

О. М. Барна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину

Питання профілактики в усьому світі — основна ефективна стратегія збільшення тривалості життя. Регулювання факторів ризику може знизити клінічні прояви і рівень передчасної смертності в осіб із серцево-судинними захворюваннями. Корекцію дисліпідемії по праву вважають одним із дієвих напрямів такої профілактики. У статті наведено дані численних клінічних досліджень щодо ефективності та безпеки застосування розувастатину при серцево-судинній і коморбідній патології. Результати клінічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що розувастатин ефективний і безпечний у терапії більшості пацієнтів, яким показано проведення первинної чи вторинної профілактики кардіоваскулярних захворювань, а також у пацієнтів дуже високого ризику за необхідності значного зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Ключові слова: фактори ризику, серцево-судинні захворювання, статини, розувастатин, первинна та вторинна профілактика.

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — основна причина інвалідності та передчасної смерті в усьому світі. Особливої актуальності ці питання набувають у зв'язку з тим, що протягом останніх років в Україні відзначають негативний демографічний приріст за рахунок високої смертності — 15,75 на 1000 населення на рік (2-ге місце після Південно-Африканської Республіки), так і низької народжуваності — 9,52 на 1000 населення на рік (202-ге місце серед 234 країн, дані про які проаналізовано) (Central Intelligence Agency, 2013). Тому питання профілактики, які в усьому цивілізованому світі стали основною ефективною стратегією подовження тривалості життя, набувають особливої актуальності для нашої країни.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — провідна причина смертності в усьому світі та одна з найсерйозніших проблем людства. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з ІХС пов'язано 12,8% усіх випадків смерті, в той час як з інсультом та іншими цереброваскулярними хворобами — 10,8%. При цьому поширеність ССЗ продовжує зростати навіть у тих країнах, де смертність від ІХС знижується (Luvai A. et al., 2012).

Найбільш дієвими заходами, здатними вплинути на ризик розвитку ССЗ, є ті, що спрямовані на регулювання модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику. Одним із таких факторів є дисліпідемія. У 2013 р. на щорічному Конгресі з серцево-судинної профілактики EuroPrevent 2013 активно обговорювалася корекція дисліпідемії як провідна стратегія профілактичної кардіології, що відіграє значну роль як у первинній, так і у вторинній профілактиці. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society — EAS) з лікування дисліпідемії, вірною стратегією при лікуванні гіперхолестеринемії є застосування статинів аж до максимально рекомендованої чи максимально переносимої дози для досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну (клас доказів I, рівень доказовості А). У більшості пацієнтів цільового рівня цих показників можна досягти за допомогою монотерапії статинами (Perk J. et al., 2012).

Розувастатин як потужний представник класу статинів

Розувастатин як потужний представник класу статинів

Розувастатин — один із найпотужніших широкодоступних статинів. Препарат вперше представлений на ринку близько 10 років тому, і за цей час його ефективність і безпека ретельно оцінені в найрізноманітніших когортах пацієнтів у багатьох клінічних дослідженнях. Результати великомасштабних клінічних досліджень показали, що розувастатин забезпечує більш суттєве зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ніж інші статини, що дозволяє досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ більшій кількості пацієнтів (Nicholls S.J. et al., 2010). Крім того, розувастатин має благотворний вплив на інші компоненти ліпідного профілю: знижує рівень тригліцеридів і аполіпопротеїну (Аpo) В у плазмі крові, підвищує рівень антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), а також сприяє модифікації розміру часток ХС ЛПНЩ та розподілу його субфракцій до менш атерогенного фенотипу (Hu M., Tomlinson B., 2013). Розувастатин як представник класу статинів виявляє сприятливі ліпіднезалежні плейотропні ефекти, наприклад антиоксидантний та антитромботичний, а також здатний покращувати функції ендотелію (Athysros V.G. et al., 2009; Blum A., Shamburek R., 2009).

Докладний і всеосяжний огляд даних літератури щодо ефективності та безпеки

розувастатину, що включає результати всіх клінічних досліджень із застосуванням цього препарату, опубліковані до 2012 р. включно, складено А. Luvai та співавторами (2012), до 2013 р. включно — М. Hu, В. Tomlinson (2013). Результати багатого клінічного досвіду щодо застосування розувастатину для зручності скомпоновано згідно з метою його призначення. Ефективність та переносимість розувастатину за даними деяких великих рандомізованих досліджень представлено в таблиці.

Розувастатин у первинній профілактиці ССЗ

Ефективність застосування статинів як засобів первинної профілактики ССЗ продемонстрована у багатьох великих клінічних дослідженнях. Препарати цієї групи ефективні в основному у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і підвищенні рівня ХС ЛПВЩ, чим і зумовлена їхня профілактична дія (Luvai A. et al., 2012). Зокрема у метааналізі Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, у ході якого проаналізовано дані 90 056 учасників, встановлено, що зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 1 ммоль/л на фоні застосування статинів зумовлює зниження серцево-судинного ризику на 20% (Baigent C. et al., 2005).

