

В.П. ІВАНОВ, д. мед. н., професор
/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

Клінічна ефективність і фармакологічна безпека розувастатину у хворих з артеріальною гіпертензією і структурним ремоделюванням сонних артерій

Резюме

Клиническая эффективность и фармакологическая безопасность розувастатина у больных с артериальной гипертензией и структурным ремоделированием сонных артерий

В.П. Иванов

В публикации представлена оценка клинической эффективности и фармакологической безопасности розувастатина (Розарт, Actavis) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и структурным ремоделированием сонных артерий. Доказано, что назначение препарата в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев позволяет поддерживать целевой уровень липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (<2,5 ммоль/л) у 71,4% пациентов. 28,6% больным для достижения целевого уровня ЛПНП была увеличена доза розувастатина (Розарт, Actavis) до 15–20 мг в сутки. Побочные реакции, при появлении которых потребовалась отмена препарата, были зарегистрированы у 2 (5,4%) пациентов на 2-м и 4-м месяцах лечения в дозах 10 и 15 мг в сутки: в одном случае – расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, в другом – развитие мышечной слабости и скованности (случай не был верифицирован биохимически как миопатия!). Ни в одном случае не было зарегистрировано повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 3 раза выше верхней границы нормы и признаков нарушения функции почек. Доказан высокий антилипидный эффект розувастатина (Розарт, Actavis), а также его положительное влияние на уровень мочевой кислоты и С-реактивного белка. Кроме того, продемонстрировано неоднозначное влияние розувастатина на динамику структурных изменений сонных артерий, что в целом характеризовалось тенденцией к снижению величины толщины интима-медиа (ТИМ) на 2,8% ($p=0,28$), отсутствием достоверного уменьшения количества случаев регистрации атеросклеротических бляшек, их среднего количества и регресса их величины ($p>0,8$).

Ключевые слова: розувастатин, антилипидная эффективность, фармакологическая безопасность, структурное ремоделирование сонных артерий

Summary

Clinical Efficacy and Pharmacologic Safety of Rosuvastatin in Patients with Hypertension and Structural Remodeling of the Carotid Artery

V.P. Ivanov

The article presents an assessment of the clinical effectiveness and pharmacologic safety of rosuvastatin (Rosart, Actavis) in patients with essential hypertension stage II and structural remodeling of the carotid arteries. It has been proved that the use of the drug in a dose of 10 mg daily for 6 months can maintain the target level of LDL (<2.5 mmol/L) in 71.4% of patients. To achieve the target level of LDL, 28.6% of patients needed the adjustment of dose of rosuvastatin (Rosart, Actavis) up to 15–20 mg per day. Adverse reactions, which required discontinuation of the drug, were registered in 2 (5.4%) patients at 2nd and 4th months of treatment at doses of 10 mg and 15 mg per day: in one case it was a disorder of the gastrointestinal tract, in the other – the development of muscle weakness and stiffness (the latter case was not verified biochemically as myopathy!). There were no registered cases of the elevation of ALT levels 3-fold from the upper limit of normal, and no signs of kidney damage. Furthermore, the anti-lipid effects of rosuvastatin (Rosart, Actavis), as well as its positive impact on the level of uric acid and C-reactive protein, has been proven. At the same time, the ambiguous effect of rosuvastatin on the dynamics of structural changes of the carotid arteries has been shown, which, in summary, was characterized by lowering of transient ischemic attack (TIA) rates by 2.8% ($p=0,28$), no significant reduction in the number of registered atherosclerotic plaques, as well as no changes in their average number, and the reduction of their size ($p>0,8$).

Key words: rosuvastatin, anti-lipid efficiency, pharmacologic safety, structural remodeling of the carotid arteries

Статини – група ліпідзнижувачих засобів, яка понад 20 років використовується в кардіологічній і терапевтичній практиці з метою лікування дисліпідемій, гальмування розвитку та прогресування атеросклерозу. Накопичена на сьогоднішній день доказова база демонструє безсуперечний ефект статинів у профілактиці різних фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень і відносить ці препарати до розряду базових прогноз-модифікуючих

засобів для первинної і вторинної профілактики [1–5]. Слід зауважити, що незважаючи на значні успіхи в лікуванні серцево-судинних захворювань, ризик розвитку різних ускладнень лишається достатньо високим. Все це, безперечно, спонукає до пошуку більш ефективних ліпідзнижувачих засобів. Серед останніх особливе місце займає розувастатин, який має незаперечні переваги щодо фармакологічних і клінічних властивостей порів-

няно з іншими статинами. [6]. Саме розувастатин демонструє найвищу ліпідзнижуючу ефективність, яка зростає паралельно збільшенню дози препарату [7, 8], досить високу регресивну ефективність порівняно з іншими статинами щодо структурних змін коронарних і сонних артерій [9].

