

Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

А.А.Ялымов[✉], Г.Г.Шехян, А.М.Щикота, В.С.Задюченко

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Атеросклероз и его основные осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России. Повышение уровня общего холестерина за счет липопротеидов низкой плотности, по данным ряда эпидемиологических исследований, является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Клинические исследования позволили обозначить целевые уровни липидов и липопротеидов в крови, которые ассоциированы с минимальным риском развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений у пациента. Только достижение целевых липидных значений на фоне медикаментозных и немедикаментозных вмешательств является тем индикатором, по которому оценивается эффективность проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза. Изучение эффектов розувастатина проведено в программе GALAXY, в которую вошли более 170 тыс. больных. За прошедшие 10 лет завершено ряд исследований розувастатина по изучению гиполипидемической эффективности и влиянию на маркеры воспаления (исследования ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR и др.), воздействию розувастатина на регрессию атеросклероза по суррогатным точкам (METEOR, ORION, ASTEROID) и влиянию лечения этим статином на сердечно-сосудистую и общую смертность в специальных популяциях (CORONA, AVRORA, JUPITER). Появление качественных генериков розувастатина (и в частности препарата Тевастор[®], фармацевтическая компания «Тева») позволило сделать современную гиполипидемическую терапию более доступной для пациентов. Результаты сравнительных клинических исследований продемонстрировали полную биоэквивалентность препарата Тевастор[®] и оригинального розувастатина. Тевастор[®] является эффективным препаратом, препятствующим развитию тяжелых ишемических исходов (сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда) и прогрессированию сердечной недостаточности. Благоприятное влияние препарата Тевастор[®] проявляется в уменьшении частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышении антиаритмического эффекта проводимого лечения, улучшении показателей центральной гемодинамики, замедлении процессов ремоделирования левого желудочка. Этот статин хорошо переносится, его профиль безопасности сравним с таковыми для других доступных статинов. Таким образом, Тевастор[®] можно рассматривать как средство, улучшающее прогноз и течение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: дислипидемии, атерогенные липопротеиды, атеросклероз, ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, статины, розувастатин, плейотропные эффекты.

[✉]ayalymov@gmail.com

Для цитирования: Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Задюченко В.С. Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 70–76.

Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease

A.A.Yalymov[✉], G.G.Shekhyan, A.M.Shchikota, V.S.Zadionchenko

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Atherosclerosis and the main complications of atherosclerosis continue to dominate in the structure of morbidity and mortality in Western countries and Russia. Total cholesterol level increase due to low-density lipoprotein, according to the results of epidemiological studies is one of the major risk factors for the development and progression of atherosclerosis. Clinical studies helped to determine the target blood lipid and lipoprotein levels, which were associated with minimal risk of fatal and nonfatal cardiovascular events. Only the achievement of target lipid levels associated with drug application and non-drug acting is the predictor to estimate the efficacy of activity in prevention of atherosclerosis. The GALAXY programme was held to investigate rosuvastatin effect and enrolled over 170 000 patients. Over the past 10 years, the series of studies of rosuvastatin application concerning the hypolipidemic efficacy and the effects on the markers of inflammation (such as ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR, etc.), of rosuvastatin impact on regression of atherosclerosis according to surrogate endpoints (METEOR, ORION, ASTEROID) and of rosuvastatin effects on cardiovascular and total mortality in special populations (CORONA, AVRORA, JUPITER) were completed. The appearance of qualitative generic rosuvastatin (and in particular the drug Tevastor[®], Teva Pharmaceuticals) has made the modern hypolipidemic therapy more accessible to patients. The results of comparative clinical studies have demonstrated that Tevastor[®] is totally bioequivalent to the original rosuvastatin. Tevastor[®] is an effective drug preventing bad ischemic outcomes (cardiovascular death, stroke, myocardial infarction) and the progression of heart failure. The favorable effect of Tevastor[®] is the decrease in the frequency of ischemic episodes and their duration, the increase of the antiarrhythmic treatment effect, the improvement of central hemodynamics parameters and Tevastor[®] is slowing down the process of left ventricular remodeling. Tevastor[®] is well tolerated «statin» and has a comparable safety profile to other available statins. Thus, Tevastor[®] can be considered as a drug improving the prognosis and the course of several cardiovascular diseases.

Key words: dyslipidemia, atherogenic lipoproteins, atherosclerosis, the HMG-CoA reductase inhibitors, statins, rosuvastatin, pleiotropic effects.

[✉]ayalymov@gmail.com

For citation: Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S. Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 70–76.