Ефективність розувастатину у первинній профілактиці кардіоваскулярних подій доведена результатами рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження JUPITER (Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), до якого було залучено 1315 медичних центрів у 26 країнах світу (Ridker P.M. et al., 2008). Усі учасники (n=17 802) були практично здорові, середній рівень ХС ЛПНЩ у них становив <3,4 ммоль/л, високочутливого СРБ — ≥2,0 мг/л. Після рандомізації пацієнти отримували розувастатин у профілактичній дозі (20 мг/добу) або плацебо.

За комбіновану первинну кінцеву точку вважали нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, проведення артеріальної ревазуляризації, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії чи смерть від серцево-судинних причин.

Дослідження було зупинено, коли середній період спостереження становив 1,9 року (максимальний — 5 років), отримані результати однозначно свідчили на користь застосування розувастатину. У групі учасників, які приймали розувастатин, відзначено зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50%, високочутливого СРБ — на 37%, середнього показника рівня тригліцеридів — на 17% ($p < 0,001$ у всіх випадках). Застосування розувастатину сприяло значному зниженню ризику розвитку серцево-судинних подій: темпи досягнення первинної кінцевої точки становили 0,77 та 1,36 на 100 людино-років спостереження у групі розувастатину та плацебо відповідно. Відносний ризик (ВР) цих подій у групі розувастатину був на 44% нижчий порівняно з плацебо (ВР 0,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,46–0,69; $p < 0,00001$).

Аналогічна закономірність відзначена й щодо кожної з розглянутих патологій окремо: в учасників, які отримували розувастатин, інфаркт міокарда розвивався рідше

на 54% (ВР 0,46; 95% ДІ 0,30–0,70; $p = 0,0002$), інсульт — на 48% (ВР 0,52; 95% ДІ 0,34–0,79; $p = 0,002$). При застосуванні розувастатину на 47% рідше виникала необхідність проведення ревазуляризації чи розвивалася нестабільна стенокардія (ВР 0,53; 95% ДІ 0,40–0,70; $p < 0,00001$). Крім того, прийом розувастатину практично здоровими людьми приводив до зниження серед них смертності від будь-яких причин на 20% (ВР 0,80; 95% ДІ 0,67–0,97; $p = 0,02$). Відповідні ефекти не залежали від віку, статі, етнічної приналежності учасників та їх базового рівня серцево-судинного ризику.

При більш детальному аналізі отриманих у дослідженні JUPITER даних встановлено, що значно кращі результати щодо первинної профілактики серцево-судинних подій отримані тими учасниками, які досягли найбільш значного зниження рівня СРБ і ХС ЛПНЩ (Ridker P.M. et al., 2009). Таким чином, зниження концентрації ХС ЛПНЩ у плазмі крові (як маркера дисліпідемії) та СРБ (як маркера запалення) можуть служити ознаками ефективності застосування розувастатину для первинної профілактики ССЗ.

Також за результатами дослідження JUPITER встановлено сприятливу дію розувастатину щодо профілактики венозної

тромбоемболії — ризик розвитку цієї патології при його застосуванні знижувався на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,37–0,86; $p = 0,007$) (Glynn R.J. et al., 2009).

Розувастатин у вторинній профілактиці ССЗ

Сприятливий вплив терапії статинами у хворих на ІХС добре відомий. Результати досліджень 4Sstudy, LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) та інших показали, що застосування статинів суттєво знижує частоту серйозних коронарних подій, коронарної та загальної смертності у пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда чи ІХС, нестабільною стенокардією з різним вихідним ліпідним профілем (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, 1998).

Стабільна ІХС. Затримка прогресування та регресія атеросклерозу

Вважають, що досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ асоційовано із кращими клінічними наслідками. Це продемонстровано у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами

Таблиця Ефективність та переносимість розувастатину за даними деяких великих рандомізованих досліджень (за: Hu M., Tomlinson B., 2013)

Дослідження	Учасники	Середній термін спостереження	Група терапії	Кінцеві точки	Результат	Безпека та переносимість
JUPITER	Практично здорові, з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ та підвищеним рівнем СРБ (n=17 802)	1,9 року	Розувастатин 20 мг; плацебо	Поява перших великих серцево-судинних подій, у тому числі комбінована частота розвитку нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, проведення артеріальної ревазуляризації, а також смертність від серцево-судинних причин	Зниження частоти досягнення первинних кінцевих точок у групі розувастатину на 44%	Надмірної частоти міопатії та раку у групі розувастатину не відзначено. Виявлено більш високу частоту розвитку ЦД за повідомленнями лікарів
CORONA	Пацієнти віком >60 років із систолічною серцевою недостатністю (II–IV клас за NYHA) (n=5011)	33 міс	Розувастатин 10 мг; плацебо	Первинна кінцева точка: смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда чи нефатальний інсульт. Вторинні кінцеві точки: смерть від будь-якої причини, будь-яка коронарна подія, смерть від серцево-судинних причин, кількість госпіталізацій	Зменшення кількості госпіталізацій внаслідок серцево-судинних причин; тенденція до зниження частоти досягнення первинних кінцевих точок не досягла рівня статистичної вірогідності	Надмірної частоти міопатії чи інших побічних ефектів у групі розувастатину не відзначено
STELLAR	Дорослі з гіперхолестеринемією (ХС ЛПНЩ >160 і <250 мг/дл; рівнем тригліцеридів <400 мг/дл) (n=2431)	6 тиж	Розувастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин у різних дозах	Первинні кінцеві точки: зміна рівнів ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ порівняно з базовими показниками. Вторинні кінцеві точки: досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ	1. Розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 8,2% ефективніше за аторвастатин, на 26% – за правастатин, на 12–18% – за симвастатин 2. Розувастатин впливає на рівень загального ХС і ХС ЛПВЩ сильніше за інші статини, на рівень тригліцеридів – за симвастатин і правастатин 3. Вища ефективність розувастатину щодо досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ	Переносимість усіх препаратів зівставна
PULSAR	Дорослі з гіперхолестеринемією (ХС ЛПНЩ >3,4 і <5,7 ммоль/л), ІХС, атеросклерозом (n=996)	6 тиж	Розувастатин 10 мг, аторвастатин 20 мг	Первинні кінцеві точки: зміна рівнів ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ порівняно з базовими показниками. Вторинні кінцеві точки: досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, зміни рівнів інших ліпідів і ліпопротеїдів, рентабельність, безпека	1. Розувастатин значно більше знижує рівень ХС ЛПНЩ 2. Розувастатин краще впливає на рівень ХС ЛПВЩ та Аро 3. У групі розувастатину більше пацієнтів досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (68,8% проти 62,5%; $p < 0,05$) 4. Застосування розувастатину в дозі 10 мг економічно більш вигідне порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг	1. Частота небажаних явищ зівставна (розувастатин 27,5%; аторвастатин 26,1%) 2. Жодного випадку рабдоміолізу, печінкової чи ниркової недостатності не відзначено

