

Уроки первичной профилактики на примере применения розувастатина

Д. М. Аронов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития Российской Федерации, Москва

На примере обзора исследования JUPITER обсуждается возможность применения статинов у практически здоровых людей с некоторыми факторами риска. Приведены положительные результаты применения розувастатина у лиц с пониженным или нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности. Поскольку наблюдаемые больные имели лишь один фактор риска — высокий уровень С-реактивного белка, обсуждается роль воспаления в атерогенезе и значение многочисленных плейотропных эффектов статинов, в частности розувастатина. Показана зависимость плейотропных эффектов статинов от дозы и длительности применения.

Ключевые слова: статины, розувастатин, первичная профилактика, плейотропный эффект.

В 2010 г. Всемирная федерация сердца создала высокоавторитетную комиссию из 8 экспертов международного уровня для определения 10 наиболее важных достижений медицины и здравоохранения за последние 10 лет. Среди выдающихся достижений эксперты назвали лечение статинами. Президент Всемирной федерации сердца доктор S. Smith Jr. отметил, что «нет сомнения в том, что применение статинов для снижения уровня холестерина у больных с высоким риском оказало огромное влияние на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, внеся основной вклад в достижение цели современного здравоохранения — снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий». Ключевые слова в высказывании ученого — «статины», «снижение холестерина», «вклад в здравоохранение», «снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий». И действительно, трудно подсчитать, сколько миллионов людей спасены от преждевременной смерти, беспомощной инвалидности, неминуемых госпитализаций для лечения стенокардии, сердечной недостаточности, операций на сосудах сердца.

Началась история статинов в 1976 г., когда молодой японский исследователь Акиро Эндо, работавший с грибами, выявил, что один из грибковых метаболитов ингибирует ключевой фермент в синтезе холестерина (ХС) — гамма-метилглутарил (ГМГ)-КоА-редуктазу. Он произвел несколько сотен миллиграммов вещества для исследования, назвав его компактином. Крупные фармакологические компании Японии, к которым он обратился за помощью, не захотели рисковать, создавая антихолестериновый препарат. При этом они сослались на то, что атеросклеротические заболевания в Японии редки, а уровень ХС в крови у населения самый низкий в мире. Молодой ученый был вынужден обратиться к американцам, предварительно успев опубликовать в японском журнале тезисы своего выступления. Не сумев договориться с американской компанией, он

упустил момент запатентовать свое изобретение, и американская компания «MSD» опередила его. Однако опубликованные тезисы выступления А. Эндо в Японии позволили ему стать первооткрывателем знаменитейшей группы лекарственных средств, названных статинами.

На праздновании 30-летия создания первого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, названного компактином, лауреаты Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза M. Brawn и J. Goldstein (2004), отметив выдающийся вклад А. Эндо в медицину, назвали его «открывателем пенициллина для холестерина» (discoverer of «the Penicillin for cholesterol»). Имелось в виду, что внедрение в клиническую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечебных возможностях, как и внедрение пенициллина, предотвратив смерть миллионов больных. Возможно, такое сравнение статинов с антибиотиками (и в широком плане с антибиотиками вообще) несколько несоразмерно. Однако революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX в. благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под их влиянием стала уязвимой самая распространенная и крайне опасная болезнь человечества — атеросклероз. Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что выдающиеся ученые считали атеросклеротические заболевания (такие как инфаркт миокарда (ИМ), головного мозга) неизбежными, являющимися следствием старения. Из этого вытекало, что лечение и профилактика атеросклероза бесперспективны.