Атеросклероз и его осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России. В странах Европейского Союза экономические потери, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), достигли в 2005 г. 169 млрд евро, из которых 105 млрд составили расходы на их лечение, а 64 млрд пришлось на потери, понесенные в результате снижения производительности труда, преждевременной смерти больных и т.д. На научных сессиях Американской коллегии кардиологии (2007 г.) были представлены данные, свиде-

тельствующие о том, что прямые убытки мирового сообщества от ССЗ составляют более 400 млрд в год, каждые 26 с в мире случается один ИМ, каждые 40 с – один инсульт. В большинстве развитых стран (США, Великобритания, Швеция, Финляндия) в последние десятилетия были приняты государственные программы по профилактике и лечению ССЗ, что позволило снизить сердечно-сосудистую смертность более чем на 50% [1].

Современные подходы, направленные на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, включают: эффективную первичную немедикаментозную и медикаментоз-

ную профилактику атеросклероза; широкое внедрение образовательных программ для врачей и пациентов; использование современных методов диагностики ССЗ (ядерно-магнитный резонанс, измерение толщины комплекса интима-медиа, внутрикраниальное ультразвуковое исследование – УЗИ); применение современных лекарственных средств, влияющих на прогноз (β -адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины); целевые государственные программы профилактики заболеваний (например, артериальной гипертензии или инсульта) [1–4].

В настоящее время ССЗ, обусловленные атеросклерозом, являются основной причиной смерти населения в мире. К атеросклерозу приводят разные факторы риска, среди которых первостепенную роль играют нарушения процессов синтеза и транспорта холестерина (ХС). Формирование атеросклеротической бляшки в артериях напрямую связано с повышением в крови содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способных модифицироваться и доставлять в сосудистую стенку избыточное количество ХС. Повышение уровня ХС за счет ЛПНП, по данным ряда эпидемиологических исследований, является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. При появлении дислипидемии вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, но если дислипидемия выявляется у пациента с ССЗ, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [1, 5].

Клинические исследования позволили обозначить целевые уровни липидов и липопротеинов в крови, которые ассоциированы с минимальным риском развития смертельных и несмертельных ССО у пациента. Только достижение целевых липидных значений на фоне медикаментозных и немедикаментозных вмешательств является тем индикатором, по которому оценивается эффективность проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза. При назначении терапии статинами следует ориентироваться на величину сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента, определяемую, например, посредством таблицы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Зная величину ССР, можно прогнозировать вероятность развития смертельных ССО в ближайшие 10 лет у пациентов без ССЗ. Если величина ССР < 5%, то риск у пациента низкий, на высокий риск указывает значение от 5 до 10%, а на очень высокий – более 10%. Исследования последних лет демонстрируют четкую закономерность: чем выше риск ССО пациента – тем больше клиническая польза статинов [1].

К категориям очень высокого и высокого ССР относят больных с любыми клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) – стабильной и нестабильной стенокардией, ИМ, а также после инвазивных вмешательств на коронарных артериях и реваскуляризации. Высокий ССР имеют больные с эквивалентами ИБС: с периферическим атеросклерозом (перемежающейся хромотой), цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (атеросклерозом мозговых артерий, транзиторной ишемиче-

ской атакой, инсультом), аневризмой аорты, сахарным диабетом (СД) типов 2 и 1 с микроальбуминурией. В группы высокого риска часто попадают пациенты и без ИБС, но с двумя факторами риска или со значительным повышением уровня одного фактора риска, например общего ХС до 8 ммоль/л и более, или ЛПНП до 6 ммоль/л и более, или артериального давления от 180/110 мм рт. ст. и более [1, 5].

В соответствии с национальными и международными рекомендациями для адекватной профилактики прогрессирования сосудистого атеросклероза необходимым условием является снижение уровня ХС до целевого. Но, как показали проведенные исследования, статины существенно различаются по своей способности влиять на содержание ХС и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, поэтому большинство врачей отдают предпочтение препаратам, позволяющим достичь наибольшего гиполипидемического эффекта ценой назначения меньших доз медикамента [1].

Ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – ГМГ-КоА-редуктазы (статины) благодаря своей доказательной базе в снижении ССО занимают лидирующее положение в лечении больных с ИБС и атеросклерозом. По данным рандомизированных клинических исследований 4S (симвастатин 20–40 мг/сут) и GREACE (аторвастатин 24 мг/сут), снижение ССО у больных с ИБС может достигать более 40%. Согласно данным метаанализа рандомизированных исследований с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, снижение уровня ЛПНП при монотерапии этими препаратами в среднем на 30% приводит к снижению количества ССО также примерно на 1/3. С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в Японии в мире зарегистрировано уже более 7 статинов – ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин (см. таблицу). Статины IV поколения розувастатин и питавастатин обладают наибольшей активностью в отношении фермента ГМГ-КоА-редуктазы и способны снижать уровень ЛПНП в начальных дозах на 45–50% от исходных значений. Розувастатин, один из самых сильных статинов, зарегистрирован в большинстве европейских стран в 2003 г., в Российской Федерации – в 2004 г. [5].

