

Междисциплинарные дискуссии

Тема: «Розувастатин в контексте снижения сердечно-сосудистой смертности: взгляд с позиций кардионеврологии»



Комментарий невролога

**Наталья Константиновна
Мурашко,**

доктор медицинских наук,
профессор
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Комментарий кардиолога

**Ольга Николаевна
Барна,**

доктор медицинских наук,
профессор
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев



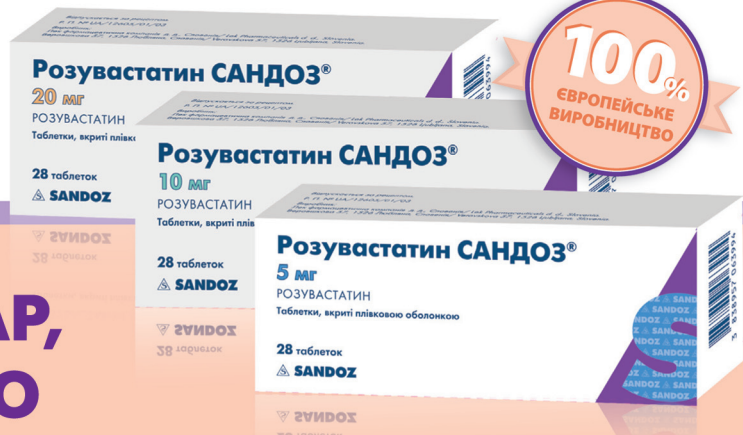
Хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и преждевременной смерти во всем мире. Не лучше ситуация в Украине, при этом основная часть сердечно-сосудистой смертности связана с наиболее грозными проявлениями атеросклероза – инфарктом миокарда и инсультом. Подходы к лечению и профилактике этих заболеваний много в чем совпадают. И это не единственная причина активного развития в последние годы нового направления медицины – кардионеврологии.

Современная кардионеврология – это не новая специальность, а актуальное интегративное научно-практическое направление в медицине, основной целью которого является исследование сердца при различных формах сосудистых поражений головного мозга и исследование мозга при заболеваниях сердца, нарушениях гемодинамики, связанных с кардиохирургическими операциями. Еще в 1970-х годах в работах Н.К. Боголепова и его сотрудников были изучены основные механизмы кардиоцеребральных взаимоотношений при сосудистых заболеваниях головного мозга. Более 20 лет назад Н.В. Верещагин определил наиболее актуальные клинические проблемы нового интегрального направления медицинской науки и практики – кардионеврологии. Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний привела к формированию общепринятых представлений об «ишемической болезни сердца и мозга». Кардионеврология решает ряд актуальных клинических проблем, которые требуют консолидации усилий кардиологов, неврологов, кардиохирургов, специалистов по интервенционной медицине,

представителей лучевой, функциональной и лабораторной диагностики. Высокий уровень специализации современной медицины, отражая необходимость углубленных знаний в условиях возрастающего объема информации, не противоречит современной тенденции комплексного изучения наиболее актуальных проблем. Сфера интересов кардионеврологии весьма широка и выходит далеко за пределы клинической неврологии и кардиологии. Она предполагает изучение кардиальных аспектов ишемического инсульта, влияние патологии сердца на течение постинсультного периода и прогрессирование хронической цереброваскулярной недостаточности, а также определяет общие тенденции в диагностике, лечении и профилактике мозговых и кардиальных сосудистых катастроф. Развитию кардионеврологии способствовали новейшие достижения в области функциональной диагностики, визуализации мозга, сосудов и сердца, сердечно-сосудистой хирургии. Многие десятилетия тонкие механизмы церебральной ишемии были недоступны для глубокого изучения. Ультразвуковые методы исследования сосудов и сердца, длительная регистрация артериального давления (АД), электрокардиограмма (ЭКГ), контрастная ангиография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), нагрузочные пробы, современные лабораторные тесты – эти и многие другие методы диагностики, получившие широкое распространение в клинической практике, создали необходимую информационную базу для формирования новых представлений о природе атеросклероза в целом и инфаркта и инсульта в частности.