Сегодня накоплены огромные данные, свидетельствующие о возможности управлять атеросклерозом человека с помощью статинов. Сначала была доказана возможность эффективного применения статинов во вторичной профилактике атеросклероза венечных артерий в знаменитом исследовании 4S с симвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

(Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 1994). За ним последовало множество со всеми другими статинами и особенно широко — с аторвастатином. В этих исследованиях в общей сложности приняли участие сотни тысяч пациентов с различными формами атеросклероза жизненно важных артерий. Установлено, что статины при длительном (3 года — 5 лет) систематическом применении с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий снизили риск общей смертности на 30% в исследовании 4S, на 43% — в исследовании GREACE, коронарную смертность — на 42% в исследовании 4S, на 24% — в исследовании LIPID, все крупные коронарные инциденты (включая смерть, госпитализации при остром коронарном синдроме, реваскуляризации) — на 34% в исследовании 4S, на 24% — в исследовании HEART PROTECTION study. Риск фатального ИМ в исследовании GREACE снизился на 57%. Риск фатального и нефатального ИМ снизился на 29% в исследовании LIPID; на 25% — в исследовании CARE. Риск развития инсульта был снижен от 18% в исследовании LIPID до 47% — в исследовании GREACE (MacMahon S. et al., 1998; Ridker P.M. et al., 1998; Athyros V.G. et al., 2002; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

При таком обилии исследований по вторичной профилактике относительно мало исследований по применению статинов для первичной профилактики, к которым относятся:

- Woscops с правастатином (5 лет). Было установлено снижение риска общей смертности на 22%, коронарной смерти — на 33%, всех коронарных инцидентов — на 35% (Shepherd J. et al., 1995);
- AFCAPS/ТехCAPS с ловастатином. Крупные коронарные инциденты в этом исследовании снизились на 37%, фатальный и нефатальный ИМ — на 40%, потребность в реваскуляризации — на 33% (Downs J.R. et al., 1998).

- ASCOT-LLA — исследование по первичной профилактике ИБС у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Больные основной группы получали 10 мг аторвастатина. Вместо запланированных 5 лет наблюдения исследование было прекращено через 3,3 года ввиду явного успеха в основной группе. За это время удалось получить впечатляющие доказательства эффективности аторвастатина. Число сердечно-сосудистых событий в основной группе сократилось на 29% (Sever P.S. et al., 2003).

Как видно, все приведенные результаты крупных исследований со статинами по первичной профилактике оказались достаточно эффективными.

Последним крупным исследованием по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью статинов стало исследование JUPITER с розувастатином (Ridker P.M. et al., 2008). Полагаем, что есть основания ознакомиться с ним более детально. У исследования JUPITER есть некоторая особенность, отличающая его от приведенных выше. Она заключается в том, что у наблюдавшихся людей не было основной причины для вмешательства.

Основной целью исследования стало изучение способности розувастатина предотвращать сердечно-сосудистые события у практически здоровых лиц среднего возраста с низким или нормальным уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (<3,0 ммоль/л), но с высокими уровнями С-реактивного белка (СРБ) (≥2 мг/л). Предполагалось длительное наблюдение (5 лет) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Больные должны были принимать либо 20 мг розувастатина, либо плацебо. Систолическое артериальное давление (САД) пациентов обеих групп было одинаковым и равнялось 134 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) — 80 мм рт. ст. Биохимические параметры крови обеих групп больных достоверно не отличались и находились в пределах нормы или ниже. Курили 15,7 и 16,0% пациентов, ИБС в семейном анамнезе отмечена в 11,2 и 11,8% случаев, метаболический синдром выявлен у 41,0 и 41,8% больных, ацетилсалициловую кислоту принимали 16,6 и 16,0% больных соответственно в группе плацебо и розувастатина.

Рис. 1



JUPITER: кривые общей смертности (по: Ridker P.M. et al., 2008)