По мнению многих авторов, наиболее активным гиполипидемическим средством является розувастатин. Однако до последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке розувастатин был представлен единственным оригинальным препаратом, высокая стоимость которого являлась существенным препятствием к его широкому применению. Появление качественных генериков розувастатина (и в частности препарата Тевастор®, фармацевтическая компания «Тева») позволило сделать современную гиполипидемическую терапию более доступной для пациентов. Результаты сравнительных клинических исследований продемонстрировали полную биоэквивалентность препарата Тевастор® и оригинального розувастатина (см. рисунок).

Изучение эффектов розувастатина проведено с участием более 170 тыс. пациентов в программе GALAXY. За про-

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Поколение	Международное название	Торговое название в РФ	Суточная доза, мг*
I	Ловастатин	Мевакор	10–80
	Симвастатин	Зокор	10–80
	Правастатин	Липостат	10–40
II	Флувастатин	Лескол	20–80
III	Аторвастатин	Липримар	10–80
IV	Питавастатин	Не зарегистрирован	1–4
	Розувастатин	Крестор	5–40

*Начальная и максимальная суточные дозы, разрешенные Food and Drug Administration, США.

шедшие 10 лет завершен ряд исследований розувастатина по изучению гиполипидемической эффективности и влияния на маркеры воспаления (исследования ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR и др.), влиянию розувастатина на регрессию атеросклероза по суррогатным точкам (METEOR, ORION, ASTEROID) и по влиянию лечения этим статином на сердечно-сосудистую и общую смертность в специальных популяциях (CORONA, AVRORA, JUPITER) [6–16].

Клиническая фармакология розувастатина

Розувастатин (Тевастор®) является полностью синтетическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и представляет собой производное метан-сульфонамид-пиримидина и N-метан-сульфонил-пирролзамещенной 3,5-гидроксибензойной кислоты. Установлено, что аффинность Тевастора к активному центру ГМГ-КоА-редуктазы в 4 раза превышает сродство естественного субстрата этого фермента, благодаря чему розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза ХС в гепатоцитах, чем другие доступные в настоящее время статины [1].

Розувастатин селективно обратимо и конкурентно ингибирует связывание ГМГ-КоА-редуктазы с субстратом (ГМГ-КоА) и неконкурентно – с косубстратом (никотинамидадениндинуклеотидфосфат). В результате блокируется синтез мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА, что приводит к снижению скорости синтеза ХС в клетках печени. В ответ на снижение содержания ХС в гепатоцитах увеличивается число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, повышаются захват и катаболизм ЛПНП, а также ингибируется синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего уменьшается общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, розувастатин снижает содержание в плазме крови ТГ, аполипопротеина В (АпоВ), уменьшает соотношения ЛПНП/липопротеины высокой плотности (ЛПВП), общий ХС/ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А-1 (АпоА-1), а также повышает концентрацию ЛПВП и АпоА-1.

Биодоступность Тевастора при приеме внутрь составляет примерно 20% (т.е. сравнима с биодоступностью оригинального розувастатина, аторвастатина, флувастатина и правастатина, но превышает таковую для симвастатина и ловастатина). Пища снижает скорость абсорбции Тевастора примерно на 20%, но не уменьшает ее объем. Пиковая плазменная концентрация (C_{max}) Тевастора, составляющая примерно 6,1 нг/мл, достигается через 3–5 ч после однократного перорального приема 20 мг препарата. Длительный прием Тевастора в дозе 20 мг/сут приводит к равновесной концентрации $C_{max}=9,7$ нг/мл, которая достигается через 3 ч после приема. Согласно данным фармакокинетических исследований, показатели C_{max} и АUC (площадь под кривой «концентрация–время») изменяются примерно линейным образом в диапазоне дозировок от 5 до 80 мг как при приеме однократной дозы препарата, так и после 7-дневной терапии.

Препарат на 88–90% связан с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином). В стационарном состоянии средний объем распределения Тевастора составляет 130–134 л. Препарат проникает через плаценту. Розувастатин является непрямым субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450, основным изоэнзимом, метаболизирующим розувастатин, является CYP2C9.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) Тевастора составляет примерно 19–20 ч и не изменяется при увеличении дозы препарата. Выводится Тевастор® в основном с фекалиями. Установлено, что примерно 72% абсорбированной дозы выделяется с желчью и лишь 28% – путем почечной экскреции. Тевастор® не выводится из организма при гемодиализе [1].

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику Тевастора. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью плазменная концентрация Тевастора существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) концентрация Тевастора в плазме выше в 3 раза, чем у здоровых добровольцев. Концентрация Тевастора в плазме у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно вдвое выше, чем у здоровых лиц. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7 баллов и ниже по шкале Чайлда–Пью) $T_{1/2}$ Тевастора не увеличивается; у больных с количеством баллов 8–9 по шкале Чайлда–Пью отмечено удлинение $T_{1/2}$ препарата в 2 раза [1].