Розувастатин САНДОЗ®

РОЗУВАСТАТИН



ЖИТТЯ – ЦЕ ДАР, ЗБЕРЕЖИ ЙОГО

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.
Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном: **03680, Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк» (044) 495-28-66 www.sandoz.ua**

 **SANDOZ**
a Novartis company

*РП UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03, 4-05-PO3-PEL-0913

Учитывая такие тенденции, редакция журнала «Ліки України» обратилась к двум специалистам – кардиологу и неврологу – для того чтобы в процессе дискуссии и обсуждения увидеть возможности и перспективы одного из наиболее действенных классов препаратов для лечения и профилактики сосудистых осложнений атеросклероза – статинов – на примере розувастатина с позиций кардионеврологии.

Барна О.Н. Статины являются структурными ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА), эффективны в снижении концентрации общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В ряде масштабных рандомизированных контролируемых исследований было однозначно продемонстрировано, что снижение уровня ХС ЛПНП, особенно путем применения статинов, снижает риск сердечно-сосудистой смертности и частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) [1]. Было установлено, что ингибиторы ГМГ-КоА предупреждают ССС на первом этапе и дальнейшие ССС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), независимо от начального уровня холестерина. В дополнение к однозначной пользе от снижения концентрации холестерина, статины улучшают эндотелиальную функцию, повышают стабильность атеросклеротических бляшек, ингибируют воспалительный и тромботический ответ в артериальной стенке [2]. Дальнейшие масштабные постмаркетинговые наблюдения показали, что длительная терапия статинами, как правило, хорошо переносится [3].

Мурашко Н.К. Доказано, что повышенный сердечно-сосудистый риск требует достижения более низкого значения ХС ЛПНП, поэтому все пациенты, которым необходимо снижение концентрации холестерина для вторичной профилактики ССС, попадают в категорию наиболее агрессивной ХС ЛПНП-понижающей терапии. Для этой группы пациентов рекомендуемый целевой показатель ХС ЛПНП составляет менее 100 мг/дл.

Доказано, что снижение ХС ЛПНП на 20–40% с помощью статинов:

- снижает риск серьезных ССС на 30–40%;
- снижает общий риск смерти на 20%;
- снижает риск инсульта на 10–20%.

Эти эффекты не зависят от возраста, пола, наличия сахарного диабета, нарушения почечной функции и других сопутствующих заболеваний и демографических показателей, изученных к настоящему времени. В число других доказанных клинически благоприятных эффектов лечения статинами входят:

- возможное снижение выраженности симптомов перемежающейся хромоты;
- уменьшение частоты стенокардической боли;
- снижение частоты реваскуляризации;
- снижение частоты тромбоза глубоких вен;
- замедление прогрессирования стеноза аорты;
- уменьшение частоты мерцательной аритмии;
- снижение артериального давления.

Барна О.Н. Разные статины оказывают различное влияние на снижение концентрации ХС ЛПНП: так, розувастатин способствует наибольшему снижению, а флувастатин – наименьшему [4]. Статины отличаются по липофильности и метаболизму. Эти факторы влияют на проникновение во внепеченочные ткани и взаимодействие с лекарственными препаратами с потенциальными последствиями для безопасности. Розувастатин, являющийся представителем нового поколения ингибиторов ГМГ-КоА, имеет определенные уникальные фармакологические и фармакокинетические особенности [5], в частности, низкое проникновение во внепеченочные ткани, низкий потенциал взаимодействия с ингибиторами СYP3A4 и значительную мощность снижения уровня ХС ЛПНП. Поэтому розувастатин, можно считать, имеет некоторые преимущества над другими статинами. Его потенциальная эффективность у пациентов отдельных категорий относительно первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая группу сердечной недостаточности, почечной недостаточности, сахарного диабета, группу людей пожилого возраста, а также в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами – является предметом обсуждения в настоящих клинических исследованиях.