Показатель	Первичные конечные точки исследования JUPITER				P
	Плацебо (n=8901)	Розувастатин (n=8901)	Уровень опасности 95%	Снижение риска	
Первичная конечная точка (СС-смерть, ОИМ, инсульт, ОКС, реваскуляризация)	251 (1,36)	142 (0,77)	0,56	0,46–0,69	<0,001*
Нефатальный ИМ	62 (0,33)	22 (0,12)	0,35	0,22–0,58	<0,001*
Любой ИМ	68 (0,37)	31 (0,17)	0,46	0,30–0,70	0,002
Нефатальный инсульт	58 (0,31)	30 (0,16)	0,52	0,33–0,80	0,003
Любой инсульт	64 (0,34)	33 (0,18)	0,52	0,34–0,79	0,002
Реваскуляризация артерий	131 (0,71)	71 (0,38)	0,54	0,41–0,72	<0,0001
ОКС	27 (0,14)	16 (0,09)	0,59	0,32–1,10	0,09
СС-смерть, инсульт, ОИМ	157 (0,85)	83 (0,45)	0,53	0,40–0,69	<0,001*
Реваскуляризация или ОКС	143 (0,77)	76 (0,41)	0,53	0,40–0,70	<0,001*

Здесь и далее: *СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть, ОИМ – острый ИМ.

В основную группу были включены 8857 пациентов, в контрольную — 8864. Иначе говоря, различий между сравниваемыми группами больных не отмечалось. Первичные конечные точки представлены в таблице.

На рис. 1 представлены кривые смертности (общей смертности). Как видно, расхождение кривых начинается через 1 год и достигает к концу наблюдения 20% в пользу больных, получавших розувастатин.

Комбинированная конечная точка представлена на рис. 2. Видно, что сумма случаев СС-смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, ОКС, реваскуляризации артерий снизилась за период наблюдения на 44%, то есть почти в 2 раза!

Весьма важная информация содержится на рис. 3, где представлены различия между больными разных клинических подгрупп. Речь идет о поле, возрасте, наличии АГ, метаболического синдрома, семейной предрасположенности к ИБС, высокому и низкому риску по Фремингемской шкале. Из левой части рисунка видно, что у сопоставляемых подгрупп больных результаты лечения были одинаковы (все значения $p > 0,05$). Это означает, что розувастатин одинаково помогает больным всех представленных подгрупп. Что же касается значений снижения риска сердечно-сосудистых событий во всех подгруппах, то они лежат в полосе между 0,6–0,4 ед. При переводе на проценты это означает, что относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий был снижен на 40–60%. Эти цифры впечатляют и свидетельствуют об очень высокой эффективности розувастатина в предупреждении атеросклеротических осложнений при первичной профилактике. Напомним, что

в исследование включали практически здоровых людей с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем СРБ (4,2 мг/л — в группе розувастатина, 4,3 мг/л — в контрольной).

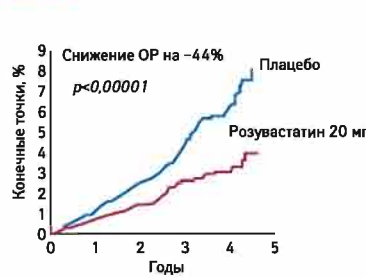
Рассмотрим, как изменились основные биохимические параметры больных в процессе наблюдения. В конце исследования разница между группами розувастатина и плацебо по уровню ХС ЛПНП составила (–50%), по уровню триглицеридов (–17%), по уровню ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — 4%, а по уровню СРБ (–37%).

За счет чего же был достигнут столь выраженный клинический эффект?

Напомним, что уровень ХС ЛПНП у больных составлял <3 ммоль/л, уровень ТГ — <1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП — >1,2 ммоль/л. Эти показатели практически соответствовали целевым уровням. Иначе говоря, объектом для воздействия розувастатина они являлись в незначительной степени. Уровень АД, гликемии также был в пределах целевых значений. Единственным важным показателем, выходящим за рамки целевого уровня, был уровень СРБ, снизившийся под влиянием розувастатина на 37%.

