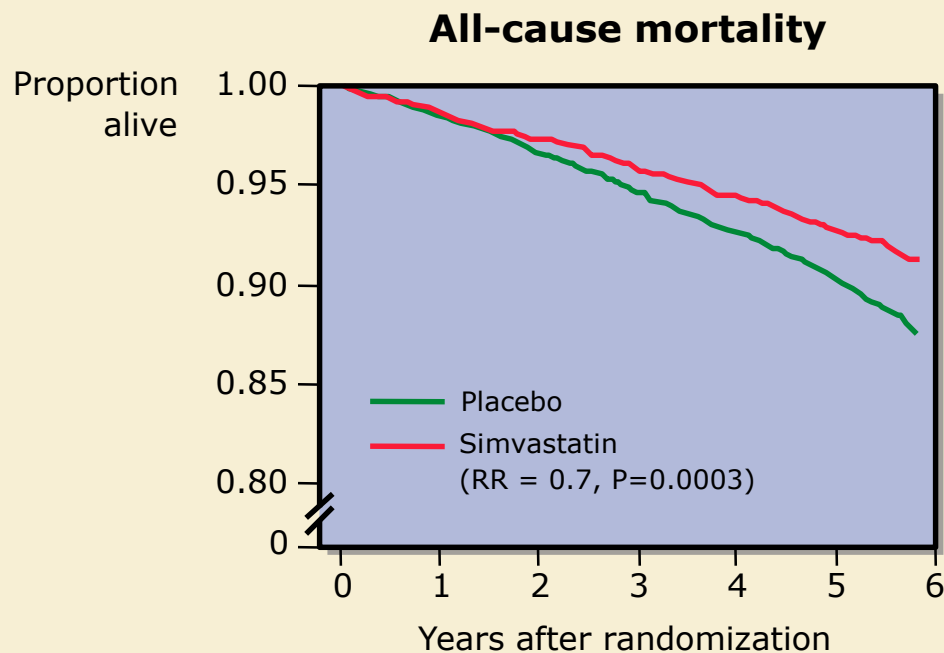
Purpose

To determine whether simvastatin reduces morbidity and mortality in patients with high total cholesterol who have angina or previous myocardial infarction

Reference

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383–9.

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study - *RESULTS continued* -



Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;**344**:1383–89.

Агрессивная снижающая липиды терапия в сравнении с ангиопластикой у больных со стабильной коронарной болезнью сердца

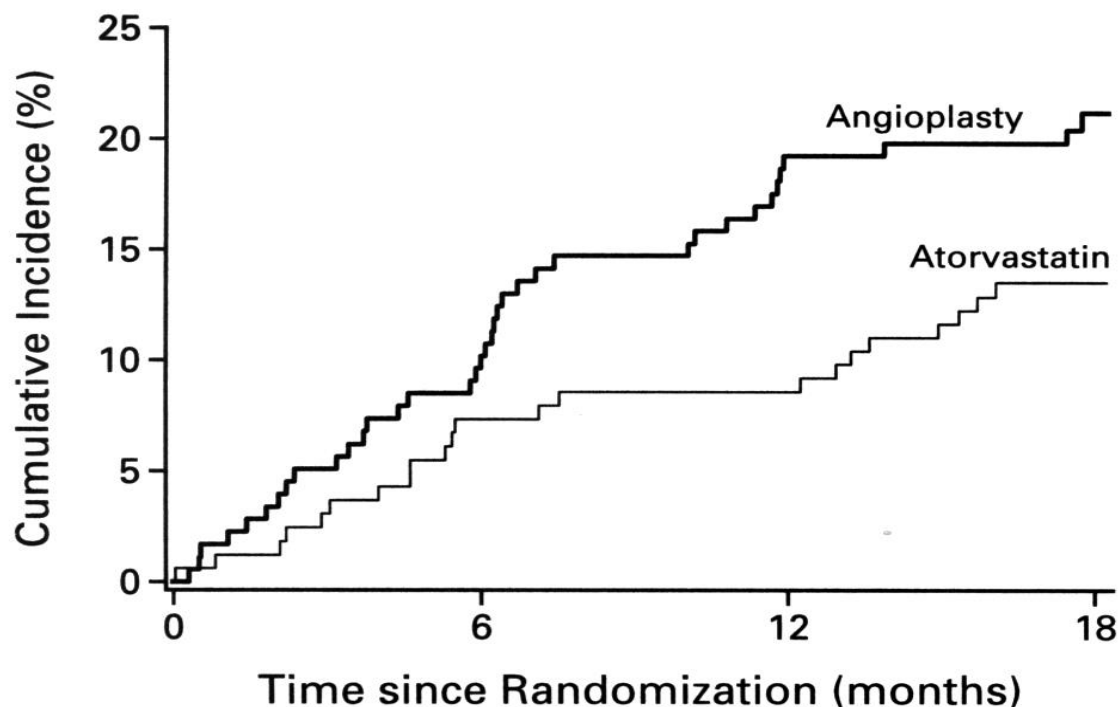


Figure 2. Cumulative Incidence of First Ischemic Events.

The time to an ischemic event was significantly longer in the atorvastatin group ($P=0.03$), and the risk reduction was 36 per cent (95 percent confidence interval, 5 to 67 percent).