Липидные и нелипидные эффекты розувастатина

В кратко- и долгосрочных исследованиях была показана высокая эффективность розувастатина в отношении снижения уровня ЛПНП и модификации других показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией. Более того, при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз статинов липидснижающие эффекты розувастатина оказались наиболее мощными по сравнению с другими препаратами.

В исследовании PULSAR сравнивалась эффективность аторвастатина в дозе 20 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов высокого риска ССЗ. Через 6 нед терапии уровень ЛПНП в группе аторвастатина снизился на 42,7%, а в группе розувастатина – на 44,6% ($p=0,033$) [1, 9].

В исследовании STELLAR продемонстрировано, что розувастатин в дозе 10–20 мг/сут оказывал более выраженный эффект в отношении ЛПНП и ТГ по сравнению с аторвастатином в дозе 10–40 мг/сут [12].

В исследовании URANUS сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 10–80 мг/сут и розувастатина в дозе 10–40 мг/сут на липидный профиль у больных СД типа 2. За 16 нед терапии уровень ЛПНП снизился в группе аторвастатина на 45,5% и в группе розувастатина – на 52,3% ($p<0,0001$). Розувастатин хорошо переносился во всех дозировках [6].

Положительное влияние розувастатина на липидный профиль больных с острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрировано в исследовании CENTAURUS, где отмечено снижение уровня АпоВ/АпоА-1 на 44,4%, а ЛПНП – на 50% от исходного. При терапии розувастатином в дозе 10–40 мг/сут в течение 6 нед удавалось достичь снижения уровня ЛПНП до 65% от исходного. В прямом сравнительном исследовании розувастатин или аторвастатин применяли у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Гиполипидемический эффект в виде снижения ЛПНП был существенно выше среди больных, принимавших розувастатин. Кроме того, среди них 61% пациентов достигли целевых показателей, согласно NCEP ATP III, в то время как для группы аторвастатина аналогичный показатель составил 46% [16].

Розувастатин имеет множество терапевтических свойств, не связанных с его гиполипидемическим действием, – речь идет о плейотропных эффектах препарата. Розувастатин улучшает функцию эндотелия опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью воздействия на эндотелий, вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов. Розувастатин обладает антиишемическим действием. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается он в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. У больных значительно снижается величина депрессии сегмента ST, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение

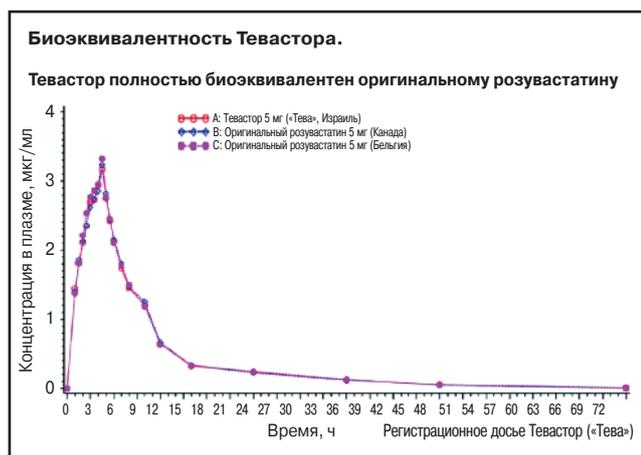
ние периферического сопротивления. Улучшение перфузии миокарда наблюдается при лечении розувастатином, не сопровождается качественными изменениями состояния венечных артерий. Это связано с тем, что в данном случае большее значение имеет функциональный, нежели морфологический компонент состояния венечного кровообращения [2, 17].

Розувастатин ингибирует агрегацию тромбоцитов, изменяя содержание ХС в их мембране, и снижает содержание изопростаноидов, являющихся маркерами оксидативного стресса и сильными активаторами тромбоцитов. Розувастатин подавляет экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности гладкомышечных клеток и усиливает экспрессию тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, причем производимый эффект зависит от дозы препарата [1, 2].

В последнее время все больше подтверждений получает гипотеза о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в генезе атеросклероза, особенно его осложнений и обострений. С учетом этого особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию розувастатина на воспаление [2, 7].

Розувастатин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен V_4). Установлено, что чем выше уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови больного, тем выше частота осложнений атеросклероза и смертность от них. Розувастатин снижал уровень провоспалительных цитокинов, повышал концентрацию интерлейкина (ИЛ)-4 и уменьшал образование реактивных форм кислорода в циркулирующих моноцитах гипертензивных крыс. Изучалось влияние розувастатина на экспрессию СРБ в гепатоцитах человека. Результаты эксперимента указывают на прямое ингибирующее влияние розувастатина на ИЛ-6-индуцированную экспрессию СРБ в культуре клеток гепатомы и гепатоцитах человека. Вероятно, розувастатин снижает уровень СРБ путем угнетения его образования в печени, а не из-за системных противовоспалительных эффектов. Розувастатин, подавляя воспалительный процесс в сосудах, значительно и быстро улучшает течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий – это особенно ярко видно на примере лечения больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ. В рандомизированных исследованиях больные с указанными заболеваниями, получавшие розувастатин, погибали достоверно реже, чем больные, не получавшие его [2, 7].