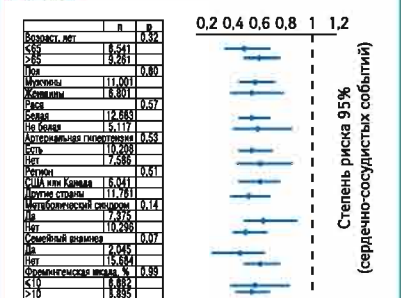
СРБ — признанный маркер выраженности асептического воспаления. Современная теория атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенке артерий. На начальных этапах атерогенеза противовоспалительные цитокины, образующиеся в результате дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В процессе превращения начальных отложений липидов в пенную клетку

Рис. 2



JUPITER: первичные конечные точки (по: Ridker P.M. et al., 2008)

Рис. 3



JUPITER: анализ клинической эффективности в подгруппах (по: Ridker P.M. et al., 2008)

происходит превращение моноцитов в макрофаги, а также окислительная модификация липидов, сопровождаемая миграцией клеток воспаления в интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Наибольшего прогрессирования воспаления достигает уже на стадии сформированной атеромы при переходе ее в нестабильную бляшку. Температура в такой бляшке превышает температуру задорной ткани артерии на 0,5–0,7 °С.

В воспалительной теории атерогенеза придается большое значение не только самому воспалению, но и иммунному ответу на него со стороны структур и систем, участвующих в развитии атеросклероза и ИБС.

Значительное снижение уровня СРБ у больных основной группы в данном исследовании играло главную роль в предотвращении сердечно-сосудистых событий, возможно, вследствие подавления процесса атерогенеза.

Почему гиполипидемический препарат розувастатин мог сыграть такую важную роль? Ответ на этот вопрос был получен в 80-е годы прошлого столетия.

Дело в том, что у всех статинов выявлены благоприятные терапевтические эффекты, не связанные с их гиполипидемическим действием. Эти эффекты являются неожиданными, дополнительными. Это богатый дар природы нашим больным и врачам. Благодаря этим эффектам спектр терапевтических возможностей статинов (то есть гиполипидемических средств) увеличивается многократно. Подробный обзор плейотропных эффектов статинов можно найти в статье Д.М. Аронова (2004).

Каковы сроки наступления плейотропных эффектов? Значение этого вопроса состоит в том, что достижение с помощью статинов тех или иных клинических результатов может быть ранним или поздним, а это имеет практическое значение.

Например, для ангиографически диагностируемого торможения коронарного атеросклероза и его частичного регресса требуется 2–3 года непрерывного лечения статинами. Этот эффект самый главный для статинов и зависит от основного их свойства — достижения и длительного поддержания гиполипидемии (Аронов Д.М., 2000).

Для стабилизации нестабильных бляшек требуется не менее 4–6 мес лечения. Этот феномен главным образом зависит от суммы плейотропных эффектов, объединяющих частные эффекты: восстановление (улучшение) функции эндотелия, противовоспалительную активность, предотвращение выработки металлопротеаз, разрушающих соединительнотканную основу покрышки атероматозной бляшки, антиоксидантное действие и, видимо, другие эффекты.

Одно из главных действий статинов — улучшение нарушенной функции эндотелия, приводящее к сосудорасширяющему эффекту и предотвращению патологического вазоспазма под влиянием введения ацетилхолина, — развивается уже через

24 ч после приема разовой дозы статина (van Voven A.J. et al., 1996). Антиишемический эффект статинов в группе пациентов с ИБС со стабильной стенокардией отчетливо определяется по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы и нагрузочной пробы уже через 2 мес от начала лечения (Wassmann S. et al., 2003). При назначении больным всего лишь 5 мг симвастатина через 4 нед концентрация оксида азота (NO) — основного сосудорасширяющего вещества — возросла на 35%, а через 12 нед — на 69% ($p < 0,02$) (Nakashima Y. et al., 1996). Эффект целиком обусловлен плейотропными свойствами статинов, хотя на более позднем этапе (к 3-му месяцу лечения) он усиливается и под влиянием развившихся к этому времени липидных изменений в крови.

Следует отметить, что при патологии сердца, не связанной с атеросклерозом (сердечная недостаточность при идиопатической кардиомиопатии), улучшение состояния кровотока плечевой артерии при введении в нее ацетилхолина, увеличение кровотока, снижение концентрации вазоконстрикторного фактора эндотелина-1, а также предсердного натрийуретического пептида произошло через 6 нед лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сут (Strey C.H. et al., 2006).