*N Engl J
Med
1999;
341:70-76*

Острый инфаркт миокарда. Острый коронарный синдром

Данные исследования PROVE IT - TIMI : интенсивное снижение уровня липидов при остром коронарном синдроме приводило к существенному снижению смертности (по сравнению с менее интенсивным снижением)

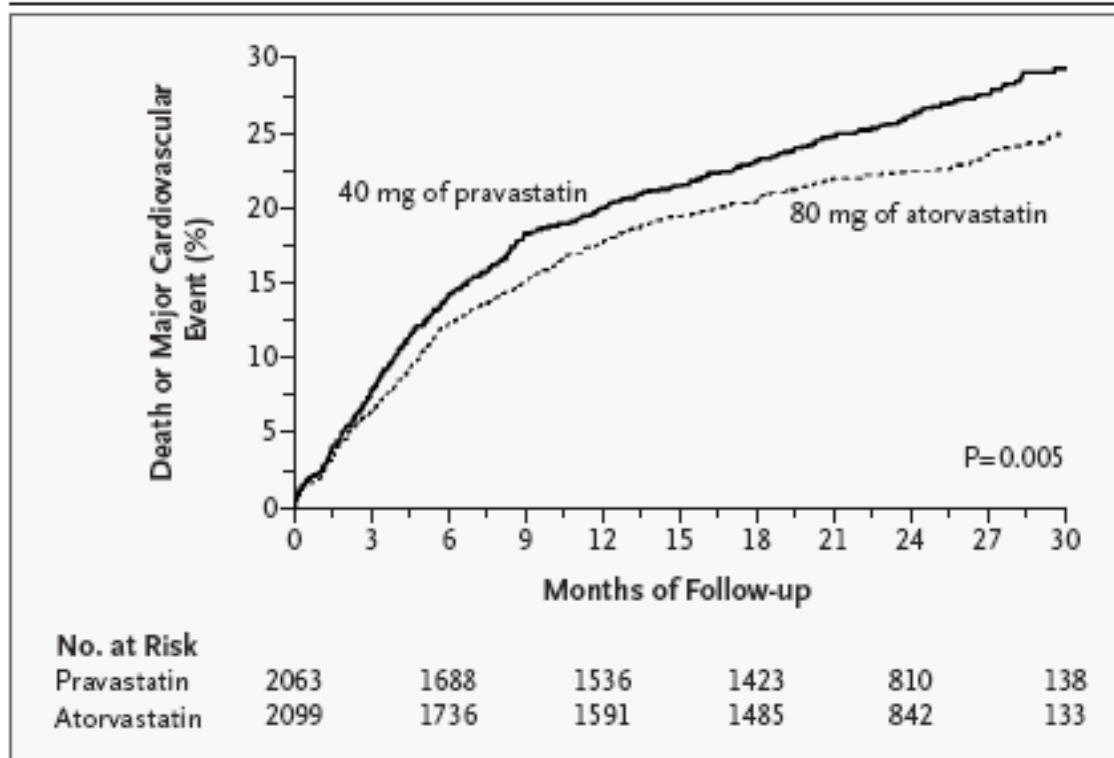
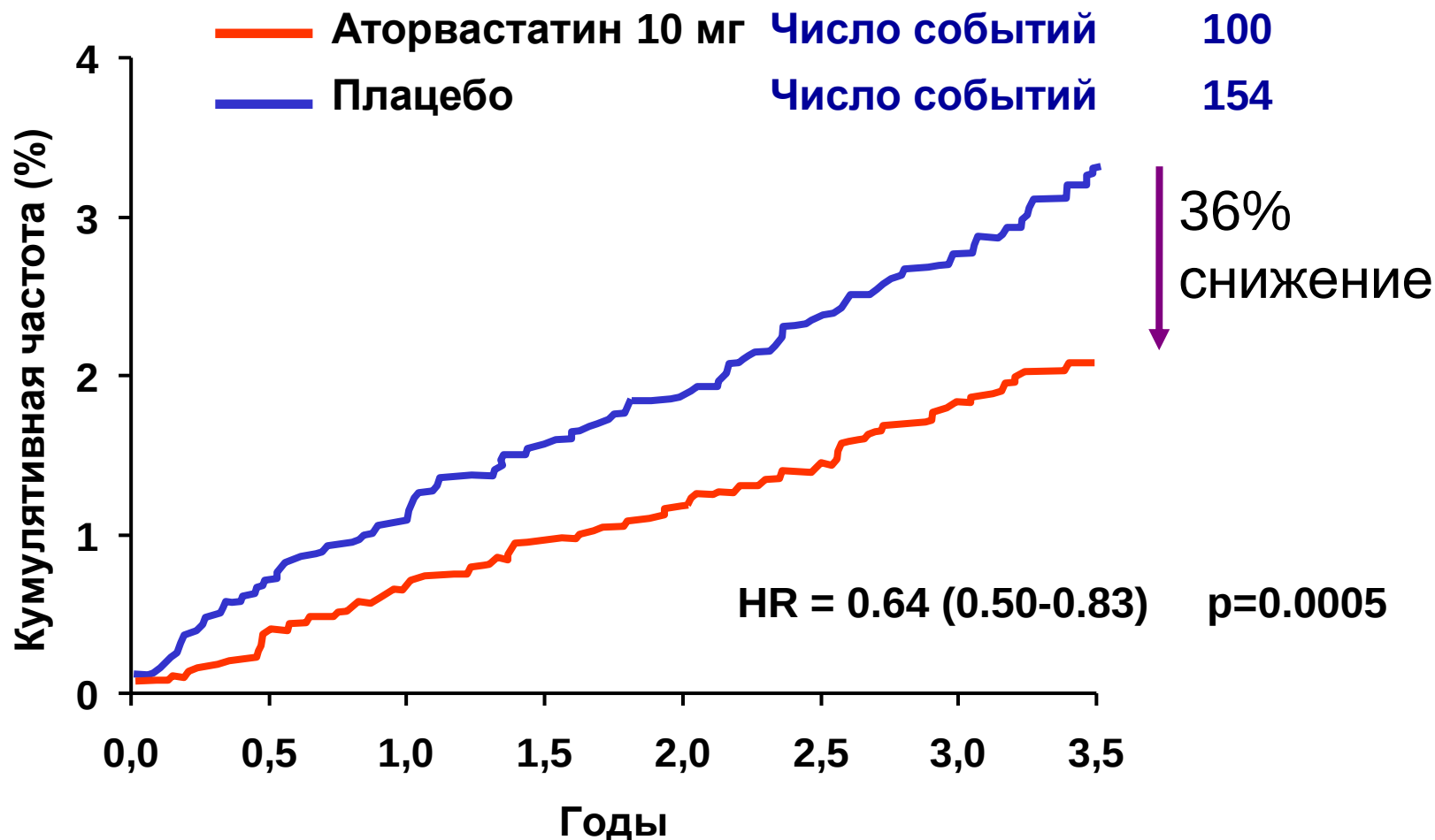


