

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини», Київ/

## Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: наскільки вагоме місце займає розувастатин?

### Резюме

#### Эффективная и результативная сердечно-сосудистая профилактика: сколь значимо в ней место розувастатина?

О.Н. Барна

Вопросы профилактики во всем мире являются основной эффективной стратегией увеличения длительности жизни. Регулирование факторов риска может снизить клинические проявления и уровень преждевременной смертности у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Коррекция дислипидемии является одним из направлений такой профилактики. В статье приводятся данные многочисленных клинических исследований относительно применения различных статинов при сердечно-сосудистой и сочетанной с ней патологии, проводится сравнение их эффективности и безопасности. На основании результатов клинических исследований делается вывод о том, что розувастатин – эффективный и безопасный статин, подходящий для второй линии терапии большинству пациентов, которым показано проведение первичной или вторичной профилактики. Для категории пациентов очень высокого риска, при необходимости значительного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, розувастатин следует потенциально рассматривать как препарат первой линии терапии.

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

### Summary

#### Efficient and Effective Cardiovascular Prevention: How Significant is the Role of Rosuvastatin in it?

O.M. Barna

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 author cites numerous clinical studies on various statins in cardiovascular and comorbid pathology, and comparison of their efficacy and safety. The evidence data based on the results of clinical studies show that rosuvastatin is safe and effective statin, appropriate as second-line therapy for the most patients in need for primary or secondary prevention. For the group of patients at very high risk, when significant reduction in LDL cholesterol levels is needed, rosuvastatin should be potentially considered as the first-line therapy.

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

Добре відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідності і передчасної смерті в усьому світі. Особливої актуальності ці питання набувають не лише у зв'язку з тим, що протягом останніх років в Україні відзначається негативний демографічний приріст, але й тому, що за даними ЦРУ (США), які були опубліковані у широких засобах масової інформації, Україна вийшла на сумний «срібний» щабель (2-ге місце) у статистиці світової смертності. Поперед нас – Південно-Африканська Республіка, за нами – «бронза» у Лесото (по правді кажучи, до початку роботи над цією серією публікацій мені не дуже добре була відома ця країна). За народжуваністю наша країна також відзначилася – 227-ме місце серед 234 країн, які увійшли до аналізу.

Тому питання профілактики, які в усьому цивілізованому світі стали основною ефективною стратегією подовження тривалості життя, набувають особливої актуальності для нашої країни, хоча

й залишаються досить непоміченими більшістю причетних – державою, громадськими структурами, засобами масової інформації, лікарями та пацієнтами. Проте ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини» продовжує боротися за прихильність мас до цієї стратегії. Найдивніше те, що найвищий комплайнс до цього виявляє зовсім не лікарська аудиторія, найактивнішим діалог на теми профілактики і здорового способу життя у мене виходить з аудиторією журналістів.

Тож, якщо повернутися до питань серцево-судинної профілактики, а саме вона займає лівову частку всіх профілактичних підходів (зважаючи і на відсоток ССЗ у структурі загальної смертності, і на ефективність та вивченість контролю факторів серцево-судинного ризику), добре відомо, що в основі значимої серцево-судинної патології знаходиться атеросклероз, який розвивається протягом багатьох років і зазвичай набуває серйозної форми до того часу, як починають виявлятися симптоми (як правило, у середньому віці).



Довіра препаратам KRKA — це довіра європейським інноваціям та високій якості

1

# Роксера

розувастатин  
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



**Роксера 15 мг та 30 мг:**  
нові дози — нові можливості



**Роксера — єдиний розувастатин, що має 6 дозувань! <sup>1</sup>**

**Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа) чи змішана дисліпідемія (тип ІВ). Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Зменшення прогресування атеросклерозу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; заворочення печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межю норми; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія, при якому іонічний фактор для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі пошкодження з боку м'язів, спричиненого іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази чи фіbrates; алкольна залежність; атаксія; пошкодження судин; застосування фіbrates; як і при 70 років); супутній прийом циклоспору; вагітність та годування груддю; дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Тригліцериди Роксера можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку вставляють, заливаючи водою. Не слід розжувати або дробити таблетку. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 мг на 10 м перорально 1 раз на день. При виборі початкової дози слід врахувати рівень холестерину конкретного пацієнта та серцево-судинний ризик, а також можливі ризик виникнення побічних реакцій. Титування до доз 30 мг та 40 мг слід розглядати для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком з боку серцево-судинної системи, яким застосування препарату у меншій дозі не дало бажаного ефекту і які повинні перебувати під регулярним спостереженням. Здобовання серцево-судинних алієрацій. При високій рівні серцево-судинних заворочень слід призначати дозу 20 мг на добу. Дозування при порушенні функції нирок. Для пацієнтів з легкими порушеннями функції нирок зниження дозування не потрібно. Для пацієнтів з помірним порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Для пацієнтів з тяжким порушеннями функції нирок застосування препарату Роксера протипоказано. **Побічні реакції.** Зазначені порушення. Часто: астенія, з боку імунної системи. Рідко: реакції підвищеної чутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, з боку нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Часто: запор, абдомінальний біль, нудота. Рідко: панкреатит. З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто: висипання, свербіж та кропив'янка. З боку скелетної мускулатури. Часто: міалгія. Рідко: міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок та сечовивідної системи. Часто: протеїнурія. З боку печінки та жовчівних шляхів. Дуже рідко: жовтяниця, гепатит. Рідко: підвищення рівня трансаміназ. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, частота появи побічних реакцій залежить від дози. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин зніжує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Тератогенний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450. Цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** 30 та 60 таблеток по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг (бістери по 10 таблеток). **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Посилання:** 1. Система дослідження ринку Фармастандарт компанії Мірон, 07.2013.

# АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг та 40 мг аторвастатин



**Склад.** 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперхолестеринемія (Пірівана гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія; гомозиготна родина гіперхолестеринемія). Полімеридія серцево-судинних ускладнень. **Протипоказання.** Печурчутливість до будь-якого інгредієнта препарату; заворочення печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні невідомого генезу рівня трансаміназ у сироватці крові з 3 чи більше разів під час вагітності; годування груддю та якимсь репродуктивному акту, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Стартові і підтримуючі дози повинні підбиратися індивідуально, відповідно до вищого значення ХС ЛПНЩ, яким лікування та від чутливості пацієнта до препарату. **Побічні реакції.** Аторвастатин зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку травної системи: диспепсія, порушення сну. З боку імунної системи: алергічні реакції, ангіоневроз. **Метаболізм:** порушення гліцеридів, глюкози, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи: при молочних жовчях розлад статевої функції; запалення, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисестезія, ангілія, периферична нейропатія. З боку дихальної системи: інтерстиціальна хвороба легень, біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт, інфекції сечовивідного тракту. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: запаморочення зору, порушення зору. З боку серцево-судинної системи: інсульт. З боку органів слуху: дзвін у вушних, втрата слуху. З боку травного тракту: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювотка, біль у животі, відрижка, панкреатит. З боку алопатологічної системи: гепатит, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алергія, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса — Джонса, токсичний епідермальний некроліз, розрив сухожилля. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк сухожилля, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міоцит, рабдоміоліз, тендопатія. Зазначені порушення: нездухання, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомованість, проносія. **Лабораторні показники:** відхилення функціональних проб печінки. Підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі, підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин зніжує утворення ЛПНЩ, сприяючи вираженню і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі статинними змінює якість частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин зніжує концентрації ХС, ЛПНЩ (41-61%), аполипопротеїну В (34-50%) та ІІ (14-31%), сприяючи парабельному підвищенню ХС ЛПВЩ та аполипопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка:** Таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг №30 та №90 (10 таблеток у бістері). **Категорія відпуску:** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ «KRKA УКРАЇНА» 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67, веб-сайт: www.krka.ua en, post@ukraine.krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності в усьому світі та однією з найсерйозніших проблем людства. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ІХС «відповідає» за 12,8% всіх випадків смерті, в той час як інсульт та інші цереброваскулярні хвороби – за наступні 10,8%. В Англії дані медико-санітарних обстежень демонструють, що в той час як показники смертності можуть знизитися – поширеність серцево-судинних захворювань продовжує зростати.

Регулювання факторів ризику може знизити клінічні прояви та передчасну смертність у осіб із встановленим ССЗ, а також у тих, хто схильний до значного ризику розвитку ССЗ через вплив одного чи більше факторів ризику.

18–20 квітня 2013 року в Римі відбувся черговий Конгрес з серцево-судинної профілактики – EuroPrevent 2013, найвагоміший щорічний форум, на якому розглядаються питання профілактичної медицини.

Під час триденної зустрічі, що відбувалася у Palazzo dei Congressi, експерти з різних напрямів медичної науки в галузі профілактики обговорювали стратегії формування і впровадження універсального підходу для кращого розуміння і здійснення профілактики ССЗ.

Захід став головною подією року в профілактичній кардіології, тож у ньому взяли участь провідні фахівці-кардіологи не лише з Європи, але й з усього світу. Наукова програма містила багато нових звітів з тематики профілактики, яка традиційно викликає значний суспільний резонанс. Один із напрямів, що активно обговорювався, – корекція дисліпідемій як стратегія профілактичної кардіології, її місце у первинній та вторинній профілактиці.