Якщо висока клінічна ефективність розувастатину на сьогоднішній день не викликає жодного сумніву, то фармакологічна безпека препарату викликає певну дискусію. Нерідко відчувається не виправданий страх лікарів перед використанням препарату, що ґрунтується здебільшого на спекуляції науковими даними, які в жодному разі не стосуються власне розувастатину. Більшість досліджень, в яких вивчалася фармакологічна безпека препарату, переконливо свідчать про співставну з іншими статинами частоту різних небажаних ефектів, навіть при використанні препарату у великих дозах (40 мг на добу) [6].

Метою даного дослідження була оцінка фармакологічної безпеки, ліпідзнижуючої та вазопротекторної ефективності розувастатину (Розарт, Actavis) у хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії протягом 6 місяців застосування.

Матеріали та методи дослідження

У представлену розробку включено 37 хворих (21 чоловік і 16 жінок) з ГХ II стадії віком від 49 до 74 років (середній вік – 62,3±0,7 року). Тривалість гіпертензивного анамнезу становила в середньому 14,7±1,2 року. Основними умовами включення пацієнтів у дослідження були:

- 1) наявність ознак структурного ремоделювання сонних артерій, що характеризувалося збільшенням товщини інтима-медіа (>0,9 мм) та реєстрацією атеросклеротичних бляшок;
- 2) відсутність попередньої ліпідзнижуючої терапії та проти-показань до застосування статинів.

Обстеження хворих проведено на базі Вінницької міської клінічної лікарні №1 протягом 2012 року. Термін спостереження за хворими становив 6 місяців з моменту включення їх у дослідження.

У дослідження не включали пацієнтів:

- 1) із ГХ III стадії та резистентною артеріальною гіпертензією (АГ);
- 2) за відсутності ознак структурного ремоделювання сонних артерій за даними сонографії;
- 3) з тяжкими захворюваннями дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, захворюваннями щитовидної залози, злоякісними утвореннями, зловживанням алкоголем та тяжкими невропсихічними розладами;
- 4) за наявності протипоказань до застосування статинів.

У частини хворих – 19 (51,4%) обстежених – на фоні попередньої амбулаторної антигіпертензивної терапії було досягнуто цільового рівня артеріального тиску (АТ); іншій частині обстежених – 18 (48,6%) – з метою стабілізації і досягнення цільового рівня АТ була необхідна корекція попереднього антигіпертензивного лікування. Клінічну характеристику обстежених хворих та характер антигіпертензивної терапії наведено в таблиці 1.

Представлені дані свідчать, що у переважної більшості (89,1%) обстежених виявляли легку та помірну АГ (ГХ I та II ступеня). Натомість пацієнти з тяжкою АГ (ГХ III ступеня) реєструвалися лише

в 10,9% випадків. Практично у половини (56,8%) пацієнтів визначали клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) II ФК за NYHA, в той час як у іншій частині (43,2%) ознак зниження толерантності до звичайного фізичного навантаження не виявлено (ХСН I ФК).

Із основних чинників ризику (ESC, 2007) у більшій частині хворих реєстрували дисліпідемію (62,2%) і віковий чинник ризику (59,5%), обтяжену серцево-судинну спадковість (56,8%), пульсовий АТ >60 мм рт.ст. (43,2%) і абдомінальне ожиріння (54,1%). Більше ніж третина (37,8%) пацієнтів палили. Крім того, згідно зі шкалою стратифікації серцево-судинного ризику при АГ (2007) у переважної більшості (75,7%) обстежених визначали високий і дуже високий серцево-судинний ризик, що свідчило про певну проблемність