Розувастатин в первичной профилактике

Барна О.Н. Результаты клинических исследований продемонстрировали преимущества применения статинов в первичной профилактике. Считается, что препараты этой группы эффективны, главным образом, в снижении концентрации ХС ЛПНП, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), хотя зафиксированы и другие эффекты. В мета-анализе СТТ было установлено, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л обуславливает снижение сердечно-сосудистого риска на 20% [6]. Эффективность терапии статинами в популяции низкого риска была продемонстрирована в исследовании MEGA, в котором снижение уровня холестерина в результате применения правастатина в дозе 10 мг обусловило уменьшение сердечно-сосудистого риска на 33% [7].

Мурашко Н.К. Влияние статинов на концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПВП различно по своей силе. Так, в рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффекты симвастатина и аторвастатина у пациентов с повышенными значениями ХС ЛПНП (максимальная доза 80 мг и 40 мг соответственно), было зарегистрировано наибольшее повышение концентрации ХС ЛПВП (9% против 7%; $p < 0,001$) и АроА-1 (6% против 3%; $p < 0,001$) при снижении значения ХС ЛПНП на 41–50%.

В последние годы получены убедительные данные об эффективности розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений. Это стало возможным благодаря рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому клиническому исследованию JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [8, 9, 10]. Целью данного исследования было уточ-

нение вопроса: приведет ли лечение с использованием розувастатина у лиц среднего и пожилого возраста (мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет), которых можно считать практически здоровыми, с невысоким (ниже общепринятых нормальных показателей) уровнем ХС ЛПНП <130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ (вч-СРБ >2 мг/л), к уменьшению ССС.

Исследование проводили в 26 странах мира; было рандомизировано 17 802 человека в соотношении 1:1 (по 8901 участнику в каждой группе) в группы розувастатина 20 мг в сутки и плацебо. Конечные точки исследования – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация или смерть от сердечно-сосудистых причин. Исследование JUPITER показало, что у практически здоровых лиц без основных факторов риска, с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенным уровнем вч-СРБ, розувастатин на 47% снижал возникновение случаев инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% – общую смертность. Для предотвращения первой первичной конечной точки необходимо пролечить 25 пациентов в течение 5 лет (меньше, чем в аналогичных исследованиях по первичной профилактике при гиперлипидемии). Несмотря на то, что исходный уровень липидов у пациентов был оптимальным по имеющимся в настоящее время рекомендациям, в исследовании JUPITER зафиксировано снижение уровня ХС ЛПНП в среднем со 108 до 55 мг/дл уже через 12 месяцев применения розувастатина, которое сохранялось до конца исследования; при этом эффективность розувастатина по снижению ССС оказалась вдвое выше его прогнозируемой эффективности, рассчитанной на основании снижения только уровня ХС ЛПНП.

Эффективность гиполипидемической терапии и эффект снижения ХС ЛПНП у пациентов с низким риском развития сосудистых заболеваний были представлены в 2012 году в мета-анализе данных 27 рандомизированных исследований (The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials). Все участники были разделены на категории 5-летнего риска развития основных ССС (<5%, от ≥5% до <10%, от ≥10% до <20%, от ≥20% до <30%, ≥30%) с учетом снижения уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л при использовании статинов. Было доказано, что уменьшение ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л значительно снижает риск основных ССС (ОР=0,79, 95% ДИ 0,77 на 1,0 ммоль/л снижения), независимо от возраста, пола, базовых значений холестерина или наличия в анамнезе сосудистых заболеваний. Снижение риска развития инсульта у пациентов с 5-летним риском развития ССС более чем на 10% (ОР=0,76, 99% ДИ 0,61–0,95 на 1,0 ммоль/л снижения) было аналогично данным в категории больных более высокого риска. Поскольку терапия статинами может повысить риск геморрагического инсульта, был сделан вывод, что ежегодное увеличение риска геморрагического инсульта (при гиполипидемической терапии для снижения ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л) может быть порядка 0,5 на 1000 человек при длительности лечения более 5 лет. Терапия статинами доказывает достоверное снижение риска общего инсульта, поэтому увеличение риска геморрагического инсульта, как правило,

будет компенсировано снижением риска развития ишемического инсульта (а также сокращения других окклюзионных сосудистых событий и смерти), даже у пациентов, у которых 5-летний риск развития основных ССС ниже 5%.