Установлено, что кроме повышения концентрации NO, под влиянием статинов происходит (через 2 нед от начала лечения) улучшение биосуваемости продуцируемых эндотелием NO (John S. et al., 2001).

Важно отметить, что для поддержания достигнутого улучшения функции эндотелия требуется продолжение применения статинов. Через 36 ч после прекращения приема аторвастатина его вазодилатирующий эффект исчезал (Taneva E. et al., 2006).

Другой важный общеклинический эффект статинов, противовоспалительный, также развивается быстро — через 2 нед (Арутюнов Г.П. и соавт., 2005).

Этот период достижения плейотропного эффекта статинов нельзя считать абсолютно объективным, поскольку авторы не выполняли последовательного серийного анализа исследуемых показателей с 1-го дня, а следовали срокам, принятым протоколом исследования (обычно через 2; 4; 6; 12; 24 нед и т.д.).

Если бы исследование изучаемых параметров производилось более часто и с первых дней, то можно было бы выявить и более ранние сроки наступления эффектов. Так, A. Link и соавторы (2006) изучали динамику ряда показателей воспаления у больных с ОКС через 1; 3 и 42 дня с момента госпитализации. Оказалось, что уже через 72 ч розувастатин достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и стимулировал продукцию важного иммуномодулятора — Т-лимфоцитов.

Существует ли дозозависимость в развитии плейотропных эффектов статинов?

Да, существует. Это определенно установлено в отношении вазодилатирующего потенциала эндотелия, подавления асептического воспаления интимы, способности подавления нестабильности атероматозной бляшки (Eto M. et al., 2006; Fichtlscherer S. et al., 2006).

Заслуживает более подробного упоминания исследование бостонских авторов, изучавших клиническое значение повышенного уровня СРБ, определяемого высокочувствительным методом, у 3813 больных с разными формами ОКС (Morrow D.A. et al., 2006). Выживаемость пациентов, получавших симвастатин в более высоких дозах и включенных в группу лечения симвастатином раньше, была выше, а степень снижения концентрации СРБ у них была значительно больше, чем у лиц, получавших статин в более низкой дозе и приступивших к лечению в поздние сроки.

Примерно к таким же выводам пришли Г.П. Арутюнов и соавторы (2005) при лечении 211 больных с ОКС. При максимальной дозе препарата достоверное снижение уровня СРБ наступало уже к 14-му дню лечения, чего не отмечено при применении в минимальной дозе.

Еще более впечатляют результаты 4-летнего лечения и наблюдения 889 пациентов с ИМ, с начала поступления в стационар рандомизированно получавших симвастатин или плацебо (Muhlestein J.B. et al., 2004). Смертность больных в группе статинов была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты применения статина у больных ОИМ, отнесенных к пятой, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у получавших симвастатин — в 4 раза ниже (4,6%).

У женщин в пре- и постменопаузальный период аторвастатин в низкой дозе (10 мг/сут) снижал уровень СРБ на 47 и 58% через 3 и 6 мес лечения соответственно. Одновременно уменьшалось отношение тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 на 31 и 40% соответственно. Снижение этого показателя имеет отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и также было дозозависимым (Ushirogama T. et al., 2006).

Оксидативный стресс и статины

Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Основным источником СРК является активизация оксидазы никотинамиддину克利офосфата.

Увеличение количества СРК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии наиболее важными последствиями усиления образования СРК, ведущими к так называемому оксидативному стрессу, является избыточное образование окис-

ленных ЛПНП, подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом стимулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием свободных радикалов активизируются ЛПНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходят активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов и их превращение в макрофаги; нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца. СРК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода (O_2^-). Таким образом, создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих сердечно-сосудистой системе (Galle J. et al., 2006). Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения α -токоферола, β -каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. показано, что симвастатин, добавленный к предварительно активированным моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симвастатину мевалоната, то есть восстановления синтеза ХС через образование мевалонатовой кислоты (как это происходит в естественных условиях), восстанавливалась способность активизированных макрофагов к окислению ЛПНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности статинов (Giroux L.M. et al., 1993). Об этом же свидетельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС. Половина из них получали флувастатин. Концентрация O_2^- в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно ниже, чем у кроликов контрольной группы (Sumi D. et al., 2001). В другом исследовании флувастатин предотвратил атеросклероз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса (Rikitake Y. et al., 2001).