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=37)	
	Абс.	%
АГ I ступеня	17	45,9
АГ II ступеня	16	43,2
АГ III ступеня	4	10,9
ХСН I ФК	16	43,2
ХСН II ФК	21	56,8
Основні чинники ризику (ESC, 2007)		
Вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років)	22	59,5
Пульсовий АТ >60 мм рт.ст.	16	43,2
Тютюнокуріння	14	37,8
Дисліпідемія (ЗХЛ >4,5 ммоль/л, або ЛПНГ >2,5 ммоль/л, або ТГ >1,7 ммоль/л)	27	73,0
Глюкоза натще 5,6–6,1 ммоль/л	3	8,1
Цукровий діабет	5	13,5
Обвід талії (чоловіки >94 см, жінки >80 см)	20	54,1
Обтяжена серцево-судинна спадковість	21	56,8
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)		
Помірний ССР	9	24,3
Високий ССР	20	54,1
Дуже високий ССР	8	21,6
Антигіпертензивна терапія		
ІАПФ	3	8,1
БРА	2	5,4
Діуретик	2	5,4
ІАПФ + діуретик	11	29,7
БРА + діуретик	4	10,8
ІАПФ + АК	8	21,6
БРА + АК	2	5,4
ІАПФ + АК + діуретик	5	13,5
АСК	35	94,6

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ХСН – хронічна серцева недостатність, ФК – функціональний клас, АТ – артеріальний тиск, ССР – серцево-судинний ризик; ЗХЛ – загальний холестерин, ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ТГ – тригліцериди; ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА – блокатор рецепторів до ангіотензину II, АК – антагоніст кальцію, АСК – ацетилсаліцилова кислота.

включених у дослідження пацієнтів і необхідність проведення у них профілактичних заходів.

Аналіз ефективної антигіпертензивної терапії (див. табл. 1) продемонстрував, що лише 7 (18,9%) хворих отримували монотерапію одним із базових антигіпертензивних препаратів – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатор рецепторів до ангіотензину II (БРА) або діуретик. У свою чергу, переважна більшість (81,1%) хворих для нормалізації та стабілізації рівня АТ використовували комбінацію антигіпертензивних препаратів. Із останніх дещо частіше застосовували комбінацію ІАПФ + діуретик (29,7%) та ІАПФ + антагоніст кальцію (АК) (21,6%). Потрійна антигіпертензивна терапія – ІАПФ + АК + діуретик – була застосована лише в 5 (13,5%) випадках. Слід зауважити, що згідно з розробленим дизайном пацієнти з резистентною АГ не включалися до дослідження.

Дизайн дослідження. Всім хворим, включеним у дослідження, крім антигіпертензивної терапії, з метою профілактики і вазопротекції було призначено розувастатин (препарат Розарт, Actavis) та ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в дозі 75 мг на добу. Стартова доза розувастатину – 10 мг на добу. Корекцію дози препарату проводили кожні 2 місяці за рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). При цьому величина цільового рівня ЛПНГ була <2,5 ммоль/л. За відсутності досягнення цільового рівня ЛПНГ добова доза розувастатину (Розарт, Actavis) збільшувалася на 5 мг.

Стандартний протокол обстеження хворих включав: загальне клінічне обстеження з визначенням показань та протипоказань до включення пацієнтів у дослідження; визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft–Gault; визначення ліпідного спектра крові – загального холестерину (ЗХЛ), холестерину ЛПНГ, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА), де $ІА = (ЗХЛ - ЛПВГ) / ЛПВГ$; визначення рівнів С-реактивного білка, сечової кислоти, альбуміну сечі, ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ); оцінку структурно-функціонального стану сонних артерій.

Оцінку структурно-функціонального стану сонних артерій проводили за допомогою ехографії на апараті «Logic 500 Sono Series» (General Electric, Корея) за допомогою методу дуплексно-ультразвукового сканування з використанням датчика 7,5 МГц. Визначали:

- 1) наявність атеросклеротичних бляшок в басейні сонної артерії, їх кількість і ступінь стенозування артерії у відсотках (показник, що відображає відношення висоти бляшки до діаметра артерії);
- 2) товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) в мм. Останню розраховували як середнє значення для правої та лівої сонних артерій.