Хотя плейотропные эффекты статинов описаны неоднократно, данные мета-анализа показывают, что статины не обеспечивают дополнительного снижения риска ССС сверх достигаемого за счет уменьшения концентрации ХС ЛПНП. Это положение нашло подтверждение в клиническом исследовании ALLHAT [12], в котором лечение правастатином не привело к достоверному снижению риска ССС. В результате снижение уровня ОХС на 9,6% на фоне лечения правастатином привело к недостоверному снижению частоты ССС всего на 9%. Уровень снижения риска событий одинаковый, независимо от назначенного препарата.

Розувастатин во вторичной профилактике

Барна О.Н. Благоприятное влияние терапии статинами у больных с ИБС хорошо известно. Впервые результаты исследования 4Sstudy показали, что симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки существенно снижает частоту серьезных коронарных событий, коронарной и общей смертности у пациентов после инфаркта миокарда или с ИБС. Согласно результатам исследования LIPID [13] терапия правастатином в дозе 40 мг уменьшила частоту ССС и показатель смертности у пациентов с предыдущим инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией с разным исходным липидным профилем. Другие исследования также продемонстрировали преимущества лечения после перенесенного инфаркта миокарда.

Мурашко Н.К. Розувастатин может с успехом применяться и для вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта, особенно учитывая низкие целевые уровни ХС ЛПНП у этой категории больных. Монотерапия розувастатином оправдана для достижения новых целей по ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у лиц очень высокого риска коронарной болезни сердца: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, операции реваскуляризации на сосудах, имеющие сочетание нескольких факторов риска, пациенты с сахарным диабетом и др. Как известно, розувастатин обладает наиболее мощным липидснижающим эффектом по сравнению с другими статинами. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности.

Так, в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels [14] compared Across doses to Rosuvastatin) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг в сутки по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг в сутки, симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг в сутки и правастатином 10, 20 или 40 мг в сутки у пациентов с гиперхолестеринемией. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47%, правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов

на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

В исследовании MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy – Изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина) в двух (MERCURI I и MERCURI II) [15, 16] сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг в сутки по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП согласно критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейское общество по атеросклерозу) [17].

Сравнение розувастатина с другими представителями статинов

Барна О.Н. Результаты исследования STELLAR показали, что в разных дозах розувастатин может снизить концентрацию ОХС лучше, чем другие статины, а уровень триглицеридов – лучше, чем симвастатин и правастатин.

Кроме того, больше пациентов достигли целевых показателей ХС ЛПНП по критериям NCEP ATP III, применяя розувастатин, по сравнению с аторвастатином. Согласно результатам исследования PULSAR [18] розувастатин (10 мг) более эффективно повлиял на снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином (20 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией и окклюзионным поражением сосудов; при применении розувастатина также наблюдалось улучшение других параметров липидного спектра, что позволяет достичь целей лечения. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что уменьшение объема бляшек связано с клиническим прогнозом.

В исследовании ASTEROID [19] анализировали влияние высоких доз розувастатина на регрессию атеросклероза. Другие исследования, в том числе ORION [20] и METEOR [21], продемонстрировали, что при применении розувастатина в дозе 40 мг удается достичь 49% уменьшения концентрации ХС ЛПНП и замедления прогрессирования атеросклероза, что было установлено при помощи мониторинга толщины комплекса интима-медиа (КИМ), но регресса КИМ не было. Отсутствие регрессии бляшек можно объяснить тем, что в данном исследовании принимали участие пациенты группы низкого риска с минимальным субклиническим каротидным атеросклерозом. Результаты исследования COSMOS [22] показали, что при применении розувастатина было достигнуто значительное снижение объема бляшек в условиях полной безопасности у стабильных японских пациентов с ИБС. В недавно завершеном исследовании SATURN [23] сравнивалось влияние максимальных доз розувастатина и аторвастатина на количественные параметры атеромы. По его результатам оба препарата способствовали одинаковой степени уменьшения атеромы в объеме.

По результатам исследования PROVE-IT [24] интенсивное лечение аторвастатином в дозе 80 мг привело к большему снижению

показателей смертности и серьезных ССС после острого коронарного синдрома (ОКС), нежели правастатином в дозе 40 мг.

