

# Големите клинични проучвания и изследвания със Simvastatin (Zocor®) и влиянието им върху препоръките за терапевтично поведение

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Д-р Иван Иванов

Национална кардиологична болница

През 2002 г. бе публикуван Третия доклад на Националната програма на САЩ за откриване, оценка и лечение на повишения холестерол при възрастни (ATP III). В него бяха дадени насоки за поведение при повишен холестерол и съпътстващите заболявания. В периода между Втория и Третия доклад приключиха някои големи рандомизирани проучвания, които дадоха основания да бъдат нанесени промени в някои целни стойности на параметри от липидния статус. В ATP III се анализират данните от нови проучвания със статини. След публикуването на ATP III приключиха 5 големи проучвания - Heart Protection Study (HPS), The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial (ALLHAT-LLT), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) и the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. Прегу няколко седмици в списание *The Lancet* бяха публикувани и резултатите от 10-годишното проследяване на болните от Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), което приключи през 1994 г.

## Клинични проучвания със Simvastatin (Zocor®) при възрастни

### РЕДУКЦИЯ НА РИСКА ОТ КОРОНАРНА СМЪРТНОСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ

В проучването **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** е бил оценен ефектът от терапията със simvastatin (Zocor®) върху общата смъртност при 4 444 пациенти с коронарна болест на сърцето и изходен общ холестерол 5.5 – 8.0 mmol/L. Пациентите в това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване били подложени на стандартно лечение, включително и на диета и прием на simvastatin (Zocor®) 20-40 mg/ден (n=2 221) или на плацебо (n=2 223) за период от средно 5.4 години. След 6-седмично лечение средните промени в LDL-Хол, TG и HDL-Хол били – 38%, - 15 % и 8 %. В хода на проучването лечението със simvastatin (Zocor®) предизвикало средно понижение на общия Хол, LDL-Хол и TG съответно с 25 %, 35 % и 10 % и средно повишение на HDL-Хол с 8 %. Сигнификантно е редуциран рискът от смърт с 30%, (p=0.0003, 182 смъртни случая в групата

на simvastatin спрямо 256 такива в плацебо-групата). Рискът от сърдечно-съдова смърт бил значително понижен с 42%, (p=0.00001, 111 спрямо 189 смъртни случая). Между групите не била отчетена статистически значима разлика по отношение на несърдечно-съдовата смъртност. Simvastatin (Zocor®) е понижил съществено риска от възникване на значими коронарни инциденти с 34 %, (p<0.00001, 431 спрямо 622 пациенти с един или повече инцидента). Рискът от възникване на диагностициран в болница нефатален МИ бил редуциран с 37%. Лечението със simvastatin (Zocor®) статистически значимо понижило случаите, изискващи провеждане на миокардни реваскуларизационни процедури (коронарен бай-пас или перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) с 37% (p<0.00001). Освен това simvastatin сигнификантно редуцирал риска от развитие на фатални плюс нефатални мозъчно-съдови инциденти (комбинация от инсулт и преходни исхемични атаки) с 30% (p=0.033). Редуциран е и рискът от сериозни коронарни инциденти в сходни граници при всички изходни стойности на общия и LDL-Хол. Simvastatin (Zocor®) сигнификантно понижил риска при жени от развитие на сериозни коронарни инциденти с 34 % (59 спрямо 91 жени с един или повече инцидента). Понижението на нивата на холестерола с помощта на simvastatin предизвикало сходно понижение на относителния риск за обща смъртност, коронарна смъртност и сериозни коронарни инциденти при лица над 65-годишна възраст в сравнение с по-младите участници в проучването.

В края на август 2004 г. бе публикувано 10-годишното проследяване на участвалите в проучването 4S. Независимо, че след приключване на проучването от етични съображения болшинството болни в двете групи са продължили лечението си със статин, 10 години след приключване на проучването Каплан-Майеровата крива на преживяемостта в плацебо-групата демонстрира по-висока\* смъртност, отколкото групата, лекувана със Simvastatin (Zocor®) (фиг. 1). При 10-годишното проследяване след проучването не се установява разлика в новопоявилите се злокачествени заболявания, което на практика отхвърля тезата, че статините имат канцерогенен ефект при продължително приложение (фиг. 2).