Тут і далі: NYHA – New York Heart Association.

(Treating to New Targets — TNT) за участю 10 003 пацієнтів із 14 країн світу. За отриманими результатами, при інтенсивній ліпідознижувальній терапії та досягненні середнього рівня ХС ЛПНЩ 2,0 ммоль/л відзначено зниження ВР досягнення первинної кінцевої точки (перша серцево-судинна подія) на 22% (Waters D.D. et al., 2004).

Аналогічні результати отримано у дослідженні IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) щодо зниження частоти нефатального гострого інфаркту міокарда та інших вторинних кінцевих точок (без різниці у рівнях серцево-судинної та загальної смертності). Для заздалегідь визначених первинних клінічних результатів, зокрема часу виникнення першої коронарної події, статистична значущість не продемонстрована (Pedersen T.R. et al., 2005).

У ряді досліджень порівняно вплив розувастатину на сурогатні маркери атеросклерозу й досягнення мети лікування.

Згідно з результатами відкритого рандомізованого багатоцентрового дослідження у паралельних групах STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) розувастатин виявляє високу ефективність щодо оптимізації ліпідного профілю, а саме зниження рівнів ХС ЛПНЩ, триглицеридів та підвищення рівня ХС ЛПВЩ. При цьому розувастатин найбільш ефективний з оглянутих статинів щодо впливу на рівень ХС ЛПВЩ, знижуючи його в середньому на 8,2% ефективніше за аторвастатин (10–80 мг), на 26% — за правастатин (10–40 мг), на 12–18% — за симвастатин (10–80 мг) ($p < 0,001$). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували розувастатин, змінився в середньому на 7,7–9,6% порівняно з 2,1–6,8% у всіх інших групах. Крім того, розувастатин знижував рівень загального ХС ефективніше за всі інші застосовувані у дослідженні статини ($p < 0,001$), а рівень триглицеридів — ефективніше за симвастатин і правастатин ($p < 0,001$). Цільові рівні ХС ЛПНЩ за критеріями NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP (Adult Treatment Panel) III досягнуті у 82–89% пацієнтів, які отримували розувастатин у дозі 10–40 мг, порівняно із 69–85% пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 10–80 мг, при цьому переносимість усіх досліджених статинів була зівставною (Jones P.H. et al., 2003).

У дослідженні PULSAR (Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin) показана вища ефективність розувастатину в дозі 10 мг порівняно з аторвастатином в дозі 20 мг щодо корекції дисліпидемії у пацієнтів групи високого кардіоваскулярного ризику з оклюзивним ураженням судин, гіперхолестеринемією. Зокрема розувастатин значно більше вплинув на рівень ХС ЛПНЩ (44,6% проти 42,7%; $p < 0,05$). До того ж значно більше пацієнтів досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ при застосуванні розувастатину порівняно з аторвастатином (68,8% проти 62,5% відповідно; $p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ суттєво покращився в учасників, які отримували розувастатин (6,4% проти 3,1%;

$p < 0,001$). Застосування розувастатину в дозі 10 мг також є економічно більш вигідним порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг. Обидва препарати добре переносяться із зівставною частотою небажаних явищ (27,5 та 26,1% у групі розувастатину та аторвастатину відповідно). Жодного випадку рабдоміолізу, печінкової чи ниркової недостатності не відзначено (Clearfield M.B. et al., 2006).

Продемонстровано, що зменшення обсягу атеросклеротичних бляшок пов'язано з клінічним прогнозом (Luvai A. et al., 2012). У дослідженні ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) аналізували вплив застосування розувастатину у високих дозах на регресію атеросклерозу ($n=507$). Результати показали, що застосування розувастатину у дозі 40 мг значно знижує рівень ХС ЛПНЩ (на 53% початкового рівня; $p < 0,001$), підвищує ХС ЛПВЩ (на 14,7% початкового рівня; $p < 0,001$) та приводить до регресу обсягу атероми в найбільш уражених коронарних артеріях у 78% учасників. За даними внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, обсяг атероми в середньому зменшився на 6,8% (Nissen S.E. et al., 2006).