Исследования последних лет убедительно показывают, что тяжесть клинического течения и прогноз атеросклероза в значительно большей мере определяются именно воспалительными, а не дислипидемическими нарушениями. В исследовании В.С.Задюченко и соавт. изучалось влияние аторвастатина в дозе 40 мг/сут и розувастатина в



дозе 10 мг/сут на показатели липидного спектра и уровень маркера воспаления вЧСРБ у больных с ОКС. При применении розувастатина отмечался более выраженный по сравнению с аторвастатином положительный эффект, который выражался в снижении ЛПНП, ТГ и вЧСРБ у больных с ОКС [2].

В исследовании ANDROMEDA изучалось влияние аторвастатина и розувастатина в дозах 10–20 мг/сут на показатели липидного спектра и вЧСРБ у больных СД типа 2. В группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение липидов крови и вЧСРБ в сравнении с аторвастатином [7].

Известно, что гипертрофия левого желудочка сердца ассоциируется с плохим прогнозом ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нейрогормональная активация, сопровождающаяся повышением образования ангиотензина II, играет ключевую роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда. Розувастатин уменьшает развитие гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, вызванных ангиотензином II [2].

В последние годы активно изучается **влияние розувастатина на прогрессирование атеросклероза в сонных и коронарных артериях, а также клиническое течение ИБС**. Предпосылками к проведению регрессионного исследования ASTEROID были следующие доказанные положения:

- 1) прогрессирование коронарного атеросклероза может быть замедлено при долговременном снижении уровня ЛПНП не менее чем на 40%;
- 2) коронароангиография не всегда позволяет диагностировать сужение коронарных артерий;
- 3) внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) позволяет выявить атеромы в коронарных артериях, расположенные в толще коронарных артерий. Основной целью исследования ASTEROID была оценка влияния длительного применения розувастатина в дозе 40 мг у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий на уменьшение размеров атеросклеротической бляшки.

Последние оценивали по относительному объему атеросклеротической бляшки (ООАБ), измеренному на протяжении всего сегмента артерии, и абсолютному объему атеросклеротической бляшки (АОАБ) в наиболее пораженном сегменте сосуда. Это было 24-месячное открытое несравнительное многоцентровое исследование с использованием метода ВСУЗИ у 508 пациентов старше 18 лет с коронарным атеросклерозом, у которых по данным коронарографии просвет коронарных артерий был сужен не более чем на 50% на протяжении не менее чем 40 мм. Исследование продолжалось 24 мес. Завершили исследование с повторным ВСУЗИ 349 больных. Отдельной задачей исследования была оценка безопасности и переносимости интенсивной липидснижающей терапии розувастатином 40 мг/сут у лиц с документированным коронарным атеросклерозом, при этом исходный уровень ХС не учитывался. Согласно исходным характеристикам средний уровень общего ХС у лиц, включенных в исследование ASTEROID, был равен 5,3 ммоль/л. По завершении периода активной терапии уровень ЛПНП снизился в среднем на 53% от исходного, а уровень антиатерогенного ЛПВП повысился в среднем на 15%. Основным результатом исследования заключается в достоверном уменьшении объемов атеромы по данным ВСУЗИ: у 78% больных уменьшился АОАБ на протяжении 10 мм наиболее пораженного сегмента артерии, а у 64% пациентов было достигнуто уменьшение ООАБ. Терапия розувастатином приводит к значительному сокращению объема атеросклеротической бляшки, при этом просвет коронарной артерии после курса лечения практически не изменялся. Следует предположить, что риск тромботической окклюзии снижается за счет сокращения ЛПНП липидного ядра и подавления воспаления в атероме [2, 7, 17]. Такие бляшки являются нестабильными, так как на их по-

верхности часто возникают краевые надрывы и микротромбы, что является морфологическим субстратом для развития ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ и внезапная смерть). Лечение розувастатином 40 мг/сут в течение 24 мес в исследовании ASTEROID переносилось хорошо, не было зарегистрировано ни одного случая значительного повышения активности аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также клинически значимых миопатий и рабдомиолиза. Основные выводы исследования ASTEROID впервые подтвердили возможность не только замедлить развитие атеромы, но и вызвать ее обратное развитие. По данным ретроспективного анализа рандомизированных исследований со статинами, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению риска инсультов примерно на 27% независимо от этиологии [1].