По результатам исследования CENTAURUS [25] розувастатин в дозе 20 мг способствовал таким же изменением в соотношении АроВ/АроА-1 через 3 месяца, что и аторвастатин в дозе 80 мг. Предыдущие исследования показали, что соотношение АроВ/АроА-1 является важным предиктором инфаркта миокарда. В этом же исследовании розувастатин в дозе 20 мг способствовал такому же снижению уровня ХС ЛПНП, что и аторвастатин в дозе 80 мг. Это свидетельствует о том, что розувастатин в дозе 20 мг имеет такую же эффективность, что и аторвастатин в дозе 80 мг, при интенсивной терапии статинами.

Целевые уровни липидов при терапии статинами

Барна О.Н. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской коллегии кардиологов (ACC) оптимальным целевым показателем уровня ХС ЛПНП для пациентов с очень высоким риском (наличие ИБС, сахарного диабета 1-го типа, поражения органа-мишени, умеренного или тяжелого хронического заболевания почек [ХЗП] или с показателем по шкале SCORE – 10%) является 1,8 ммоль/л.

В нескольких исследованиях были получены данные относительно возможности дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП, которое достигается за счет интенсивной терапии статинами. Результаты мета-анализов исследований интенсивной терапии с применением статинов также показали, что агрессивное лечение дает лучшие результаты по сравнению с терапией более низкой интенсивности в профилактике инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с установленной ИБС независимо от исходных параметров ХС ЛПНП. Улучшенный гиполипидемический эффект розувастатина делает его применение оптимальным вариантом для интенсивного снижения уровня липидов.

Мурашко Н.К. В последние годы все большее значение отводится уровню различных фракций липопротеидов (ЛП), не только ЛПНП, в предикции сердечно-сосудистого прогноза. ЛПВП – антиатерогенные ЛП частицы, которые осуществляют обратный транспорт холестерина из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Уровень ХС ЛПВП в плазме крови находится в обратной зависимости с развитием атеросклероза: чем ниже содержание ХС ЛПВП – тем выше вероятность развития атеросклероза. Связь между уровнем ОХС и ХС ЛПВП и риском развития инсульта, особенно геморрагического, не изучена. Изучали связь между уровнем ОХС и ХС ЛПВП, соотношением ОХС/ХС ЛПВП и заболеваемостью инсультом любого типа среди 58 235 жителей Финляндии в возрасте от 25 до 74 лет, которые на момент начала исследования не имели ИБС и инсульта. За период наблюдения средней продолжительностью 20,1 года инсульт развился у 3914 участников (3085 ишемических инсультов, 497 внутримозговых кровоизлияний и 332 субарахноидальных кровоизлияния). Низкий уровень ХС ЛПВП и высокое соотношение ОХС/ХС ЛПВП были ассоциированы с повышенным риском развития любого, в том числе ишемического инсульта у мужчин

и женщин. Эти ассоциации не наблюдались у мужчин, но оставались значимыми у женщин после дополнительного внесения поправок на индекс массы тела, уровень артериального давления и наличие у пациента сахарного диабета. В исследовании было доказано наличие прямой связи между уровнем ОХС и риском развития ишемического инсульта у мужчин и обратной связи между уровнем ОХС и риском развития внутримозгового кровоизлияния у женщин. И у мужчин, и у женщин обнаружили наличие обратной связи между уровнем ХС ЛПВП и прямой связи – между соотношением «ОХС/ХС ЛПВП» и риском развития инсульта.

В исследовании SPARCL [26] низкие исходные уровни ХС ЛПВП являются предикторами рецидива инсульта, исходные уровни холестерина ХС ЛПВП, триглицеридов и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП ассоциированы с риском основных ССС.

В программе Oxfordshire Community Study [27] продемонстрирована обратная взаимосвязь между значительным снижением уровня ХС ЛПВП и риском транзиторных ишемических атак и «малого» инсульта. В исследовании Northern Manhattan [28] выявлена протективная роль ХС ЛПВП в заболеваемости ишемическим инсультом. В то же время, в программе MRFIT [29] показано парадоксальное увеличение заболеваемости инсультом при низком содержании в плазме ОХС. Американская образовательная программа холестерина (NCEP) рекомендует при концентрации ХС ЛПВП ниже 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) начинать проведение гиполипидемической терапии.