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Incidence of the Primary End Point of Death from Any Cause or a Major Cardiovascular Event.

Intensive lipid lowering with the 80-mg dose of atorvastatin, as compared with moderate lipid lowering with the 40-mg dose of pravastatin, reduced the hazard ratio for death or a major cardiovascular event by 16 percent.

Артериальная гипертония

Первичные конечные точки: нефатальный ИМ и фатальная ИБС



ascot

Профилактика мозгового инсульта

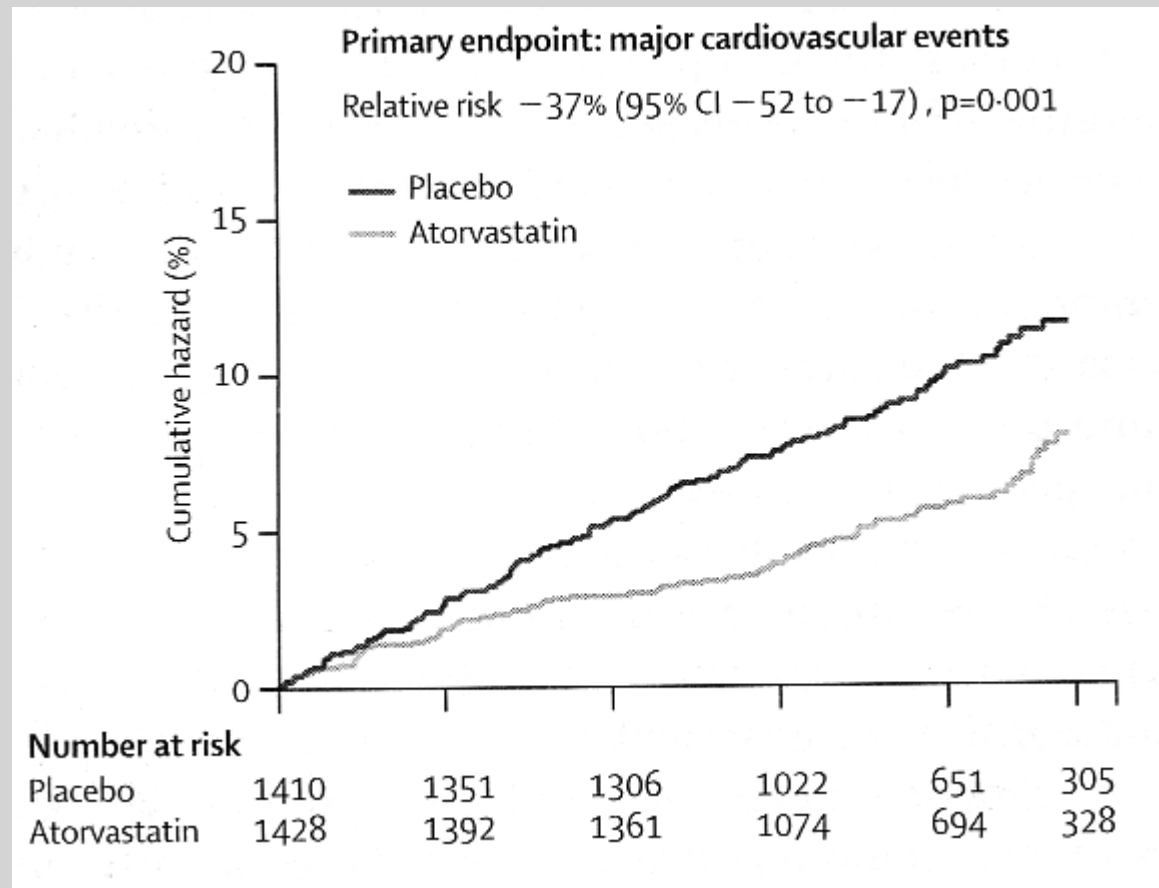
Исследование SPARCL

(The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).