Результати інших досліджень, у тому числі METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) ($n=984$), продемонстрували, що прийом розувастатину у дозі 40 мг дозволяє досягати зниження концентрації ХС ЛПНЩ на 49% і уповільнення прогресування атеросклерозу, за даними моніторингу товщини комплексу інтима — медія ($p < 0,01$ порівняно з плацебо); при цьому регресу останнього не відзначено (Crouse J.R. 3rd et al., 2007; Luvai A. et al., 2012). Відсутність регресії бляшок можна пояснити тим, що в цьому дослідженні брали участь пацієнти групи низького ризику з мінімальним субклінічним каротидним атеросклерозом.

Дієвий вплив розувастатину на обсяг атеросклеротичних бляшок підтверджують результати дослідження COSMOS (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects) із залученням 200 японських пацієнтів зі стабільною ІХС, в якому при застосуванні розувастатину досягнуто значного зменшення обсягу бляшок (Takayama T. et al., 2007; цит. за: Luvai A. et al., 2012).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) порівнювали вплив максимальних доз розувастатину (40 мг) та аторвастатину (80 мг) на кількісні параметри атероми ($n=1039$). Після 104 тиж терапії в пацієнтів групи розувастатину відзначено нижчий рівень ХС ЛПНЩ, ніж у групі аторвастатину (1,62 проти 1,82 ммоль/л відповідно; $p < 0,001$) і вищий рівень ХС ЛПВЩ (1,30 проти 1,26 ммоль/л відповідно; $p = 0,01$). Відносний обсяг атероми зменшився на 0,99% (95% ДІ –1,19...–0,63)

у групі аторвастатину та на 1,22% (95% ДІ –1,52...–0,90) — розувастатину ($p = 0,17$). Зменшення загального обсягу атероми теж було більш вираженим у групі розувастатину: –6,39 мм³ (95% ДІ –7,52...–5,12) порівняно з –4,42 мм³ (95% ДІ –5,98...–3,26) ($p = 0,01$). Регресію відносного обсягу атеросклеротичної бляшки виявлено у 68,5% пацієнтів групи розувастатину та 63,2% — аторвастатину ($p = 0,07$), загального обсягу — у 71,3 і 64,7% відповідно ($p = 0,02$). Обидва препарати продемонстрували прийнятний профіль безпеки з низькою частотою порушень з боку лабораторних показників і серцево-судинних подій (Nicholls S.J. et al., 2011).

Нещодавно опубліковано результати метааналізу, до якого увійшли 28 рандомізованих досліджень із загальною кількістю учасників — 7802, які показали більш значне зниження рівня малих щільних часток ХС ЛПНЩ як найбільш атерогенних у пацієнтів, рандомізованих до групи розувастатину, порівняно з аторвастатином (різниця середніх –1,56 мг/дл; 95% ДІ –2,30...–0,83 мг/дл; $p < 0,0001$) (Takagi N. et al., 2013).

Гострий коронарний синдром

Згідно з рекомендаціями NCEP ATP III, у пацієнтів, госпіталізованих із гострим коронарним синдромом (ГКС), слід застосовувати інтенсивну терапію статинами (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001).

За результатами досліджень PROVE-IT-TIMI (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), інтенсивне лікування статинами (аторвастатин у дозі 80 мг) приводить до значного зниження смертності та частоти серйозних серцево-судинних подій (гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, зупинки серця) після ГКС (Schwartz G.G. et al., 2001; Gibson C.M. et al., 2009). Результати метааналізів досліджень інтенсивної терапії з застосуванням статинів показали, що агресивне лікування дає кращі результати порівняно з терапією більш низької інтенсивності у профілактиці інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів зі встановленою ІХС незалежно від вихідних параметрів ХС ЛПНЩ (Luvai A. et al., 2012).

Застосування розувастатину при ГКС вивчено у дослідженні CENTAURUS ($n=753$). За його результатами, розувастатин у дозі 20 мг продемонстрував вищу ефективність, ніж аторвастатин у дозі 80 мг, щодо зниження співвідношення АроВ/АроА-1 через 1 міс терапії (–44,4% проти –42,9% відповідно; $p = 0,02$). Через 3 міс цю різницю було нівельовано (–44,4% в обох групах; $p = 0,87$). Рівень ХС ЛПНЩ також знизився приблизно на 50% через 1 і 3 міс в обох групах. Виходячи з того, що співвідношення АроВ/АроА-1 є важливим предиктором інфаркту міокарда, можна припустити, що розувастатин у дозі 20 мг виявляє таку ж ефективність, як і аторвастатин у дозі 80 мг, при проведенні інтенсивної терапії статинами при ГКС (Lablanche J.M. et al., 2010).