При разовом приеме 40 мг розувастатина за 24 ч до процедуры внутривенного баллонирования предотвращалось ишемическое повреждение миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное более низкое значение креатинфосфокиназы и тропонина I у больных, получавших розувастатин (Cay S. et al., 2010).

У пациентов с АГ и дислипидемией розувастатин достоверно снижал концентрацию интерлейкина-6, тканевого фактора некроза опухоли, глутатион-редуктазы, глутатион-пероксидазы и супероксид-дисмутазы (все значения $p < 0,05$). Иначе говоря, он одновременно подавлял и воспаление и оксидативный стресс. Поскольку при этом наблюдался выраженный гипо-

липидемический эффект (снижение ХС ЛПНП на 63%), авторы допускают возможность комбинированного воздействия гиполлипидемического и плейотропного эффекта розувастатина (Gómez-García A. et al., 2007).

У больных с хронической сердечной недостаточностью розувастатин оказал комплексное положительное воздействие одновременно на циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (+224%; $p < 0,04$), плотность мышечных капилляров (на 14%; $p < 0,001$). Это сопровождалось возросшим хоумингом (homing) CD34(+) стволовых клеток. Наблюдалось также усиление кровотока плеча на 163% при манжеточной пробе и повышение фракции выброса левого желудочка на 27% ($p < 0,001$). Таким образом, впервые с помощью розувастатина получены данные, свидетельствующие об одновременном разнонаправленном благоприятном влиянии препарата на предшественников эндотелиальных клеток, на возможность хоуминга стволовых клеток, улучшение эндотелиальной и усиление насосной функций сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (<30%) (Erbs S. et al., 2011).

Розувастатин оказывает благоприятное влияние на кожный кровоток при 18-недельном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с нейропатическими расстройствами. Под влиянием лечения произошло снижение показателей нейропатии с $8,34 \pm 1,26$ до $6,00 \pm 0,9$ балла. Кроме того, у больных выявлено усиление кожного кровотока, возросшего с $6,81 \pm 0,42$ до $9,92 \pm 0,78$ мл/мин ($p < 0,001$). Эти данные позволяют допустить, что розувастатин оказывает нейропротекторное действие у больных сахарным диабетом 2-го типа через механизм улучшения микроциркуляции (Parson H.K. et al., 2010). Более того, получены сведения о том, что розувастатин сокращает сроки амнезии и дезориентации при травматическом поражении мозга (снижение риска амнезии по сравнению с контрольной группой на 46%; $p < 0,04$) (Tapiá-Pérez J.H. et al., 2008).

В заключение следует напомнить о других преимуществах розувастатина. Это единственный препарат, который уменьшил объем бляшек коронарной артерии и увеличил диаметр пораженной артерии у 64–78% пациентов при применении разных методических подходов при повторном интракоронарном УЗИ сердца (Nissen S.E. et al., 2006). И еще. В России зарегистрирован генерический розувастатин — Мертенил компании «Гедеон Рихтер», Венгрия¹. Появление генерика, надеемся, увеличит число пациентов, принимающих статины.

Список использованной литературы

Аронов Д.М. (2000) Лечение и профилактики атеросклероза. Триада-Х, Москва, с. 411.

¹Прим. ред. В Украине Мертенил (розувастатин) компании «Рихтер Гедеон» зарегистрирован Министерством здравоохранения Украины UA/11705/01/03 от 30.08.2011 г.

Аронов Д.М. (2004) Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология, 10: 85–94.