- **Таким образом, назначение аторвастатина в высокой дозе (80 мг) способствует достоверному снижению вероятности**
 - **повторного ишемического инсульта - на 16%;**
 - **преходящей ишемической атаки – на 26%;**
 - **основных коронарных событий – на 35%**

Сахарный диабет

Исследование CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)



Сердечная и почечная недостаточность

Статины при сердечной недостаточности

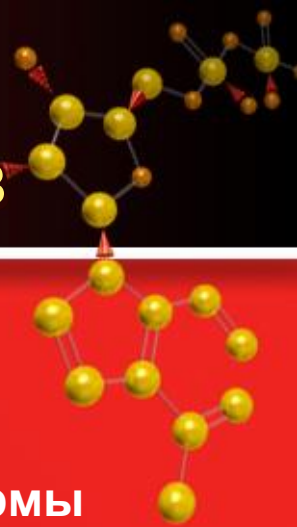
- Исследования **CORONA, GISSI – HF** не выявили положительного влияния статинов (розувастатина) на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных с сердечной недостаточностью

Статины при почечной недостаточности

- Исследование **AURORA** не выявило влияния статина (розувастатина) на прогноз жизни при почечной недостаточности у больных, находящихся на гемодиализе

Безопасность лечения статинами

Статины и безопасность печени: Бессимптомное повышение аминотрансфераз



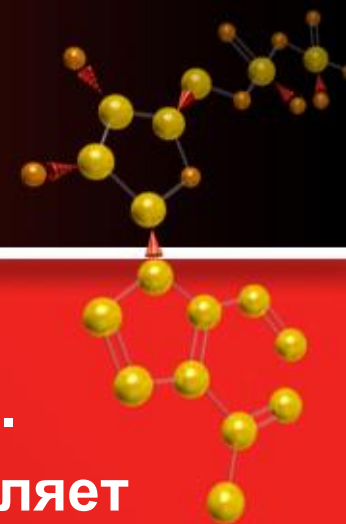
- Часто встречается в клинической практике
- Является класс-эффектом статинов
- Уровень аминотрансфераз >3 выше верхней границы нормы (ВГН)¹
 - Возникает <1% больных при терапии любым статином.
 - Возникает 2-3% больных, принимающих 80mg аторвастатина или любого другого статина в комбинации с эзетимибом.
 - Обычно является преходящим (исчезает в 70% случаев несмотря на продолжение терапии статинами).
- Частота этого явления примерно такая же, как при приеме плацебо (данные мета-анализа)²
- Изолированное повышение уровня аминотрансфераз, в отсутствие повышения уровня билирубина, не является индикатором повреждения печени или ее дисфункции

¹ Package inserts

² de Denus S et al. *Pharmacotherapy*. 2004;24:584-591

³ Chalasani N. *Gastroenterology*. 2004;126:1287-1292

Статины и безопасность печени: : печеночная недостаточность



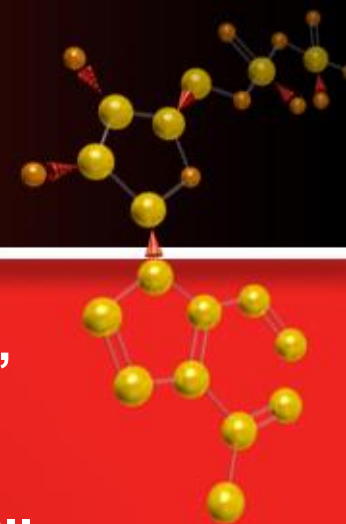
- Описаны очень редкие случаи печеночной недостаточности на фоне терапии статинами.
- Частота печеночной недостаточности составляет 0.5 – 1 случая на 100 000 пролеченных в год статинами.
- Это примерно соответствует частоте развития печеночной недостаточности в популяции.
- Механизм неизвестен:
 - Возможно является проявлением у лиц, предрасположенных к этому
 - Возможно является идеосинкразией – часто встречается и при применении других лекарств – изониазида и пр.

Cohen DE et al. *Am J Cardiol.* 2006;97:77C-81C

Guyton JR. *Am J Cardiol.* 2006;97:95C-97C

Tolman KG. *Am J Cardiol.* 2002;89:1374-1380

Побочные действия со стороны мышц



- При применении статинов существует небольшой, но реальный риск развития миопатии.
- Он увеличивается пропорционально дозе статина..
- Миотоксичность проявляется рядом нарушений со стороны мышц
 - Миопатия проявляется небольшими нарушениями со стороны мышц, включая повышение уровня КФК.
 - Частота возникновения – 5 случаев на 100,000 пролеченных статинами больных в год.
 - Рабдомиолиз – тяжелое повреждение мышц, сопровождающееся миоглобинурией и другими нарушениями.
 - Возникает в 1.6 случаев на 100 000 пролеченных статинами больных в год.