Розувастатин имеет некоторые преимущества в воздействии на концентрацию ХС ЛПВП. При прямом сопоставлении различных дозировок статинов во многих исследованиях отмечено большее увеличение концентрации ХС ЛПВП на фоне розувастатина. Так, в исследовании COMETS [30] (A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) при сопоставлении с аторвастатином у пациентов с метаболическим синдромом на фоне применения розувастатина (10 мг и 20 мг) средний прирост уровня ХС ЛПВП составил 10%, тогда как на фоне приема аторвастатина (10 мг и 20 мг) – лишь 6%. Максимальное повышение концентрации ХС ЛПВП отмечено при лечении дозами 20 мг и 40 мг (до +18% и +15% соответственно), а эффект розувастатина приближается к действию фибратов.

В исследовании ASTEROID [19] (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) главной целью исследования была оценка динамики развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с использованием внутрисосудистого УЗИ при применении розувастатина в дозе 40 мг в сутки и изменения липидного спектра крови. В исследовании приняли участие 507 пациентов. Средний прирост концентрации ХС ЛПВП после 24 месяцев лечения составил 14,7% ($p < 0,001$). Одновременно с этим зарегистрирована достоверная регрессия коронарного атеросклероза.

Дозировка розувастатина

Мурашко Н.К. Рекомендуются начальная доза розувастатина (РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®, Sandoz, Швейцария) составляет

5–10 мг перорально 1 раз в сутки для пациентов, не получавших препараты группы статинов ранее, или пациентов, получавших ранее другие препараты – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать индивидуальные показатели, такие как уровень холестерина и риск явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также риск побочных действий. Коррекция дозы с ее повышением при необходимости осуществляется через 4 недели. Из-за повышения частоты случаев побочных реакций при приеме препарата в дозе 40 мг по сравнению с более низкими дозами повышать дозу до 40 мг рекомендуется исключительно при лечении пациентов с гиперхолестеринемией высокой степени тяжести, при высоком риске явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, когда прием препарата в дозе 20 мг не обеспечивает желаемого результата и при условии проведения регулярного врачебного контроля. Прием препарата в дозе 40 мг рекомендуется осуществлять под динамическим наблюдением врача.

Лечение розувастатином отдельных категорий пациентов

Барна О.Н.

Люди пожилого возраста

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению эффективности статинов при применении у лиц пожилого возраста ограничены. Во время регистрации в исследовании JUPITER [8–11] 5695 участников были в возрасте 70 лет, на них приходилось 49% первичных конечных точек. Анализ данной группы показал абсолютное снижение риска первичной конечной точки более 48% по сравнению с участниками младшего возраста. Никаких серьезных проблем безопасности для данной популяции по сравнению с младшими участниками исследования зафиксировано не было.

Женщины

Предыдущие исследования первичной профилактики предотвратили недостаточно данных относительно снижения коронарных событий у женщин. В исследовании JUPITER [8–11] снижение относительного риска относительно первичной конечной точки и общей смертности было одинаковым у мужчин и женщин. Хотя у женщин отмечается снижение риска возникновения нестабильной стенокардии/реваскуляризации, однако относительно инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин никаких существенных преимуществ установлено не было.

Дети

В рамках исследования детей с семейной формой гомозиготной гиперхолестеринемии были проанализированы безопасность и эффективность статинов, в том числе их влияние на толщину интимы и поток-опосредованное расширение. В рамках исследования PLUTO [31] были рассмотрены эффективность и безопасность возрастающих доз розувастатина для достижения целевых показателей ХС ЛПНП 110 мг/дл (2,87 ммоль/л). Розувастатин в дозах 5, 10 и 20 мг в сутки снижал концентрацию ХС ЛПНП на 38%, 45% и 50% соответственно, при этом 40% всех участников достигли целевых показателей. Менее жесткого целевого показателя ХС ЛПНП – 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) – достигли

68% учасників. Эти результати суттєво краще по порівнянню з результатами дорослого населення з сімейною формою гомозиготної гіперхолестеринемії, у яких тільки 22% і 37% досягли вищезазначених цільових показувачів при використанні розувастатину в дозі 20 мг і 40 мг відповідно. Вплив на інші параметри ліпидного профілю і безпеку погоджуються з іншими даними досліджень статинів у дорослих і дітей.