Крім того, окремо аналізували характер динаміки ТІМ сонних артерій протягом 6 місяців лікування. Було виділено 4 градації динаміки ТІМ:

- 1 – зменшення ТІМ >10% від вихідної величини (характеризувало переконаливий регрес структурних змін сонних артерій);
- 2 – <10% (помірний регрес);

- 3 – відсутність змін або збільшення ТІМ до 10% (помірне прогресування структурних змін сонної артерії);
- 4 – збільшення ТІМ >10% від вихідної величини (переконаливе прогресування).

Обстеження хворих згідно з наведеним протоколом проводили до початку і через 6 місяців застосування розувастатину (Розарт, Actavis). Рівень ЛПНГ визначали на початку та після 2, 4 і 6 місяців лікування. Величина ЛПНГ була критерієм підбору адекватної дози розувастатину.

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.1 згідно з рекомендаціями [10]. Показники, які відображали частоту ознаки у виборці, були представлені у відсотках, кількісні показники залежно від характеру розподілу (нормальне або ненормальне) – як середнє значення \pm математична похибка середнього та медіана (інтерквартильний розмах). Порівняння величин показників до та після лікування проводили за непараметричним W-критерієм Вілкоксона та критерієм χ^2 .

Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження свідчили, що у переважної більшості – 27 із 37 (73,0%) – пацієнтів на момент включення їх у розробку рівень ЛПНГ перевищував 2,5 ммоль/л. Останнє підтверджувало той факт, що поєднання АГ та гіперліпідемії є найбільш поширеною асоціацією чинників ризику серед української популяції. Призначення стартової дози розувастатину (10 мг на добу) протягом 2 місяців (табл. 2) супроводжувалося досягненням цільового рівня ЛПНГ у 26 (70,3%) хворих. Натомість 1 (2,7%) пацієнт на цьому етапі дослідження був виключений із дослідження внаслідок розвитку у нього диспепсичних розладів (відчуття дискомфорту в ділянці епігастрію, діарея) і необхідності відміни розувастатину. Привертав увагу той факт, що у всіх пацієнтів, у яких на другому місяці лікування було досягнуто цільового рівня ЛПНГ (25 із 35 осіб, 71,4%) подальше застосування розувастатину (Розарт, Actavis) в дозі 10 мг на добу підтримувало цільовий рівень ЛПНГ, що було виявлено при подальших обстеженнях, які проводилися на 4-му та 6-му місяцях лікування.

У 11 із 37 (29,7%) пацієнтів, у яких за результатами обстеження на 2-му місяці лікування не було досягнуто цільового рівня ЛПНГ, доза розувастатину (Розарт, Actavis) була збільшена до 15 мг

Таблиця 2. Ефективність різних доз розувастатину в досягненні цільового рівня ЛПНГ (<2,5 ммоль/л)

Доза розувастатину	Термін спостереження		
	2-й місяць (n=37)	4-й місяць (n=36)	6-й місяць (n=35)
10 мг	26 (70,3%)	25 (69,4%)	25 (71,4%)
15 мг	–	8 (22,2%)	6 (17,1%)
20 мг	–	–	4 (11,5%)
Виключено з дослідження	1 (2,7%)	1 (2,7%)	–
Причини виключення	Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	М'язова слабкість, скутість	–

на добу, що зумовило позитивний антиліпідний ефект на 4-му місяці вже у 33 із 36 (91,7%) хворих. Лише у 3 із 36 (8,3%) обстежених з метою досягнення цільового рівня ЛПНГ була необхідність збільшення дози розувастатину (Розарт, Actavis) до 20 мг на добу. Крім того, на даному етапі спостереження ще 1 (2,7%) пацієнт був виключений із дослідження внаслідок розвитку м'язової слабкості і скутості (пацієнт одержував розувастатин у дозі 15 мг на добу). Хворий категорично відмовився від подальшого застосування препарату і лабораторного контролю, тому провести біохімічну верифікацію розвитку міопатії (оцінити рівень креатинінази) було неможливо.

Таким чином, оцінка проведеного лікування показала, що у значній кількості (71,4%) пацієнтів із неускладненою ГХ і структурним ремоделюванням сонних артерій призначення розувастатину (Розарт, Actavis) в дозі 10 мг на добу дозволяє досягнути цільового рівня ЛПНГ, у 17,1% хворих цей ефект був реалізований при застосуванні дози 15 мг і лише у 11,5% – 20 мг на добу. Неможливо виключити і той факт, що позитивний антиліпідний ефект певною мірою був пов'язаний з модифікацією способу життя (низькохолестерінова та низькокалорійна дієта, збільшення фізичної активності), яку впровадило більшість пацієнтів.