Ще одне порівняльне дослідження ефективності розувастатину (порівняно із симвастатином) при ГКС — SPACEROCKET (Secondary Prevention of Acute Coronary Events — Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial) — орієнтоване на визначення частки пацієнтів, які досягли цільового рівня загального ХС (<4,5 ммоль/л) і ХС ЛПНЩ (<2,5 ммоль/л), рекомендованого ESC у 2003 р. З 1263 пацієнтів 77,6% з групи симвастатину та 79,9% з групи розувастатину досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ (відношення шансів (ВШ) 1,16; 95% ДІ 0,88–1,53; $p=0,29$). Також отримано статистично значущі відмінності між групами симвастатину та розувастатину при аналізі середнього рівня ХС ЛПНЩ (2,03 проти 1,94 ммоль/л; $p=0,009$), загального ХС (3,88 проти 3,75 ммоль/л; $p=0,005$). Ретроспективний аналіз показав, що у групі розувастатину більша частка учасників досягла цільового рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ, встановленого ESC у 2007 р. (загальний ХС <4,0 ммоль/л; ХС ЛПНЩ <2,0 ммоль/л): 47,7% порівняно з 38,7% у групі симвастатину (ВШ 1,48; 95% ДІ 1,18–1,86; $p=0,001$). Ключовим висновком проведеного дослідження було те, що в обох групах більшості пацієнтів не вдалося досягти нових, більш суворих, цільових показників, що свідчить про необхідність проведення інтенсивної терапії статинами для досягнення цієї мети. Кращий гіполіпідемічний ефект розувастатину робить його застосування оптимальним для інтенсивного зниження рівня ліпідів (Hall A.S. et al., 2009).

Метааналіз, що об'єднав індивідуальні дані 32 258 пацієнтів, які брали участь у дослідженнях щодо порівняння ефективності розувастатину та аторвастатину або симвастатину, показав, що подвоєння дози статинів пов'язано зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 4–6%, при цьому найбільш виражений гіполіпідемічний ефект відзначено у групі розувастатину (Nicholls S.J. et al., 2010).

Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу пов'язаний із підвищенням ризику розвитку ІХС. Крім того, рівень ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД є предиктором ризику розвитку інсульту (Luvai A. et al., 2012). Отримано дані щодо ефективності застосування статинів з метою первинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД.

У IIIb фазі рандомізованого подвійного сліпого контрольованого (за допомогою подвійного плацебо) багатодозового дослідження з паралельними групами ANDROMEDA порівнювали ефективність та безпеку прийому розувастатину (10 та 20 мг) і аторвастатину (10 та 20 мг) у хворих на ЦД 2-го типу. Згідно з отриманими результатами, при застосуванні розувастатину показники ХС ЛПНЩ, АроВ і загального ХС були нижчими порівняно із такими при застосуванні аторвастатину у відповідних дозах. Більша кількість пацієнтів досягла цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендованих ESC, при застосуванні розувастатину порівняно з аторвастатином (58% проти 37%; $p<0,001$) (Betteridge D.J. et al., 2007).

За результатами дослідження CORALL (Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes) ($n=263$), розувастатин сприяє більш суттєвому зниженню співвідношення АроВ/АроА-1, рівнів ХС ЛПНЩ і загального ХС у хворих на ЦД з помірною дисліпідемією, порівняно з аторвастатином (Wolffenbuttel V.H. et al., 2005).

Кращий ефект розувастатину порівняно з аторвастатином щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ також продемонстровано у дослідженні URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus) ($n=465$) (Berne C., Siewert-Delle A., 2005).

Сімейна гіперхолестеринемія

У багатьох рекомендаціях із сімейної гіперхолестеринемії йдеться про необхідність зниження на 50% рівня ХС ЛПНЩ при сімейній гомозиготній гіперхолестеринемії (Luvai A. et al., 2012).

У дослідженні ECLIPSE ($n=1036$) вивчено ефективність монотерапії розувастатином (10–40 мг) і аторвастатином (10–80 мг) при титруванні дози у пацієнтів високого ризику з сімейною гіперхолестеринемією. Згідно з отриманими результатами, у групі розувастатину більша частка пацієнтів досягла цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з аторвастатином ($p<0,001$). Розувастатину також властиве більш виражене покращання співвідношення проатерогенних та антиатерогенних компонентів ліпідного профілю порівняно з аторвастатином (Faergemaa O. et al., 2008).

У ході досліджень за участю дітей із сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією проаналізовано безпеку та ефективність застосування статинів, у тому числі їхній вплив на товщину інтимі і потік-опосередковане розширення. У рамках дослідження PLUTO (Paediatric Lipid Reduction Trial of Rosuvastatin) ($n=1077$) розглянуто ефективність та безпеку застосування зростаючих доз розувастатину для досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ (2,87 ммоль/л) у підлітків віком 10–18 років. Продемонстровано, що розувастатин у дозах 5; 10 і 20 мг/добу знижував концентрацію ХС ЛПНЩ на 38; 45 і 50% відповідно, при цьому 40% учасників досягли цільових показників. Менш жорстких цільових показників ХС ЛПНЩ (3,4 ммоль/л) досягли 68% учасників. Ці результати є набагато кращими за результати дорослого населення з сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією, в яких лише 22 і 37% досягли вищезазначених цільових рівнів при застосуванні розувастатину в дозі 20 і 40 мг відповідно. Вплив на інші параметри ліпідного профілю та безпеку узгоджуються з іншими даними досліджень статинів у дорослих і дітей (Avis H.J. et al., 2010).