В исследовании SATURN изучалась сравнительная эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут и аторвастатина в дозе 80 мг/сут на течение коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ. В исследование включали пациентов в возрасте 18–75 лет, имевших стеноз от 20 до 50% хотя бы одной коронарной артерии. Уровень ЛПНП должен был превышать 2,6 ммоль/л для больных, не получавших терапию статинами в предшествующие 4 нед, и превышать 2,1 ммоль/л для больных, получавших эту терапию. Длительность исследования составила 104 нед. Исходно и по окончании исследования выполнялось ВСУЗИ коронарных артерий. В качестве первичной конечной точки анализировался ООАБ. В исследование были включены 1385 пациентов: 694 – в группу розувастатина и 691 – аторвастатина. Закончили исследование 1039 пациентов: 520 – в группе розувастатина и 519 – аторвастатина.

На момент окончания исследования в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ($p < 0,001$), и более высокий уровень ЛПВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л соответственно ($p = 0,01$). Несмотря на более выраженный гиполлипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в величине первичной конечной точки выявлено не было. В группе розувастатина ООАБ уменьшился на 1,22% (при 95% доверительном интервале от -1,52 до -0,90%), в группе аторвастатина на 0,99% (при 95% доверительном интервале от -1,19 до -0,63%). Регресс атеросклероза наблюдался одинаково часто: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% – получавших розувастатин ($p = 0,07$). Частота побочных эффектов между группами также достоверно не различалась. Исследование SATURN показало, что при достоверно более выраженном снижении уровня ЛПНП в группе розувастатина каких-либо значимых отличий во влиянии на регресс атеросклероза коронарных артерий между группами выявлено не было [1].

Исследование JUPITER было остановлено досрочно, так как выявило превосходство розувастатина над плацебо. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и операции реваскуляризации) в группе розувастатина регистрировалась на 47% реже [14].

В исследовании EXPLORER оценивалась эффективность терапии розувастатином 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг у 469 пациентов высокого риска и с исходным уровнем ЛПНП 160–250 мг/дл. Комбинированная терапия снижала уровень ЛПНП (до значений менее 100 мг/дл) соответственно у 94 и 79,1% пациентов ($p < 0,001$) и до целевого уровня (менее 70 мг/дл) у 79,6 и 35% пациентов ($p < 0,001$). Переносимость терапии была хорошей [1, 16].

Данные нескольких контролируемых исследований показали благоприятное воздействие розувастатина на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным S.Erbs и соавт., розувастатин у пациентов с ХСН

активирует циркулирующие прогениторные клетки, что способствует улучшению функции эндотелия, васкуляризации миокарда и в конечном итоге – повышению его сократительной способности. В другом исследовании было показано, что розувастатин у больных с систолической ХСН снижает содержание миелопероксидазы в плазме крови, уменьшая выраженность воспалительной реакции [18].

Применение розувастатина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий

В настоящее время завершены более 10 контролируемых исследований, выполненных в рамках единой программы GALAXY и посвященных изучению эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и разной степенью ССР.

Сравнивались равные дозы розувастатина и аторвастатина в исследовании ARIANE (включены 790 больных с высоким кардиоваскулярным риском; 411 пациентов получали розувастатин в дозе 10 мг/сут, 379 пациентов – аторвастатин 10 мг/сут; продолжительность наблюдения 12 нед). Показано, что снижение ЛПНП на фоне терапии розувастатином отмечалось достоверно чаще (в 51,3% случаев против 31,4% случаев в группе аторвастатина; $p < 0,0001$). Сходным образом более высокая гиполипидемическая эффективность розувастатина по сравнению с аторвастатином была продемонстрирована у афроамериканцев в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании ARIES, а также в исследовании DISCOVERY [8, 10, 16].

В других исследованиях сравнивались разные дозы статинов. Так, по данным исследования SOLAR, терапия розувастатином в дозе 10 и 20 мг/сут достоверно чаще позволяла достичь целевого уровня ЛПНП, чем прием симвастатина в дозах 20 и 40 мг/сут. В обширном 6-недельном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании STELLAR сравнивалось гиполипидемическое действие розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина. После вводного 6-недельного периода пациенты с гиперхолестеринемией (2431 человек) были случайным образом распределены в группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут). Было показано, что терапия розувастатином (10–40 мг/сут) снижает ЛПНП на 46–55%, лечение аторвастатином – на 37–51%, терапия симвастатином – на 28–46%, а лечение правастатином – всего лишь на 20–30%. Кроме того, розувастатин более эффективно снижал уровень общего ХС и ТГ по сравнению с другими статинами. Целевые показатели ЛПНП < 3 ммоль/л были достигнуты у 79–92% пациентов в группе розувастатина, у 52–81% – в группе аторвастатина, у 26–77% – в группе симвастатина и лишь у 5–28% пациентов, принимавших правастатин. Переносимость терапии была сходной для всех препаратов [12, 16].