Вкрай принциповим питанням, яке неможливо обійти при вивченні клінічної ефективності препаратів, – це питання профілю фармакологічної безпеки. Останнє визначає не лише ефективність застосованої терапії, а й прихильність пацієнтів до лікування. Результати проведеного дослідження підтверджували факт високого профілю фармакологічної безпеки розувастатину (Розарт, Actavis). При цьому побічні реакції, які призвели до відміни препарату, були зареєстровані у 2 (5,4%) пацієнтів на 2-му і на 4-му місяці лікування в дозах 10 і 15 мг на добу: в першому випадку – розлади з боку шлунково-кишкового тракту, в другому – розвиток м'язової слабкості і скутості. Слід врахувати, що останній випадок не був біохімічно верифікований як міопатія. При цьому неможливо виключити, що причиною м'язової слабкості міг бути відносно низький для даного пацієнта рівень АТ (пацієнт отримував фіксовану комбінацію ІАПФ периндоприлу 10 мг і АК амлодипіну 10 мг).

Результати лабораторного моніторингу фармакологічної безпеки розувастатину наведено в таблиці 3. У жодному випадку застосування розувастатину не супроводжувалося підвищенням

Таблиця 3. Фармакологічна безпека розувастатину в дозах 10–20 мг у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою

Біохімічний контроль	Термін спостереження		
	2-й місяць (n=37)	4-й місяць (n=36)	6-й місяць (n=35)
АлАТ >1,5 ВМН	2 (5,4%)	2 (5,6%)	3 (8,6%)
АлАТ >2 ВМН	–	2 (5,6%)	1 (2,9%)
АлАТ >3 ВМН	–	–	–
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	108 (115; 96)	111 (117; 94)	104 (114; 92)
Рівень альбуміну в сечі, мг на добу	32 (16; 44)	28 (15; 39)	24 (18; 36)*

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза, ВМН – верхня межа норми (для АлАТ ВМН становить 41 ммоль/л), ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за формулою Cockcroft–Gault; * – позначена достовірність різниці показників порівняно з 2-м місяцем лікування розрахована за W-критерієм Вілкоксона.

рівня АлАТ в 3 рази від верхньої межі норми (ВМН). Згідно з сучасними рекомендаціями [1] останнє є показанням для зменшення дози та відміни препарату. Натомість збільшення рівня ферменту в 2 рази від ВМН визначали лише у 2 (5,6%) пацієнтів на 4-му місяці та у 1 (2,9%) – на 6-му місяці лікування. Крім того, відмічена відсутність достовірних змін з боку ШКФ при обстеженні на 2-му, 4-му і 6-му місяцях і достовірне зменшення рівня альбумінурії на 6-му порівняно з результатами обстеження на 2-му місяці спостереження (24 проти 32 мг на добу; $p=0,018$). Останнє, безперечно, було пов'язане з ренопротективною ефективністю призначеної антигіпертензивної терапії.

У таблиці 4 наведено антиліпідні ефекти розувастатину (Розарт, Actavis), які були зареєстровані протягом 6 місяців лікування. Спостерігалось, що призначення препарату супроводжувалося позитивними змінами показників ліпідного обміну у бік суттєвого зниження проатерогенних і підвищення антиатерогенних фракцій. Останнє характеризувалося суттєвим зменшенням величини індексу атерогенності (ІА) на 77,8% ($p<0,0001$).

Отримані дані підтверджували той факт, що максимальна фармакологічна дія розувастатину (Розарт, Actavis) проявляється саме щодо найбільш проатерогенної ліпідної фракції – ЛПНГ (визначали зниження рівня показника на 59,1%; $p<0,0001$). Крім того, реєстрували зниження рівня ЗХЛ (на 35,1%; $p<0,0001$), ТГ (на 9,1%; $p=0,017$) і підвищення рівня антиатерогенної фракції – ЛПВГ (на 14,6%; $p=0,008$).