Арутюнов Г.П., Карцева Т.П., Воеводина Н.Ю. и др. (2005) Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАО-КООН), пилотное рандомизированное исследование. Терапевт. арх., 9: 53–60.

Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. (2002) Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr. Med. Res. Opin., 18(4): 220–228.

Cay S., Cagirci G., Sen N. et al. (2010) Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. Cardiovasc. Drugs Ther., 24(1): 41–47.

Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA, 279(20): 1615–1622.

Erbs S., Beck E.B., Linke A. et al. (2011) 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., 146(1): 56–63.

Eto M., Rathgeb L., Cosentino F. et al. (2006) Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. J. Cardiovasc. Pharmacol., 47(5): 663–667.

Fichtlscherer S., Schmidt-Lucke C., Bojunga S. et al. (2006) Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for «pleiotropic» functions of statin therapy. Eur. Heart J., 27(10): 1182–1190.

Galle J., Hansen-Hagge T., Wanner C., Seibold S. (2006) Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. Atherosclerosis, 185(2): 219–226.

Giroux L.M., Davignon J., Naruszewicz M. (1993) Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. Biochim. Biophys. Acta, 1165(3): 335–338.

Gómez-García A., Martínez Torres G., Ortega-Pierres L.E. et al. (2007) Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. Rev. Esp. Cardiol., 60(12): 1242–1249.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 360(9326): 7–22.

John S., Delles C., Jacobi J. et al. (2001) Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. J. Am. Coll. Cardiol., 37(5): 1351–1358.

Link A., Ayadhi T., Böhm M., Nickenig G. (2006) Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. Eur. Heart J., 27(24): 2945–2955.

MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. (1998) Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. Circulation, 97(18): 1784–1790.

Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al. (2006) Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. Circulation, 114(4): 281–288.

Muhlestein J.B., Anderson J.L., Horne B.D. et al.; Intermountain Heart Collaborative Study Group (2004) Early effects of statins in patients with

coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am. J. Cardiol.*, 94(9): 1107–1112.

Nakashima Y., Toyokawa Y., Tanaka S. et al. (1996) Simvastatin increases plasma NO₂- and NO₃- levels in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 127(1): 43–47.

Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators (2006) Effect of very-high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 295(13): 1556–1565.

Parson H.K., Bundy M.A., Dublin C.B. et al. (2010) Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 3: 19–26.

Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.; JUPITER Study Group (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 359(21): 2195–2207.

Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. (1998) Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 98(9): 839–844.

Rikitake Y., Kawashima S., Takeshita S. et al. (2001) Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 154(1): 87–96.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344(8934): 1383–1389.

Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364): 1149–1158.

Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333(20): 1301–1307.

Strey C.H., Young J.M., Lainchbury J.H. et al. (2006) Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart*, 92(11): 1603–1609.

Sumi D., Hayashi T., Thakur N.K. et al. (2001) A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects - the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis*, 155(2): 347–357.

Taneva E., Borucki K., Wiens L. et al. (2006) Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am. J. Cardiol.*, 97(7): 1002–1006.

Tapia-Perez J.H., Sanchez-Aguilar M., Torres-Corzo J.G. et al. (2008) Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758). *J. Neurotrauma*, 25(8): 1011–1017.

Ushiroyama T., Nosaka S., Ueki M. (2006) Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflam-

matory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic, hypertriglyceridemic women. *Int. J. Cardiol.*, 113(1): 66–75.

van Boven A.J., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al. (1996) Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation*, 94(7): 1503–1505.

Wassmann S., Faul A., Hennen B. et al. (2003) Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ. Res.*, 93(9): e98–103.