Нове дослідження ефективності розувастатину у дітей із сімейною гіперхолестеринемією розпочато у 2013 р. (Kusters D.M. et al., 2013).

Інсульт

Завдяки результатам дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) відомо, що терапія статинами (зокрема аторвастатином

у дозі 80 мг/добу) зумовлює значне зниження частоти рецидиву інсульту (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, 2008).

У дослідженні JUPITER при застосуванні розувастатину відзначали зниження частоти ішемічного інсульту на 51%, хоча відносно інших порушень мозкового кровообігу або геморагічного інсульту позитивного ефекту не виявлено. Ці переваги дійсні для пацієнтів усіх категорій, у тому числі жінок і хворих, які не курять, а також інших пацієнтів групи низького ризику. При зниженні рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л спостерігали зниження ВР інсульту на 39%. Сприяючий вплив був найбільш помітний для тих, хто досягнув рівнів ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л та СРБ 2 мг/л (Ridker P.M. et al., 2009). Крім того, розувастатин не тільки знижував ризик інсульту, але й уповільнював швидкість прогресування каротидного атеросклерозу (за результатами досліджень ORION і METEOR) (Luvai A. et al., 2012).

У 2013 р. розпочато нові клінічні дослідження цієї проблеми, зокрема присвячені вивченню ефективності розувастатину у складі інтенсивної терапії після перенесеного атероемболічного інсульту (EPISTEME — Efficacy of Post-Stroke Intensive Rosuvastatin Treatment for Aortogenic Embolic Stroke) (Ueno Y. et al., 2013).

Серцева недостатність

Ефективність розувастатину у пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю II–IV функціонального класу за NYHA вивчена у дослідженні CORONA ($n=5011$). При застосуванні розувастатину в учасників дослідження відзначено зниження рівня ХС ЛПНЩ (відмінність між групами 45,0%; $p<0,001$) і високочутливого СРБ (відмінність між групами 37,1%; $p<0,001$). Однак, незважаючи на це, достовірного зниження серцево-судинної смертності у групі розувастатину не встановлено, хоча тенденцію до цього відзначено. Достовірною відмінністю між групами розувастатину і плацебо зафіксована лише щодо зниження частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій (Kjekshus J. et al., 2007). Аналогічні результати отримані й за даними дослідження GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca)-HF (Heart Failure) (Gissi-HF Investigators et al., 2008).

Безпека застосування

Частота розвитку небажаних ефектів є одним із важливих факторів, який бере до уваги кожний практичний лікар, призначаючи препарати групи статинів. Згідно з результатами аналізу даних постмаркетингових досліджень, розувастатин має помітний профіль безпеки порівняно з іншими доступними статинами (симвастатин, правастатин, аторвастатин) при застосуванні в дозі 10–40 мг/добу. Авторами аналізу взяті до уваги такі побічні ефекти, як міалгія, міопатія, підвищення рівня креатинфосфокінази, рабдоміоліз, протейнурія, нефропатія, ниркова недостатність, токсичне ураження печінки. За жодною з означених патологій погіршення профілю безпеки не виявлено (Alsheikh-Ali A.A. et al., 2005).

У дослідженні JUPITER також отримані дані щодо безпеки застосування препарату: значного підвищення частоти розвитку ураження печінки, міопатії чи онкологічних захворювань у групі розувастатину порівняно з плацебо не відзначено, незважаючи на те що препарат застосовували у двієх дозах: рівня ХС ЛПНЩ 1,4 ммоль/л досягнуто у половини учасників групи розувастатину (Ridker P.M. et al., 2009). Крім того, під час проведення дослідження JUPITER відзначено, що застосування розувастатину асоційовано з невеликим, але вірогідним підвищенням ризику розвитку ЦД (за доповідями лікарів). Це зумовило підвищену увагу саме до цього небажаного ефекту при прийомі усіх видів статинів. Метааналіз 13 великих плацебо-контрольованих досліджень із загальною кількістю учасників 91 140 показав, що підвищення частоти розвитку ЦД є типовим для усіх представників класу статинів (підвищення ризику на 9% протягом 4 років застосування) (Sattar N. et al., 2010). Абсолютний ризик розвитку ЦД при застосуванні статинів становить 0,39% протягом 4 років. Ризик був вищим у пацієнтів похилого віку. Абсолютний ризик розвитку ЦД становить 0,6% при застосуванні розувастатину (JUPITER, CORONA), 0,4% — аторвастатину (ASCOT-LLA) та 0,3% — симвастатину (4S). Парадоксально, але при застосуванні правастатину спостерігали зниження частоти розвитку ЦД (WOSCOPS, LIPID). Таким чином, можна говорити про те, що ризик розвитку ЦД дещо вищий для розувастатину порівняно з іншими статинами (Sattar N. et al., 2010; Luvai A. et al., 2012). Але це питання потребує подальшого вивчення у зв'язку з деякими обмеженнями. Основні дані щодо більшого ризику розвитку ЦД при прийомі розувастатину отримані саме за результатами дослідження JUPITER, де аналіз ризику розвитку ЦД був обмежений учасниками, які вже мали біохімічні ознаки порушення вуглеводного обміну (підвищення рівня глюкози у плазмі крові натще) або кілька компонентів метаболічного синдрому. Таким чином, ці пацієнти від самого початку мали високий ризик розвитку ЦД (Ridker P.M. et al., 2012).