Висновки

Мурашко Н.К. Доказано, що статини мають значно більше впливом, ніж просто гіполіпідемічний ефект, на рівень ХС ЛПНП. Эти ефекти, не пов'язані зі зниженням рівня ліпідемії, називаються плейотропними, т.е. додатковими, і, як встановлено, грають суттєву роль у формуванні ранніх і пізніх ефектів статинів.

Плейотропні властивості обумовлені різними, не повністю вивченими механізмами, але головні з них чітко пов'язані з покращенням під впливом статинів функцій ендотелію, порушених при атеросклерозі.

Доказано, що розувастатин має переваги в впливі на концентрацію ХС ЛПВП, тому може успішно застосовуватися для первинної і вторинної профілактики інсульту.

Барна О.Н. Насправді, розувастатин є ефективним і безпечним статином, який ідеально підходить для терапії більшості пацієнтів, яким потрібна первинна або вторинна профілактика. Для групи пацієнтів з високим ризиком, якщо передбачається значне зниження рівня ХС ЛПНП, розувастатин слід розглядати як препарат з певними перевагами порівняно з іншими статинами. Цілісобразність застосування розувастатину у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, враховуючи ціну препарату, стає реальною з появою на українському ринку доступних генеричних препаратів. В Україні зареєстрований РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®, Sandoz, Швейцарія.

Список використаної літератури

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
- Durrington P.N. Hyperlipidemia: diagnosis and management. 3rd ed. – London: Hodder Arnold, 2007.
- Alsheikh-Ali A., Ambrose M.S., Kuvin J.T. et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 3051–3057.
- White C.M. A pharmacokinetic comparison of HMG CoA reductase inhibitors // *Connecticut Medicine*. – 2000. – Vol. 64. – P. 533–535.
- White C.M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin // *J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 42. – P. 963–970.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
- Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al.; for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1155–1163.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al.; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.
- Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G. et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for intermediate risks // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3. – P. 447–452.
- Koenig W., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk 5% or Framingham risk 20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 75–83.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1175–1182.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
- Stender S., Schuster H., Barter P. et al.; MERCURY I Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 430–438.
- Rosenson R.S., Otvos J.D., Hsia J. Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on LDL and HDL Particle Concentrations in Patients With Metabolic Syndrome A randomized, double-blind, controlled study // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (6). – P. 1087–1091.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
- Clearfield M.B., Amerena J. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia. Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR) // *Trials*. – 2006. – Vol. 7. – P. 35.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID Study // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
- Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (3). – P. 584.
- Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Study // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 1344–1353.
- Takayama T., Hiro T., Yamagishi M. et al. Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atheroma in Japanese subjects: The COSMOS Study // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 271–275.
- Nicholls S.J., Borgman M., Nissen S.E. et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27. – P. 1119–1129.
- Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT/IMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Sub study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2290–2295.
- Lablanche J.M., 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. – Vol. 101. – P. 399–406.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 549–569.
- Kobayashi A., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al.; IST-3 Collaborative Group. Oxfordshire community stroke project clinical stroke syndrome and appearances of tissue and vascular lesions on pretreatment ct in hyperacute ischemic stroke among the first 510 patients in the Third International Stroke Trial (IST-3) // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (3). – P. 743–748.
- Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (5). – P. 1212–1217.
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *JAMA*. – 1982. – Vol. 248 (12). – P. 1465–1477.
- Samir Maruti Adzule, Mirza Shiraz Baig et al. A comparative evaluation of safety and efficacy of rosuvastatin, simvastatin, and atorvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 74–79.
- Avis H.J., Hutten B.A., Gagne C. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (11). – P. 1121–1126.