З іншого боку, використання розувастатину (Розарт, Actavis) протягом 6 місяців супроводжувалося позитивним антиурікемічним (зменшення рівня сечової кислоти крові на 12,0%; $p=0,01$) і проти-запальним ефектами (зменшення рівня С-реактивного білка на 37,0%; $p<0,0001$). Слід зауважити, що саме із протизапальним ефектом пов'язують високу ефективність розувастатину в профілактиці різних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з нормальним і низьким рівнем ЛПНГ [11]. Високу ефективність розувастатину пояснюють суттєвим зниженням рівня С-реактивного білка, що розглядається як високочутливий маркер розвитку і прогресування атеросклерозу у цій категорії хворих. Так, кінцеві результати дослідження JUPITER [12] демонструють, що застосування

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного спектра крові через 6 місяців лікування

Біохімічний показник	Вихідні дані	Через 6 місяців лікування	Динаміка, %
ЗХЛ, ммоль/л	5,12 (4,68; 5,79)	3,79 (3,28; 4,18)	-35,1% $<0,0001$
ТГ, ммоль/л	1,32 (1,19; 1,46)	1,21 (1,05; 1,38)	-9,1% $0,017$
ЛПНГ, ммоль/л	3,31 (2,74; 4,01)	2,08 (1,74; 2,28)	-59,1% $<0,0001$
ЛПВГ, ммоль/л	0,96 (0,82; 1,12)	1,10 (0,92; 1,28)	+14,6% $0,008$
ІА, ум. од.	4,32 (3,88; 4,76)	2,43 (2,27; 2,72)	-77,8% $<0,0001$
Сечова кислота, ммоль/л	0,28 (0,19; 0,34)	0,25 (0,18; 0,32)	-12,0% $0,010$
С-реактивний білок, мг/дл	5,37 (4,98; 6,06)	3,92 (3,41; 4,41)	-37,0% $<0,0001$

Примітки: ЗХЛ – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини, ІА – індекс атерогенності. Динаміка показників розрахована за формулою у відсотках, де динаміка показника = [(вихідне значення – значення після лікування) / значення після лікування] $\times 100\%$. У ступені динаміки наведена достовірність (р) різниці показників до і після лікування, розрахована за W-критерієм Вілкоксона.

препарату у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем ЛПНГ супроводжувалося достовірним зниженням ризику розвитку всіх серцево-судинних подій на 44%, інфаркту міокарда – на 54%, інсульту – на 48%, серцево-судинної смерті – на 47%, смерті від всіх причин – на 20%. Таким чином, у дослідженні була продемонстрована висока клінічна ефективність розувастатину в первинній профілактиці різних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів без гіперліпідемії, але з підвищеним рівнем С-реактивного білка.

Результати проведеного дослідження відповідають даним інших клінічних досліджень, які доводять високу антиліпідну ефективність розувастатину у пацієнтів з АГ. Натомість результати дослідження STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [13] демонструють значно вищу ($p < 0,001$) ефективність розувастатину порівняно з іншими статинами (симвастатин, аторвастатин, правастатин) за впливом на рівні ЛПНГ, ТГ, ІА і ЛПВГ. Фактично аналогічні дані було отримано і в дослідженні MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) [14]. Так, за даними дослідників, використання розувастатину в дозі 10 мг на добу супроводжувалося зниженням рівня ЛПНГ на 47% і зумовлювало досягнення цільового рівня ЛПНГ у 86% хворих.

Крім того, у низці досліджень доведено високу фармакологічну безпеку розувастатину в дозі 5–40 мг на добу, що має велике практичне значення з урахуванням необхідності їх постійного і тривалого використання [6, 15–17]. Остання, на думку більшості дослідників, абсолютно співставна з фармакологічною безпекою інших статинів. Так, клінічне значуще підвищення рівня печінкових ферментів і креатинінази спостерігалось не більше ніж у 0,2% випадків, міопатія – у 0,03% випадків серед пацієнтів, які використовували розувастатин у дозі 40 мг на добу. При використанні розувастатину в дозі 5–40 мг на добу не було зареєстровано жодного смертельного випадку, пов'язаного з прийомом препарату, та випадку розвитку рабдоміолізу [18]. Високу ефективність та фармакологічну безпеку розувастатину пов'язують, насамперед, з особливостями молекули препарату та його катаболізму [19–21].