Gotto AM Jr. *Am J Cardiol.* 2006;97:3C-5C

Law M, Rudnicka AR. *Am J Cardiol.* 2006;97:52C-60C

Рекомендации

- **Миопатия** Жалобы на миалгию, слабость, судороги
+ СК >10 раз ВГН (желательно повторно)

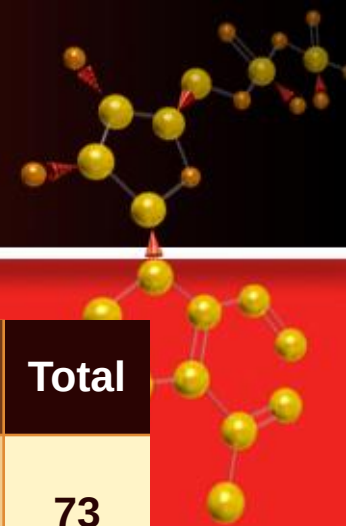
- **Рабдомиолиз** КК >10,000 IU/L
ИЛИ КК >10 раз ВГН[†]
+ повышение
сывороточного креатинина
или необходимость в.в.
гидратации

*Выраженные мышечные симптомы при КК <10 раз ВГН могут рассматриваться как миопатия

[†] КК уровень <10 раз ВГН может достигаться в зависимости от временных взаимоотношения

McKenney JM et al. *Am J Cardiol.* 2006;97:89C-94C

Сообщения о фактах фатального рабдомиолиза при назначении статинов в США*



Variable	Lova	Prava	Simva	Fluva	Atorva	Ceriva	Total
Число случаев фатального рабдомиолиза	19	3	14	0	6	31	73
Число назначения (миллионов†)	99	81	116	37	140	10	484
Частота (на 1 миллион назначений)	0.19	0.04	0.12	0	0.04	3.16	0.15

*Since the product launch; †rounded to the nearest million

Staffa JA et al. *N Engl J Med.* 2002;346:539-540

Statins Not Associated With Cancer Risk in Large EMR Database

No Cancer Risk With Statins

Michael O'Riordan

July 21, 2011 (Cincinnati, OH) — A large retrospective analysis of statin use among a general population of older adults showed no association between the use of the cholesterol-lowering medication and the risk of cancer [1]. After more than four-and-a-half years of follow-up, the incidence of cancer was nearly identical in patients treated with statin therapy and matched controls, report investigators.

"In this analysis, the distributions of cancer types seen in both groups were comparable," writes Dr Claudio Marelli (S2 Statistical Solutions, Cincinnati, OH) and colleagues in the July 21, 2011 issue of the *Journal of the American College of Cardiology*. "Cancer is a multifactorial disease, and if statins were truly associated with an increase in cancer, we would have expected to see an increase in at least one type of cancer, as is typically seen with toxin-related neoplasms."

The new data are from the General Electric Centricity (GEC) database, a commercial electronic medical records (EMR) system used by thousands of US physicians for the management of medical records of more than 30 million patients.

Using propensity-score methods, investigators identified 45 857 matched patients (statin users and nonusers) from 1990 to 2009. After an average follow-up of 4.6 years, the incidence of cancer was 11.37% in statin-treated patients and 11.11% in matched controls not taking a statin. Before matching, cancer occurred in 11.7% of patients taking a statin and in 11% of patients not taking the medication.

Dr James de Lemos (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas), who was not involved in the analysis, told *heartwire* that the data line up with the existing literature, noting that there is even higher-quality evidence—from randomized trials and meta-analyses—that has conclusively shown there is no signal for cancer with statins.

"I think that's the accepted belief among the vast majority of physicians," he said. "There are a fringe of physicians who continue to question the safety and efficacy of statins. They have been unconvinced, and they tend to have a loud megaphone, so even though a vast majority of the medical community doesn't think there is a credible risk, there is a minority that remains concerned and they get traction with the worried well. It does create some challenges with maintaining compliance to statin therapy."

In 2005, the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) published a meta-analysis of 14 randomized clinical trials that included more than 90 000 patients and found no evidence of cancer with statin use. The group also presented an updated meta-analysis in 2010, again supporting the original findings. Similarly, other analyses have shown that statin use, when adjusted for LDL-cholesterol levels, did not increase the risk of cancer, including research performed by Drs Alawi Alsheikh-Ali and Richard Karas (Tufts University School of Medicine, Boston, MA), previously reported by *heartwire*.

References

1. Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, et al. Statins and risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:530-537. Available [here](#).

FDA ограничивает применение высоких доз симвастатина

FDA Restricts Use of Simvastatin 80 mg

Michael O'Riordan

Posted: 06/08/2011

June 8, 2011 (Silver Spring, Maryland) — The **Food and Drug Administration** is recommending that physicians restrict prescribing high-dose **simvastatin** (Zocor, Merck) to patients, given an increased risk of muscle damage [1]. The new FDA drug safety communication, issued today, states that physicians should limit using the 80-mg dose unless the patient has already been taking the drug for 12 months with no evidence of myopathy.

"Simvastatin 80 mg should not be started in new patients, including patients already taking lower doses of the drug," the agency states.