В исследованиях MERCURY I и MERCURY II было показано, что переход от лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут, симвастатином – 20 мг/сут или правастатином – 40 мг/сут на терапию розувастатином в дозе 10 мг/сут, а также замена аторвастатина в дозе 20 мг/сут и симвастатина – 40 мг/сут на розувастатин в дозе 20 мг/сут приводят к более выраженному снижению уровня ЛПНП и достоверно более частому достижению его целевого уровня [15].

Несколько исследований было посвящено изучению эффективности розувастатина у лиц с нарушенным углеводным обменом. Так, в 12-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMETS сопоставлялся эффект розувастатина, аторвастатина (для обоих препаратов начальная доза 10 мг с последующей титрацией до 20 мг через 6 нед) и плацебо у пациентов с метаболическим синдромом, повышенным уровнем ЛПНП и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий более

10%. Установлено, что в группе розувастатина уровни общего ХС, ЛПНП через 6 и 12 нед были достоверно ниже, чем в группе аторвастатина [1].

В исследовании ANDROMEDA были включены 494 пациента старше 18 лет с СД типа 2 и содержанием ТГ > 5,32 ммоль/л. Продолжительность исследования составила 16 нед. В группе розувастатина комбинированная конечная точка (снижение ЛПНП < 2,6 ммоль/л и СРБ < 20 мг/л) наблюдалась достоверно чаще, чем в группе аторвастатина (соответственно в 58 и 37% случаев; $p < 0,001$). Более высокая эффективность розувастатина у больных СД типа 2 и дислипидемией типа 2а была также продемонстрирована в исследованиях CORALL и URANUS [5–7, 16].

Наиболее крупным и на сегодняшний день единственным рандомизированным проспективным клиническим исследованием является многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование JUPITER. В исследовании были включены 17 802 пожилых пациента (средний возраст 66 лет), не переносивших ИМ, инсульт, реваскуляризирующие оперативные вмешательства, не имеющих эквивалентов высокого коронарного риска, с нормальным или низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) и повышенным уровнем в СРБ (> 2 мг/л). Участникам исследования случайным образом назначался розувастатин в дозе 20 мг/сут или плацебо (по 8901 пациенту в каждой группе). Комбинированной конечной точкой считалось сочетание: кардиоваскулярная смерть, инсульт, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и артериальная реваскуляризация. Исследование было остановлено досрочно (средний срок наблюдения составил 1,9 года, максимальный – 5 лет), так как были получены несомненные доказательства снижения заболеваемости и смертности среди пациентов, получавших розувастатин. Так, частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет ($p < 0,001$). Смертность от любых причин в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет ($p = 0,02$).

Впоследствии были опубликованы результаты анализа разных подгрупп пациентов, включенных в исследование JUPITER. Так, у пациентов с высоким риском (Framingham risk score более 20% или Европейская систематическая оценка коронарного риска SCORE > 5%) частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 9,4 и 18,2 на 100 человеко-лет ($p = 0,028$). Таким образом, у данных пациентов эффективность розувастатина будет наибольшей. В другом анализе было установлено, что риск развития неблагоприятных исходов достоверно меньше у тех пациентов, у которых наряду со снижением ХС уменьшился уровень в СРБ. Кроме того, применение розувастатина ассоциировалось с меньшей частотой инсультов, периферических венозных тромбозов и легочных тромбозов, а также с улучшением функции почек [14].

Применение розувастатина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий

Профилактический эффект розувастатина у больных с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, до настоящего времени практически не изучался. Однако имеются указания о нескольких исследованиях, куда были включены пациенты с ИБС. Так, в 26-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании POLARIS было показано, что у пациентов среднего и пожилого возраста с ИБС или высоким коронарным риском розувастатин в дозе 40 мг/сут более эффективно снижает уровень ЛПНП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Сходным образом, по данным открытого рандомизированного исследования ECLIPSE, целевой уровень ЛПНП через 24 нед терапии был

достигнут у 83,6% пациентов на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг/сут и у 74,6% лиц, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Более высокая эффективность низкой дозировки розувастатина (по сравнению с аторвастатином в дозе 20 мг/сут) у больных с ИБС, пациентов с эквивалентами коронарного риска и у лиц с клиническими признаками атеросклероза была также выявлена в исследовании PULSAR [9, 11].

Эффективность розувастатина у пациентов с ОКС изучена недостаточно. Так, по данным открытого рандомизированного исследования SPACE ROCKET, у пациентов, перенесших ИМ, розувастатин в дозе 10 мг/сут в большей степени снижает ЛПНП и ТГ, чем симвастатин в дозе 40 мг/сут. Кроме того, на фоне терапии розувастатином чаще удается достичь целевых значений ЛПНП [1].