**Heart Protection Study (HPS)** е мащабно, мултицентрово, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучва-

\* Коронарна и сърдечно-съдова

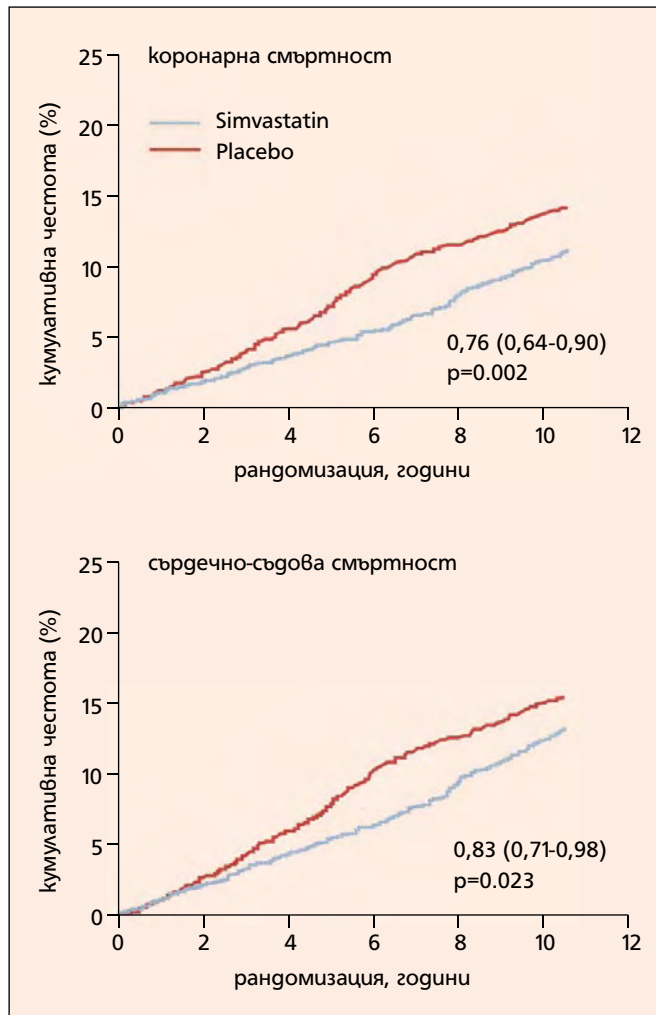
не със средна продължителност от 5 години, проведено сред 20 536 пациенти (10 269, приемащи simvastatin (Zocor®) 40 mg, и 10 267, приемащи плацебо). Пациентите били разпределени към лечебни схеми чрез ковариационен адаптационен метод, оценяващ разпределението на 10 важни изходни характеристики на вече включените пациенти и минимализиращ неравномерното разпределение на тези параметри сред групите. Средната възраст на пациентите била 64 години (диапазон 40-80 години), 97 % от тях били от кавказката раса и с висок риск от развитие на сериозни коронарни инциденти поради съществуваща коронарна болест на сърцето (65 %), диабет (тип 2 - 26 %; тип 1 - 3 %), анам-

неза за инсулт или друго мозъчно-съдово заболяване (16 %), периферно-съдово заболяване (33%) или хипертония при мъже на възраст 65 години и повече (6%). При включването си в проучването 3 421 пациенти (17%) имали LDL-Хол пог 2.6 mmol/L, от които 953 (9%) били с LDL-Хол пог 2.0 mmol/L; 7 068 пациенти (34%) имали нива между 2.6 и 3.4 mmol/L, а 10 047 пациенти (49%) били със стойности над 3.4 mmol/L.

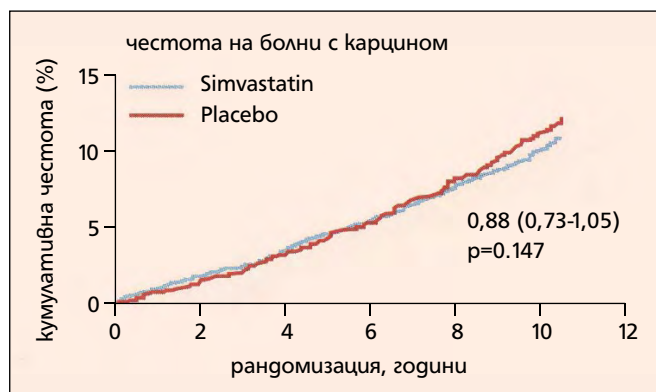
Резултатите от HPS демонстрират, че simvastatin (Zocor®), 40 mg/ден, сигнификантно понижава общата и коронарната смъртност, нефаталните миокардни инфаркти, инсулти и реваascularизационните процедури (коронарни и некоронарни).