In addition, the FDA is requesting that additional changes be made to the drug's label. The label will be changed to include the new dosing recommendations, as well as warnings not to use the drug with certain medications, including **itraconazole** (Sporanox, Janssen Pharmaceutica), **ketoconazole** (Nizoral by Ortho-McNeil Pharmaceutical), **posaconazole** (Noxafil, Merck), **erythromycin**, **clarithromycin** (Ketek, Sanofi-Aventis), HIV protease inhibitors, **nefazodone**, **gemfibrozil**, **cyclosporine**, and **danazol**.

In addition, the 10-mg dose should not be exceeded in patients taking **amiodarone**, **verapamil**, and **diltiazem**, and the 20-mg dose should not be exceeded with **amlodipine** (Norvasc, Pfizer) and **ranexa** (Ranexa, Gilead).

The changes to the label are based on the **Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine** (SEARCH), a study reported by **heartwire**. In that trial, 5% of patients taking the 80-mg dose developed myopathy compared with one patient treated with the 20-mg dose. In addition, 22 patients treated with the high dose of simvastatin developed rhabdomyolysis compared with none on the 20-mg dose.

The FDA notes that the risks of myopathy and rhabdomyolysis were highest in the first year and that older age and female sex increased the risks.

In statement released today following the FDA alert [2], Merck notes that it has launched a new [information website](#) and is encouraging patients who think the prescribing changes might affect their treatment to talk to their doctors.

Dr Steven Nissen (Cleveland Clinic, OH), who wrote an editorial accompanying the 2004 publication of the **A to Z** trial, a study that tested high-dose simvastatin in acute coronary syndrome patients, noted the high rate of myopathy in that study, called the FDA decision "appropriate" but said it comes late.

"Most knowledgeable lipid experts stopped administering the 80-mg dosage of simvastatin years ago," he said in an email to **heartwire**. "Unfortunately, once again the FDA has been too slow to act on a drug safety problem. We currently have more than two million Americans taking an unsafe dosage of simvastatin when there are safer alternatives. I'm glad the FDA acted but wish they hadn't taken so long."

References

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. June 8, 2011. [here](#).

Ограничение FDA на применение высоких доз симвастатина

- FDA рекомендовала врачам ограничить применение высоких доз симвастатина (80 мг).
- Симвастатин не рекомендуется применять совместно с рядом препаратом (эритромицин, гемфиброзил, циклоспорин и др.).
- Симвастатин не рекомендуется применять в дозе, превышающей 20 мг, у больных, получающих одновременно амиодарон, амлодипин, дилтиазем, верапамил, ранолазин.
- Эти ограничения основаны в первую очередь на результатах исследования SEARCH

Статины и риск развития сахарного диабета: объединенный мета-анализ рандомизированных исследований со статинами

Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials



Naveed Sattar, David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley, Anton J M de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, John J McMurray, Dilys J Freeman, J Wouter Jukema, Peter W Macfarlane, Chris J Packard, David J Stott, Rudi G Westendorp, James Shepherd, Barry R Davis, Sara L Pressel, Roberto Marchioli, Rosa Maria Marfisi, Aldo P Maggioni, Luigi Tavazzi, Gianni Tognoni, John Kjekshus, Terje R Pedersen, Thomas J Cook, Antonio M Gotto, Michael B Clearfield, John R Downs, Haruo Nakamura, Yasuo Ohashi, Kyoichi Mizuno, Kausik K Ray, Ian Ford

Summary

Background Trials of statin therapy have had conflicting findings on the risk of development of diabetes mellitus in patients given statins. We aimed to establish by a meta-analysis of published and unpublished data whether any relation exists between statin use and development of diabetes.

Lancet 2010; 375: 735–42

Published Online
February 17, 2010
DOI:10.1016/S0140-
6736(09)61965-6

See [Comment](#) page 700

Methods We searched Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from 1994 to 2009, for randomised controlled endpoint trials of statins. We included only trials with more than 1000 patients, with

Interpretation Statin therapy is associated with a slightly increased risk of development of diabetes, but the risk is low both in absolute terms and when compared with the reduction in coronary events. Clinical practice in patients with moderate or high cardiovascular risk or existing cardiovascular disease should not change.

Заклучение:

терапия статинами незначительно увеличивает риск развития сахарного диабета, однако этот риск невысок как в абсолютных значениях, так и при сравнении с уменьшением коронарных событий [вызываемым статинами]. Клиническая практика у больных с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями не должны изменяться.