Крім того, головною перевагою застосування статинів є зниження ризику серцево-судинних подій, що переважає невисокий ризик розвитку ЦД при застосуванні ліпідознижувальної терапії у осіб високого кардіоваскулярного ризику.

У 2010 р. оприлюднено результати великого проспективного дослідження когорти первинної профілактики пацієнтів із 368 лікарських практик в Англії та Уельсі, в якому брали участь 225 922 пацієнти, які почали терапію статинами в період 2002–2008 рр. Згідно з отриманими результатами, жодного клінічно значущого зв'язку між будь-якими статинами і хворобою Паркінсона, ревматоїдним артритом, венозною тромбоемболією, слабоумством, остеопорозом, раком шлунка, раком легень, меланою, раком нирки, раком молочної залози і раком передміхурової залози не зафіксовано. Дослідження також показало, що, за винятком флувастатину, застосування всіх статинів пов'язане з дозозалежним підвищенням ризику міопатії.

Прямий порівняльний тест між окремими статинами не виявив значущої різниці для чоловіків ($p=0,57$) та жінок ($p=0,61$). Застосування усіх статинів було пов'язано з дозозалежним підвищенням ризику дисфункції печінки.

Найвищі показники ризику спостерігали у групі флувастатину, в той час як найнижчі — у групах правастатину та розувастатину.

Розувастатин у кожній призначеній дозі вигідно відрізняється від інших статинів, якщо говорити про такі побічні ефекти, як дисфункція печінки, міопатія, катаракта, рак стравоходу і гостра ниркова недостатність (Hippisley-Cox J., Coupland C., 2010).

Крім того, усі представники класу статинів, особливо у високій дозі, підвищують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Комбінування статинів з іншими препаратами може призвести до подальшого підвищення цього ризику, якщо такі лікарські засоби збільшують концентрацію статинів у плазмі крові. Зафіксовано випадки рабдоміолізу у хворих, які приймали одночасно зі статинами такі препарати, як гемфіброзил, лопінавір та ритонавір (Luvai A. et al., 2012).

Недавній ретроспективний аналіз небажаних ефектів з боку нирок у великій різноманітній популяції пацієнтів ($n=40\ 600$), включених до програми клінічних досліджень розувастатину, показав, що застосування розувастатину не пов'язане з підвищенням ризику розвитку ушкодження нирок або ниркової недостатності серед учасників досліджень, в яких оцінено вплив терапії на рівень ліпідів, прогресування атеросклерозу або ризик серцево-судинних подій. Таким чином, розувастатин не впливає на ризик розвитку ураження нирок або ниркової недостатності у пацієнтів, які не мають існуючих ниркових захворювань (Stein E.A. et al., 2012).

Також відомо, що всі статини можуть викликати підвищення активності печінкових ферментів (зокрема аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази) вище норми. Переконливих даних щодо більшої гепатотоксичності будь-якого статину не отримано. Взагалі не з'ясовано, чи є підвищення рівнів трансаміназ ознакою гепатотоксичності чи нормальною реакцією печінки на значне зниження рівня ліпідів у плазмі крові. Ризик розвитку печінкової недостатності при застосуванні розувастатину є вкрай низьким і не відрізняється від фонові захворюваності в загальній популяції (Toth P.P., Dayspring T.D., 2011).

Висновки

Розувастатин — ефективний і безпечний статин, що оптимально підходить для терапії у більшості пацієнтів, які потребують первинної чи вторинної профілактики ССЗ. У групі пацієнтів із дуже високим кардіоваскулярним ризиком, якщо передбачається значне зниження рівня ХС ЛПНЩ, розувастатин слід потенційно розглядати як препарат із певними перевагами порівняно з іншими статинами. Доцільність застосування розувастатину у пацієнтів із нижчим серцево-судинним ризиком, враховуючи вартість препарату, стає реальною з поя-

вою на українському ринку доступних генеричних препаратів.

Вітчизняні лікарі мають позитивний досвід застосування препарату Мертеніл (розувастатин) виробництва «Ріхтер Гедеон» (Угорщина), предствореного у дозі 5; 10; 20 та 40 мг, що дозволяє точно титрувати дозу препарату та індивідуалізувати терапію для кожного хворого. Крім того, завдяки привабливому співвідношенню ціна — якість Мертеніл характеризує достатньо високий комплаєнс.

Список використаної літератури

- Alsheikh-Ali A.A., Ambrose M.S., Kuviri J.T., Karas R.H.** (2005) The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*, 111(23): 3051–3057.
- Athyros V.G., Kakafika A.I., Tziomalos K. et al.** (2009) Pleiotropic effects of statins — clinical evidence. *Curr. Pharm. Des.*, 15(5): 479–489.
- Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C. et al.** (2010) Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55(11): 1121–1126.
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators** (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366(9493): 1267–1278.
- Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS study investigators** (2005) Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 4: 7.
- Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T.** (2007) 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.*, 100(8): 1245–1248.
- Blum A., Shamburek R.** (2009) The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*, 203(2): 325–330.
- Central Intelligence Agency** (2013) *The World Factbook 2013–2014*. Central Intelligence Agency, Washington (<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html>).
- Clearfield M.B., Amerena J., Bassand J.P. et al.** (2006) 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*, 7: 35.
- Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al.; METEOR Study Group** (2007) Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 297(12): 1344–1353.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults** (2001) 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*, 285(19): 2486–2497.
- Faergeman O., Hill L., Windler E. et al.; ECLIPSE Study Investigators** (2008) Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology*, 111(4): 219–228.
- Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieider R.E. et al., AURORA Study Group** (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 360(14): 1395–1407.

- Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al.; TIMI Study Group** (2009) Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54(24): 2290–2295.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P. et al.** (2008) Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372(9645): 1231–1239.
- Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A. et al.** (2009) A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 360(18): 1851–1861.
- Hall A.S., Jackson B.M., Farrin A.J. et al.; SPACE ROCKET Trial Group** (2009) A randomized, controlled trial of simvastatin versus atorvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events — Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 16(6): 712–721.
- Hippisley-Cox J., Coupland C.** (2010) Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*, 340: c2197.
- Hu M., Tomlinson B.** (2013) Current perspectives on rosuvastatin. *Integr. Blood Press Control.*, 6: 15–25.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group** (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol.*, 92(2): 152–160.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al.; CORONA Group** (2007) Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 357(22): 2248–2261.
- Kusters D.M., Hutten B.A., McCrindle B.W. et al.** (2013) Design and baseline data of a pediatric study with rosuvastatin in familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 7(5): 408–413.
- Lablanche J.M., Leone A., Merkely B. et al.; CENTAURUS investigators** (2010) Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 103(3): 160–169.
- Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H.** (2012) Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin. Med. Insights Cardiol.*, 6: 17–33.
- Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. et al.** (2011) Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 365(22): 2078–2087.
- Nicholls S.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M., Barter P.J.** (2010) Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am. J. Cardiol.*, 105(1): 69–76.
- 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.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al., Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group** (2005) High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294(19): 2437–2445.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)** (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.*, 33(13): 1635–1701.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.; 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., Danielson E., Fonseca F.A. et al.; JUPITER Trial Study Group** (2009) Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 373(9670): 1175–1182.
- Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al.** (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 380(9841): 565–571.
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al.** (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 375(9716): 735–742.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group** (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344(8934): 1383–1389.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators** (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285(13): 1711–1718.
- Stein E.A., Vidt D.G., Shepherd J. et al.** (2012) Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis*, 221(2): 471–477.
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators; Karam J.G., Loney-Hutchinson L., McFarlane S.I.** (2008) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J. Cardiometab. Syndr.*, 3(1): 68–69.
- Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. et al.** (2013) Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on small dense low-density lipoprotein: a meta-analysis of randomized trials. *Heart Vessels*, May 5 [Epub ahead of print].
- Takayama T., Hiro T., Yamagishi M. et al.** (2007) Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atheroma in Japanese subjects: COSMOS study (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects). *Circ. J.*, 71(2): 271–275.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group** (1998) 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.*, 339(19): 1349–1357.
- Toth P.P., Dayspring T.D.** (2011) Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin. Drug Saf.*, 10(6): 969–986.
- Ueno Y., Yamashiro K., Tanaka Y. et al.** (2013) Rationale and Design of the EPISTEME Trial: Efficacy of Post-Stroke Intensive Rosuvastatin Treatment for Aortogenic Embolic Stroke. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, Sep. 27 [Epub ahead of print].
- Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al.; TNT Steering Committee Members and Investigators** (2004) Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am. J. Cardiol.*, 93(2): 154–158.
- Wolffenbuttel B.H., Franken A.A., Vincent H.H.; Dutch Corall Study Group** (2005) Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes — CORALL study. *J. Intern. Med.*, 257(6): 531–539.

Эффективная и результативная сердечно-сосудистая профилактика: место розувастатина

О.Н. Барна

Резюме. Вопрос профилактики во всем мире — основная эффективная стратегия увеличения длительности жизни. Регулирование факторов риска может снизить клинические проявления и уровень преждевременной смертности у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Коррекцию дислипидемии по праву считают одним из действенных направлений такой профилактики. В статье приведены данные многочисленных клинических исследований относительно эффективности и безопасности применения розувастатина при сердечно-сосудистой и коморбидной патологии. Результаты клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что розувастатин эффективен и безопасен в терапии большинства пациентов, которым показано проведение первичной или вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний, а также пациентов очень высокого риска при необходимости значительного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, статины, розувастатин, первичная и вторичная профилактика.

Efficient and effective cardiovascular prevention: the role of rosuvastatin

O.M. Barna

Summary. The prevention measures nowadays are considered worldwide as the most effective strategy for life expectancy increasing. Regulation of risk factors can reduce the clinical manifestations and premature death in people with cardiovascular disease. Correction of dyslipidemia is one of the important aspects of such prevention. The article presents data from numerous clinical studies regarding the efficacy and safety of rosuvastatin in cardiovascular and comorbid disease. Clinical studies suggest that rosuvastatin is the safe and effective in therapy for the most patients in need for primary or secondary prevention of cardiovascular disease, as well as very high-risk patients, when significant reduction in low density lipoprotein cholesterol is needed.

Key words: risk factors, cardiovascular disease, statins, rosuvastatin, primary and secondary prevention.

Одержано 23.10.2013