Значний практичний інтерес викликають можливості певних фармакологічних засобів впливати на регрес структурного ремоделювання серця і судин. Саме з цими ефектами на даний час пов'язують силу органопротективних властивостей препаратів і певною мірою – їх спроможність впливати на прогноз пацієнтів. З метою оцінки вазопротективної ефективності розувастатину було проаналізовано динаміку структурного стану сонних артерій протягом 6 місяців лікування.

Результати проведеного аналізу свідчили, що вихідна величина ТІМ сонних артерій коливалася від 0,92 до 1,18 мм і в середньому становила $1,09 \pm 0,03$ мм (медіана показника – 1,08 мм). При цьому у 21 із 37 (56,8%) пацієнтів інструментально реєстрували ознаки атеросклеротичних бляшок, максимальна величина яких по відношенню до діаметра судин становила в середньому $18,4 \pm 2,5\%$, а їх середня кількість – $1,21 \pm 0,82$. За результатами дослідження 6-місячна терапія розувастатином у дозі 10–20 мг на добу супроводжувалася тенденцією до зменшення величини ТІМ сонних артерій на 2,8% ($p = 0,28$). При цьому величина показника через 6 місяців коливалася від 0,90 до 1,16 мм і в середньому

становила $1,06 \pm 0,04$ мм (медіана показника – 1,05 мм). Крім цього, не було визначено достовірного зменшення кількості випадків реєстрації атеросклеротичних бляшок, їх середньої кількості та регресу їх величини ($p > 0,8$).

Останні були зареєстровані у 20 із 35 (57,1%) хворих, їх максимальна величина по відношенню до діаметра судин становила в середньому $19,2 \pm 3,0\%$, а середня кількість – $1,24 \pm 0,79$.

Враховуючи, що динаміка ТІМ сонних артерій мала неоднозначний характер, було проаналізовано різні градації цих змін (рисунок). Так, середня величина динаміки ТІМ протягом 6 місяців становила (-2,6%) при мінімальному значенні (-17,4%) і максимальному (+24,2%). При цьому у 9 (25,7%) хворих протягом 6 місяців лікування спостерігали зменшення ТІМ сонних артерій >10% і у 13 (37,1%) – зменшення ТІМ до 10% від вихідної величини.

З іншого боку, у 7 (20,0%) хворих через 6 місяців реєстрували відсутність змін або збільшення величини ТІМ до 10% і у 6 (17,2%) – збільшення величини ТІМ >10% від вихідної величини.

Таким чином, отримані дані свідчили, що у 22 із 35 (62,9%) хворих із неускладненою ГХ II стадії та структурним ремоделюванням сонних артерій застосування розувастатину протягом 6 місяців зумовлює зменшення ТІМ, в той час як у 13 із 35 (37,1%) пацієнтів реєструється прогресування структурних змін та збільшення ТІМ сонних артерій. Крім того, звертало увагу, що 6-місячна терапія розувастатином не зумовлювала зменшення частоти реєстрації атеросклеротичних бляшок, їх середньої кількості та регресу їх величини. Безумовно, наведені дані демонструють неоднозначність впливу розувастатину на процеси судинного ремоделювання у хворих з АГ та необхідність розробки критеріїв прогнозування його вазопротекторної ефективності. Слід також враховувати малий термін застосування препарату та відносно низьку дозу, яка використовувалася у даному дослідженні. Підтвердженням цього є результати дослідження ORION, які показують позитивний вплив розувастатину на регрес каротидного атеросклерозу та морфологію атеросклеротичних бляшок без суттєвих змін їх кількості (за даними магнітно-резонансної томографії) при застосуванні протягом 2 років [22]. Крім того, факт можливості зворотного розвитку структурних змін сонних артерій при тривалому використанні розувастатину доведено за результатами іншого дослідження METEOR [23] і великої клінічної програми GALAXY [9].