Предоставлено представительство компании «Рихтер Гедеон» в Украине по материалам публикации: Аронов Д.М. (2011) Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина. Consilium Medicum, 2(2): 59–65.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Рихтер Гедеон» в Украине по адресу:

01054, Киев, ул. Тургеневская, 17 Б
Тел.: (044) 492–99–11, 492–99–19
Факс: (044) 492–99–10
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua

Реферативна інформація

Антигіпертензивні препарати підвищують ризик розвитку подагри

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний подагры, регистрируемое, по последним данным Национальной программы исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) США, у 74% лиц с данной патологией. Наличие АГ независимо связано с риском развития подагры вследствие снижения почечного кровотока при повышении почечного и системного сосудистого сопротивления и снижении почечной экскреции уратов. Известно, что некоторые антигіпертензивні препарати можуть сприяти підвищенню рівня мочевої кислоти в сироватці крові, однак зв'язок між їх застосуванням і підвищенням ризику розвитку подагри на сьогоднішній день не підтверджено ввиду відсутності відповідних досліджень.

Цій темі була присвячена робота Н.К. Choi і соавторів (2012). В дослідженні типу випадків — контроль вони проаналізували базу даних візитів лікарів загальної практики Великої Британії (UK general practice database) за 2000–2007 гг. — в загальній складності 24 768 випадків вперше діагностованої подагри серед осіб у віці 20–79 років, і порівняли їх з даними контрольної групи з 50 000 осіб, обраних випадковим чином. В обох групах наявність подагри було пов'язано з збільшенням кількості візитів к лікарю, употребленням алкоголю, ожирінням, ішемічною хворобою серця, гіперліпідемією і недостаточністю. У 12 858 (51,9%) пацієнтів з подагрой діагностована супутуюча АГ. Після поправки на вік, статус, календарний рік і кількість візитів до лікаря відносний ризик (ОР) розвитку подагри серед осіб з АГ склав 1,99 (95% довірливий інтервал (ДИ) 1,92–2,06) по порівнянню з людьми без АГ. Після подальшого коригування на інші змінні ОР був нижче, однак, значущим (1,75, 95% ДИ 1,69–1,82).

Мета дослідження — оцінити потенціальне впливання на ризик розвитку подагри декількох класів антигіпертензивних препаратів: діуретиків, блокаторів β-адренорецепторів, блокаторів кальцевих каналів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого

фермента, лозартана і інших блокаторів рецепторів ангіотензину II (примененню лозартана уділили особе уваження ввиду існування даного гіпоурікемічного ефекту, в відміння від інших представителів класу блокаторів рецепторів ангіотензину II).

Після поправки на вік, статус, індекс маси тіла, кількість візитів до лікаря, вживання алкоголю, застосування відповідних ліків і наявність супутуючих захворювань, мультиваріантні ОР розвитку подагри, пов'язані з застосуванням антигіпертензивних препаратів у осіб з АГ, склали: для блокаторів кальцевих каналів — 0,87 (95% ДИ 0,82–0,93), для лозартана — 0,81 (95% ДИ 0,70–0,94), для діуретиків — 2,36 (95% ДИ 2,21–2,52), для блокаторів β-адренорецепторів — 1,48 (95% ДИ 1,40–1,57), для інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента — 1,24 (95% ДИ 1,17–1,32) і для блокаторів рецепторів ангіотензину II (за виключенням лозартана) — 1,29 (95% ДИ 1,16–1,43).

Мультиваріантні ОР для тривалості застосування блокаторів кальцевих каналів у осіб з АГ склали: в період 1 рік — 1,02, 1–1,9 років — 0,88 і ≥2 років — 0,75; для лозартана — 0,98, 0,87 і 0,71 відповідно (p<0,05 во всіх випадках).

Автори дійшли до висновку, що застосування блокаторів кальцевих каналів і лозартана пов'язано з помірно низьким ризиком розвитку подагри у осіб з АГ, навіть при тривалому застосуванні і високих дозах препаратів. Натомість, застосування діуретиків, блокаторів β-адренорецепторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента і блокаторів рецепторів ангіотензину II (за виключенням лозартана) пов'язано з підвищеним ризиком розвитку подагри, що зростає при збільшенні тривалості застосування і доз препаратів.

Результати цього дослідження є першим великим доказательством незалежного впливання різних класів антигіпертензивних препаратів на ризик розвитку подагри.

Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.A. (2012) Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*, 344: d8190.

Ірина Щербак