С цел да бъдат осигурени достатъчно данни за оценка на понижението на относителния риск при голямото разнообразие от изходни характеристики, били дефинирани два комбинирани крайни критерия. Комбинираният краен критерий от сериозните коронарни инциденти (СКИ) включвал коронарната смъртност и нефаталните МИ (анализирани по време до първи инцидент; 898 от пациентите, приемали simvastatin (Zocor®), имали инциденти, а 1 212 от пациентите на плацебо развили такива). Комбинираният краен критерий от сериозни съдови инциденти (ССИ) включвал СКИ, инсулт и реваascularизационни процедури, включително коронарни, периферни и други некоронарни процедури (анализирани по време до първи инцидент; 2 033 пациенти на лечение със simvastatin (Zocor®) развили инциденти, а сред пациентите на плацебо те били 2 585). И по отношение на двата комбинирани крайни критерия било отчетено сигнификантно понижение на относителния риск (27 % за СКИ и 24 % за ССИ,  $p < 0.00001$ ). Освен това терапията със simvastatin (Zocor®) предизвикала значително понижение на относителния риск за всички компоненти на комбинираните крайни критерии. Редукцията на риска, осъществена чрез simvastatin (Zocor®) по отношение на СКИ и ССИ, била демонстративна и постоянна, независимо от свързаното с анамнеза при встъпване в проучването сърдечно-съдово заболяване (т. е. единствено ИБС; или периферна съдова болест, мозъчно-съдова болест, диабет или лекувана хипертония, с или без съпътстваща ИБС), пол, възраст, креатининови нива до горната допустима граница за включване в проучването от 2.3 mg/dL, изходните нива на LDL-Хол, HDL-Хол, аполипопротеини В и А-1, съпътстващата сърдечно-съдова медикаментозна терапия при включването в проучването (т.е. aspirin, бета-блокери или калциеви антагонисти), употребата на цигари, приема на алкохол или затлъстяване. При диабетите благодарение на simvastatin (Zocor®) била отчетена редукция на риска за СКИ и ССИ, независимо от изходните нива на HbA1 или затлъстяване, като най-голям бил ефектът при диабетно болните без ИБС.

АТР III определя диабета като високо рисково състояние. Това твърдение е на базата на редица данни, че болшинството болни с диабет са с най-висок 10-годишен риск за възникване на сърдечно-съдово заболяване. В HPS е дефинирано, че болни от диабет със съпътстващо сърдечно заболяване са с много висок риск за бъдещо сърдечно-съдово събитие. С цел намаляване на абсолютния сърдечно-съдов риск, комбинацията на тези две състояния изисква прилагане на статини, независимо от изходните стойности на LDL-Хол. Целта на лечението е да се достигне LDL-Хол пог 1.8 mmol/L.



Фиг. 1



Фиг. 2

Въз основа на анализите от големите проучвания, приключили след публикуването на ATP III, са направени някои препоръки за корекция на целта на медикаментозната терапия при различните рискови категории (табл. 1).

### АНГИОГРАФСКИ ПРОУЧВАНИЯ

В Multicenter Anti-Atheroma Study е бил оценен ефектът на simvastatin (Zocor®) върху атеросклерозата при пациенти с хиперхолестеролемиа с коронарна болест на сърцето чрез качествена оценка с помощта на ангиография. В това рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване пациентите приемали simvastatin (Zocor®), 20 mg/ден, или плацебо. Извършена била изходна ангиографска оценка, както и такава на втората и четвъртата година. Основните крайни критерии на проучването били средната промяна при конкретния пациент на минималния и средния диаметър на лумена, показатели съответно за локално и за генерализирано заболяване. Simvastatin (Zocor®) сигнификантно забавил прогресията на лезиите, което било установено чрез анализиране на двата параметъра на ангиографиите на четвъртата година, както и по промяната на диаметъра на стенозите. В допълнение simvastatin сигнификантно понижил дела на пациентите с новопоявили се лезии и с нововъзникнали тотални оклузии.

### ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

В контролирано клинично проучване 12 пациенти на възраст 15-39 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа приемали simvastatin (Zocor®), 40 mg/ден като еднократна доза или разделени на три приема или 80 mg/ден в три отделни приема. При 11 от 12-те пациенти била отчетена редукция в стойностите на LDL-Хол. При пациентите с редукция средните промени на LDL-Хол за дозите от 40 и 80 mg били съответно 14% (вариращи от 8% до 23%, медиана 12%) и 30% (вариращи от 14% до 46%). При един пациент било установено 15% повишение на LDL-Хол. При друг пациент с липсваща функция на рецепторите за LDL-Хол било установено 41% понижение на LDL-Хол с доза от 80 mg.