В исследовании CENTAURUS была показана высокая эффективность низких доз розувастатина (20 мг/сут) в сравнении с максимальными дозами аторвастатина (80 мг/сут) в отношении снижения соотношения ApoB/ApoA-1 у пациентов, перенесших ОКС [13].

Безопасность розувастатина

По данным клинических исследований, показана достаточная безопасность розувастатина. Неблагоприятные эффекты при применении розувастатина, такие как головная боль, головокружение, астенический синдром, фарингит, ринит, синусит, запор, тошнота, боли в животе, диспепсия, миалгия, артралгия, артрит, мышечный гипертонус, боль в спине, кожная сыпь, ангионевротический отек, наблюдаются нечасто и в большинстве случаев не становятся препятствием к приему препарата. Частота нежелательных эффектов розувастатина (включая обратимое преходящее дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз, миопатию, рабдомиолиз) сопоставима с другими статинами. Не получили подтверждения данные о неблагоприятном влиянии розувастатина на почечную функцию.

Заключение

Тевастор® полностью биоэквивалентен оригинальному розувастатину, его высокая эффективность и хорошая переносимость подтверждены в целом ряде контролируемых клинических исследований.

Тевастор® является эффективным препаратом, препятствующим развитию тяжелых ишемических исходов (сосудистая смерть, инсульт, ИМ) и прогрессированию сердечной недостаточности. Важным является факт, что на фоне терапии розувастатином больных с ОКС с первых дней наблюдается значительное снижение липидных показателей плазмы крови, все пациенты, получавшие розувастатин, достигли целевых значений общего ХС и ЛПНП.

Благоприятное влияние препарата Тевастор® проявляется в уменьшении частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышении антиаритмического эффекта проводимого лечения, улучшении показателей центральной гемодинамики, замедлении процессов ремоделирования левого желудочка. Этот статин хорошо переносится, его профиль безопасности сравним с таковыми для других доступных статинов. Таким образом, Тевастор® можно рассматривать как средство, улучшающее прогноз и течение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Литература/References

1. Задюнченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. Рус. мед. журн. 2011; 19 (12): 406: 772–8. / Zadiunchenko V.S., Shakhrai N.B., Shekhan G.G. et al. Osobennosti farmakologicheskikh i klinicheskikh svoystv rozuvastatina. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (12): 406: 772–8. [in Russian]
2. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 85–9. / Zadiunchenko V.S., Shekhan G.G., Shakhrai N.B. et al. Vliianie rozuvastatina na lipidnyi obmen, mikrotsirkulatsiu i pokazateli tsentral'noi gemodinamiki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 85–9. [in Russian]
3. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (6). / Rekomendatsii Komiteta ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza (IV peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (6). [in Russian]
4. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». Кардиоваскулярная профилактика. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Прил. 2. / Rekomendatsii Komiteta ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov i Natsional'nogo nauchnogo obshchestva «Kardiovaskuliarnaia profilaktika i reabilitatsiia». Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6), Priil. 2. [in Russian]
5. Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Сопевание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 1: 65–6. / Boitsov S.A., Susekov A.V., Aronov D.M. et al. Aktual'nye voprosy terapii statinami v klinicheskoi praktike. Soveshchanie soвета ekspertov. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011; 1: 65–6. [in Russian]
6. Berne C, Siewert-Delle A; and URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. Cardiovasc. Diabetol 2005; 4: 7.
7. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol 2007; 100: 1245–8.
8. Binbrek AS, Elis A, Al-Zaibag M et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha Study). Curr Ther Res Clin Exp 2006; 67: 21–43.
9. Clearfield M, Kallend D, Palmer M. Efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 20 mg: results of the PULSAR study. Atheroscler (Suppl.) 2005; 6: 104.
10. Danchin N, Chadarevian R, Gayet J-L et al. Compared with atorvastatin at a dose of 10 mg per day rosuvastatin was more effective to reach an LDL goal of <1.00 g/l in high cardiovascular risk patients (ARIANE study). Ann Cardiol Angiol (Paris) 2007; 56: 82–7.
11. Faergeman O, Hill L, Windler E et al. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia. Results from the ECLIPSE Study. Cardiol 2008; 111: 219–28.
12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.
13. Lablanche JM, Danchin N, Farnier M et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. Arch Cardiovasc. Dis 2008; 101: 399–406.
14. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1266–73.
15. Schuster H, Barter PJ, Stender S et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. Am Heart J 2004; 147: 705–12.
16. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5 (2): 177–93.
17. Soeda T, Uemura S, Okayama S et al. Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin Stabilizes Lipid-Rich Coronary Plaques (Evaluation Using Dual-Source Computed Tomography). Circ J 2011; 75: 2621–7.
18. Erbs S, Beck EB, Linke A et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. Int J Cardiol 2011; 7, 146 (1): 56–63.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Задюнченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки РФ