Новые рекомендации по лечению атеросклероза

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

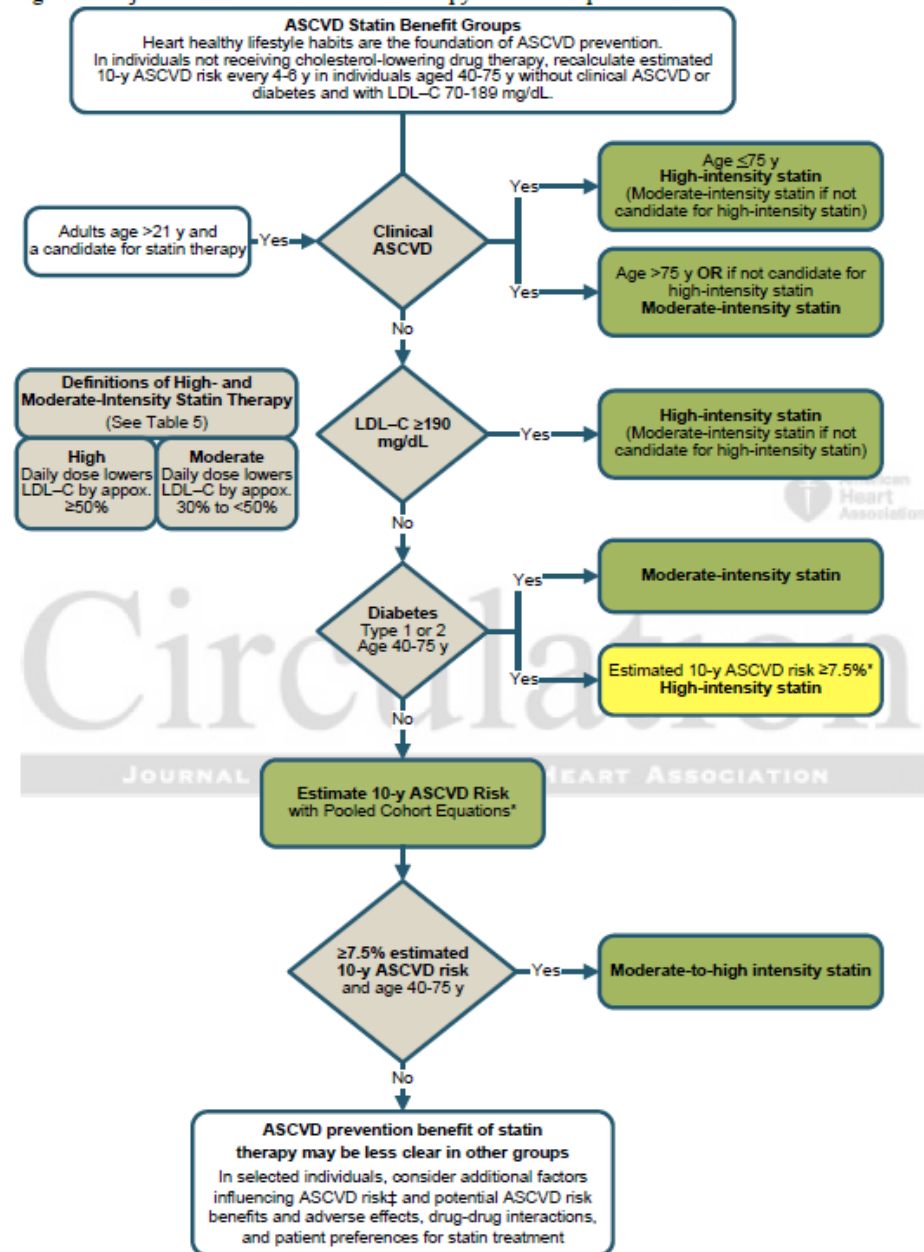


2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Circulation. published online November 12, 2013;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Figure 2. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention

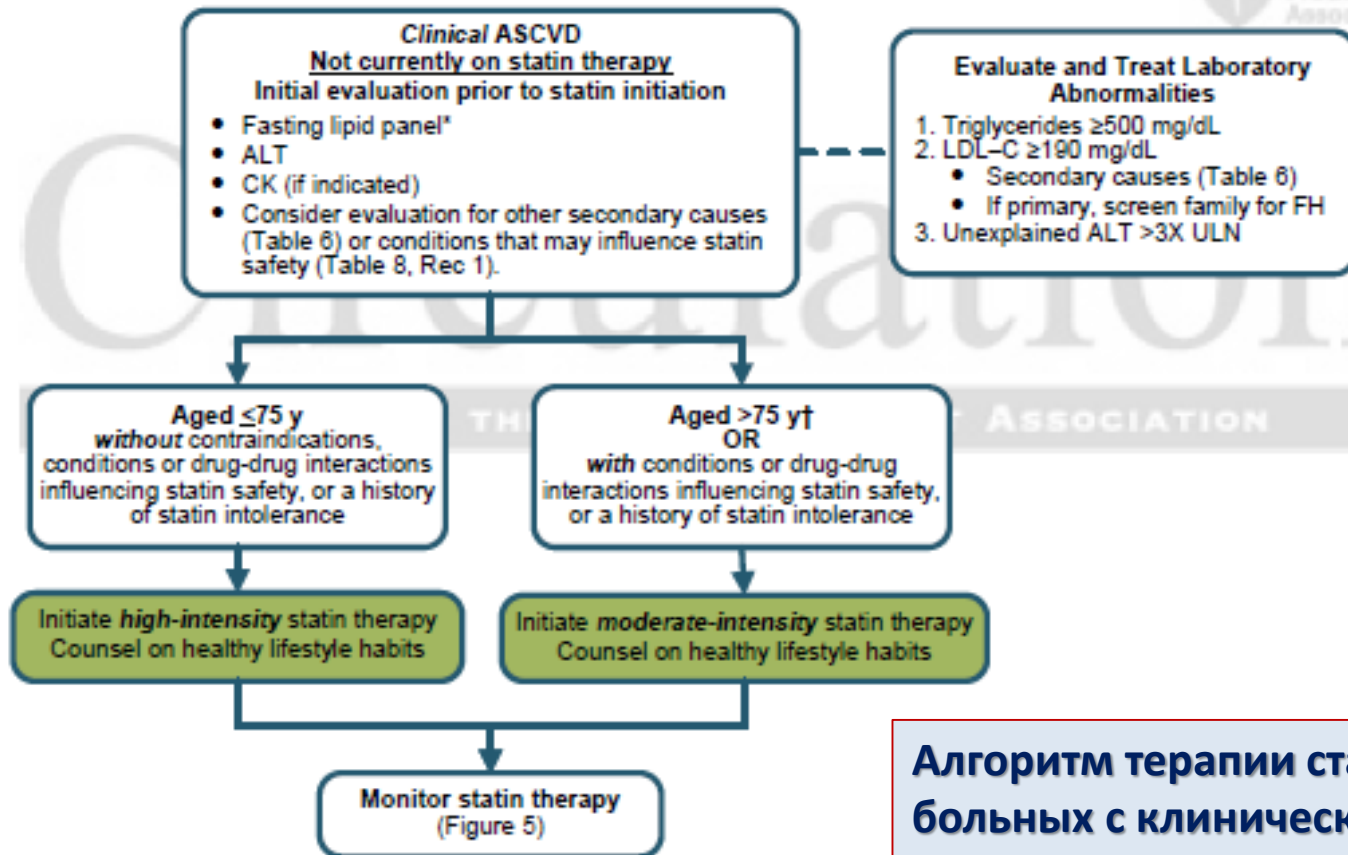


2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Основные рекомендации по терапии статинами для предотвращения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Figure 3. Initiating statin therapy in individuals with clinical ASCVD



**Алгоритм терапии статинами у
больных с клиническими признаками
ССЗ**

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Алгоритм назначения статинов

Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $<50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $<30\%$
Atorvastatin (40†)–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg‡ Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2–4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

	ЕОА/ЕОК	АКК/ААС
Вторичная профилактика	Целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, или по крайней мере снижение на 50 %. Если цель не может быть достигнута при помощи статинов, следует рассмотреть комбинированную терапию.	Высокая интенсивность терапии статинами. Если 50 %-ное снижение не достигается, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии.
Непереносимость статинов при вторичной профилактике	Уменьшить дозу статина, рассмотреть возможность комбинированной терапии.	Умеренная или низкодозовая терапия статинами, рассмотреть возможность комбинированной терапии.
Первичная профилактика ЛПНП >4,9 ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. Если целевой уровень не достигается – максимальное снижение ХС ЛПНП с использованием соответствующих комбинаций лекарственных препаратов в переносимых дозах.	Терапия статинами высокой интенсивности, направленная на достижение как минимум 50% снижения ХС ЛПНП. Если снижение на 50% не достигается, рассмотреть возможность дополнительной терапии.
Первичная профилактика при сахарном диабете	Сахарный диабет в сочетании с другими факторами риска или поражением органов: целевой уровень ХС ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л, или по крайней мере 50 %-ное снижение. Неосложненный сахарный диабет: целевой уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л	Сахарный диабет с высоким риском: Высокая интенсивность терапии статинами. Диабет с низким риском: Умеренная интенсивность терапии статинами.
Первичная профилактика Высокий риск	SCORE ≥ 5% риск смертельного сердечно-сосудистого заболевания: целевой уровень < 2,5 ммоль/л	Суммарный риск сердечно-сосудистых событий > 7,5%: терапии статинами от умеренной до высокой интенсивности. Риск сердечно-сосудистого события 5-7,5%: умеренной интенсивности терапия статинами.

6.3.2. Nonstatins Added to Statins or in Statin Intolerant Individuals

Adherence to lifestyle and to statin therapy should be re-emphasized before the addition of a nonstatin drug is considered (Figure 5). RCTs evaluating the ASCVD event reductions from nonstatins used as monotherapy were reviewed as well as RCTs evaluating the additional reduction in ASCVD events from nonstatin therapy added to statin therapy. The panel could find no data supporting the routine use of nonstatin drugs combined with statin therapy to reduce further ASCVD events. In addition, identification of any RCTs that assessed ASCVD outcomes in statin-intolerant patients was not found.

Clinicians treating high-risk patients who have a less-than-anticipated response to statins, who are unable to tolerate a less-than-recommended intensity of a statin, or who are completely statin intolerant may consider the addition of a nonstatin cholesterol-lowering therapy. High-risk individuals include those with ASCVD, those with LDL-C ≥ 190 mg/dL and individuals with diabetes. In this situation, this guideline recommends clinicians preferentially prescribe drugs that have been shown in RCTs to provide ASCVD risk-reduction benefits that outweigh the potential for adverse effects drug-drug interaction, and patient preferences.

Не существует убедительных доказательств того, что добавление других препаратов к терапии статинами способно улучшить отдаленный результат терапии

Заключение

- На сегодняшний день очевидно, что снижение уровня холестерина ЛНП – единственный надежный путь к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных заболеваниями, связанными с атеросклерозом.
- Статины – наиболее эффективные и безопасные препараты для достижения этой цели.
- Есть ли альтернатива статинам ?
- Как статины используются в настоящее время в повседневной клинической практике ?



национальное
Общество
доказательной фармакотерапии

www.cardiodrug.ru



Независимый сайт для практикующих врачей