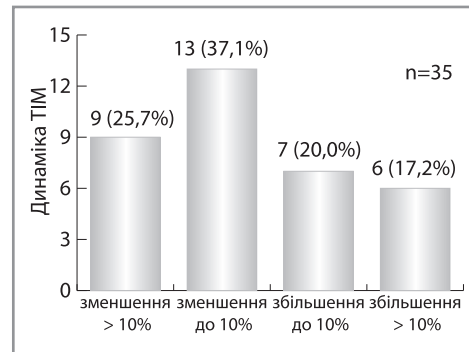


Рисунок. Характер динаміки товщини інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій протягом 6 місяців лікування розувастатином

Висновки

1. У пацієнтів із ГХ II стадії та структурним ремоделюванням сонних артерій призначення розувастатину (Розарт, Аставіс) в дозі 10 мг на добу протягом 6 місяців дозволяє підтримувати цільовий рівень ЛПНГ (<2,5 ммоль/л) у 71,4% пацієнтів. 28,6% хворих для досягнення цільового рівня ЛПНГ потребують застосування розувастатину в дозі 15–20 мг на добу.
2. Побічні реакції, які призвели до відміни розувастатину (Розарт, Аставіс), було зареєстровано у 2 (5,4%) пацієнтів на 2-му і 4-му місяці лікування в дозах 10 і 15 мг на добу: в першому випадку – розлади з боку шлунково-кишкового тракту, в другому – розвиток м'язової слабкості та скутості (випадок не верифікований біохімічно як міопатія!). В жодному випадку не було зареєстровано зростання рівня АлАТ в 3 рази від ВМН та негативний вплив на функцію нирок.
3. Позитивний антиліпідний ефект розувастатину (Розарт, Аставіс) протягом 6 місяців лікування характеризувався зниженням ІА на 77,8% ($p < 0,0001$), рівня ЛПНГ – на 59,1% ($p < 0,0001$), ЗХЛ – на 35,1% ($p < 0,0001$), ТГ – на 9,1% ($p = 0,017$) і збільшенням рівня ЛПВГ на 14,6% ($p = 0,008$). Крім того, використання препарату зумовлювало зменшення рівня сечової кислоти на 12,0% ($p = 0,01$) і рівня С-реактивного білка – на 37,0% ($p < 0,0001$).
4. Результати дослідження демонструють неоднозначний вплив розувастатину (Розарт, Аставіс) в дозі 10–20 мг на динаміку структурних змін сонних артерій протягом 6-місячного лікування, що в цілому характеризувалося тенденцією до зменшення величини ТІМ на 2,8% ($p = 0,28$), відсутністю достовірного зменшення кількості випадків із реєстрацією атеросклеротичних бляшок, їх середньої кількості та регресу їх величини ($p > 0,8$).

Список використаної літератури

1. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Моріон, 2011. – 408 с.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
4. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. for the ASCOT investigators. 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 randomized controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.
5. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
6. Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 343–352.
7. LaRosa J.C. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 240–242.
8. Schwartz G.G., Bolognese M.A., Tremblay B.P. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 12. – P. 148–154.
9. Карпов Ю.А. Липидоснижающая терапия как важный компонент в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *PMЖ*. – 2011. – Т. 19, №7. – С. 450–456.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
11. Ridker P.M., Fonseca F.A., Genest J. et al. JUPITER Trial Study Group Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1659–1664.
12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. 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 (2). – P. 2195–2207.
13. Чазова И.Е., Кухарчук В.В., Ратова Л.Г., Каминная В.И. Возможности гиполипидемической терапии больных артериальной гипертензией (по результатам программы «РОЗА» – РОЗувастатин у пациентов с Артериальной гипертензией) // *Системные гипертензии*. – 2006. – №2. – С. 23–26.
14. Kriharides L. Reducing low-density lipoprotein cholesterol – treating to target and meeting new European goals // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 6 (Suppl. A). – P. A12–18.
15. Bittorff M.B. Statin safety and drug interactions: clinical implications // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 27–31.
16. Jacobson T.A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 44–51.
17. Berne C., Siewert-Delle A., URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 4–7.
18. Shepherd J., Hunninghake D.B., Stein E.A. et al. Safety of rosuvastatin // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 882–888.
19. Schuster H., Barter P., Stender S. et al. Reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy I study group effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I) study // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 705–713.
20. Thompson G.R. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 74. – P. 343–347.
21. Thompson G.R., Holyer J., Waters D.D. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 386–388.
22. 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. – P. 584. e1–e8.
23. Crouse J.R. III, Raichlen J.S., Riley W.A. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 1344–1353.