### ЕНДОКРИННА ФУНКЦИЯ

При клиничните проучвания simvastatin (Zocor®) не показал нарушение в адrenalния резерв или сигнификантно понижение на базалната плазмена концентрация на кортизола. При проучвания със simvastatin (Zocor®) била отчетена слаба редукция в базалния плазмен тестостерон при мъже, ефект, наблюдаван и при други инхи-

битори на HMG-CoA-редуктазата и при секвестранта на жлъчни киселини cholestyramine. Не било наблюдавано повлияване на плазмените нива на гонадотропина. В 12-седмично плацебо-контролирано проучване не бил отчетен значим ефект на simvastatin (Zocor®), 80 mg, върху отговора на плазмените нива на тестостерона към човешкия хорионгонадотропин (hCG). При друго 24-седмично проучване simvastatin (Zocor®), 20-40 mg, не оказал измерим ефект върху спермогенезата. В проучването 45, в което 4 444 пациенти били рандомизирани към прием на simvastatin (Zocor®) 20-40 mg/ден или плацебо за среден период от 5.4 години, честотата на нежеланите странични ефекти от страна на мъжката полова система в двете терапевтични групи не се различавала съществено. Поради тези фактори слабите промени в плазменния тестостерон почти нямат клинична значимост. Ефектите, ако въобще съществуват, върху хипоталамо-гонадна ос при пременопаузални жени са неизвестни.

### КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ЮНОШИ

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване 175 пациенти (99 юноши и 76 девойки с менархе) на възраст 10-17 години (средна възраст 14.1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (хеФХ) са били рандомизирани към прием на simvastatin (Zocor®) (n=106) или на плацебо (n=67) за период от 24 седмици (основно проучване). Критерий за включване в проучването бил ниво на изходен LDL-Хол между 4.1 и 10.3 mmol/L и поне един родител с ниво на LDL-Хол > 4.9 mmol/L. Дозата на simvastatin (Zocor®) (еднократен дневен прием вечерта) била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и впоследствие по 40 mg. След 24-седмичен период 144 от пациентите предпочели да продължат терапията и приемали simvastatin 40 mg или плацебо.

Simvastatin (Zocor®) сигнификантно понижил плазмените нива на общия Хол, LDL-Хол и Apo B. Резултатите през удължения период от 48 седмици били сравними с тези, наблюдавани в основното проучване.

След 24-седмичния терапевтичен период, средното постигнато ниво на LDL-Хол при групата, приемала simvastatin (Zocor®), 40 mg, било 3.12 mmol/L (гуаназон: 1.57-7.5 mmol/L) в сравнение с 5.3 mmol/L (гуаназон: 3.3-8.6 mmol/L) при плацебо-групата.

Безопасността и ефикасността на simvastatin (Zocor®) в дози над 40 mg дневно при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа не са били обект на проучване. Дългосрочната ефективност на терапията със simvastatin в детска възраст с цел понижаване на болестността и смъртността в юношеския период не е била изследвана.

Рискова категория	Прицелно ниво на LDL-хол	Ниво на LDL-хол за промяна в начина на живот	Ниво на LDL-хол за начало на лечение
Висок риск: ИБС или рисков еквивалент на ИБС (10-годишен риск >20%)	<2.6 mmol/L (допълнителна цел < 1.8 mmol/L)	≥2.6 mmol/L	≥ 2.6 mmol/L (< 2.6 mmol/L да се обърне медикамент)*
Умерено висок риск: >2 РФ (10-годишен риск 10 - 20%)	<3.4 mmol/L	≥3.4 mmol/L	≥3.4 mmol/L (да се обърне лечение при 2.6-3.4 mmol/L – целта е да се достигне ниво < 2.6 mmol/L)
Умерен риск: >2 РФ (10-годишен риск <10%)	<3.4 mmol/L	≥3.4 mmol/L	≥4.1 mmol/L
Нисък риск: 0-1 РФ	<4.1 mmol/L	≥4.1 mmol/L	≥4.9 mmol/L

Табл. 1. \* - целта на лечение е да се намали LDL-Хол с поне 30%-40%.