За результатами епідеміологічних досліджень існує сильна кореляція між концентрацією холестерину і частотою ССЗ. Пов'язана з цим захворюваність та смертність прямо пропорційні концентрації холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) і обернено пропорційні рівню холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) [1, 2].

То ж хочу зупинитися на цьому напрямі детальніше, особливо зважаючи на те, що відсоток призначення статинів – основної групи препаратів, що показала ефективність у профілактиці ССЗ, в Україні поки що дуже низький (на думку експертів, лише 2% пацієнтів серед тих, кому вона необхідна, отримують ефективну терапію статинами). Як приклад хочу взяти до аналізу розувастан – один із найновіших та найефективніших статинів.

Статини є структурними інгібіторами гідроксиметилглутарилкофермент А-редуктази (ГМГ-КоА), ефективні у зниженні концентрації загального холестерину (ЗХС) та ХС ЛПНГ [3]. У низці масштабних рандомізованих контрольованих досліджень було однозначно продемонстровано, що зниження рівня ХС ЛПНГ, особливо шляхом застосування статинів, знижує ризик серцево-судинної смертності та частоту серцево-судинних подій [4]. Було виявлено, що інгібітори ГМГ-КоА запобігають серцево-судинним подіям на першому етапі та подальшим серцево-судинним подіям у пацієнтів з ІХС, незалежно від початкового рівня холестерину [5, 6]. На додаток до однозначної користі від зниження концентрації холестерину, статини поліпшують ендотеліальну функцію, підвищують стабільність атеросклеротичних бляшок, інгібують запальну і тромбогенну відповідь в артеріальній стінці [7].

Подальші масштабні постмаркетингові спостереження показали, що довгострокова терапія статинами, як правило, добре переноситься [8].

Дані англо-скандинавського дослідження захворювання серця ASCOT (таблиця) і дослідження ALLHAT продемонстрували користь застосування статинів у групі первинної профілактики серцево-судинних подій [9, 10]. 4S було першим дослідженням, яке надало переконливі докази того, що статини покращують прогноз пацієнтів з ІХС. Терапію симвастатином було визначено найбільш універсальною терапією зниження концентрації ХС ЛПНГ для лікування пацієнтів з ІХС у північній Європі [11].

Згодом результати інших досліджень, у тому числі дослідження ТНТ, показали, що інтенсивна терапія, спрямована на зниження рівня ліпідів (аторвастатин у дозі 80 мг) значно знижує ризик рецидиву серцево-судинних подій порівняно зі стандартною ліпідознижуючою терапією (аторвастатин у дозі 10 мг) для пацієнтів зі стабільною ІХС [12]. Інші клінічні випробування з використанням різних статинів підтвердили такий самий позитивний ефект зниження серцево-судинного ризику у окремих категоріях хворих, таких як пацієнти з цукровим діабетом, серцевою недостатністю і нирковою недостатністю. Доведено, що раннє виявлення і лікування статинами знижує захворюваність та смертність у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією [13].

Зниження ризику серцево-судинних подій в результаті терапії статинами пропорційне зниженню рівня ХС ЛПНГ. Зниження концентрації ХС ЛПНГ на 1,0 ммоль/л зумовлює зниження ризику серйозних коронарних подій і необхідності проведення операції ревазуляризації на 20% [14]. Більш суттєве зниження рівня ХС ЛПНГ пов'язано з більшим скороченням частоти серцево-судинних подій; таким чином, потужніші статини зумовлюють сильніше зниження серцево-судинного ризику. Прагнення до більш жорстких цільових показників зниження ХС ЛПНГ у профілактиці серцево-судинних ризиків зосередило увагу медичного товариства на терапії статинами [12].

Різні статини здійснюють різний вплив на зниження концентрації ХС ЛПНГ: так, розувастан сприяє найбільшому зниженню, а флувастан – найменшому [15]. Статини розрізняються за ліпофільністю та метаболізмом. Ці фактори впливають на проникнення у позапечінкові тканини і взаємодію з лікарськими препаратами з потенційними наслідками для безпеки. Розувастан, що є представником нового покоління інгібіторів ГМГ-КоА має певні унікальні фармакологічні та фармакокінетичні властивості [16], зокрема низьке проникнення у позапечінкові тканини, низький потенціал для взаємодії з інгібіторами СYP3A4 і значну потужність зниження рівня ХС ЛПНГ. Тому розувастан, можна вважати, має деякі переваги перед іншими статинами. Його потенційна ефективність у пацієнтів окремих категорій щодо первинної та вторинної профілактики ССЗ, включаючи групу серцевої недостатності, ниркової недостатності, цукрового діабету, групу людей похилого віку, а також у поєднанні з іншими гіполіпідемічними препаратами – є предметом обговорення у поточних клінічних дослідженнях.

Існує ряд клінічних досліджень, які займалися оцінкою ефективності розувастану порівняно з плацебо та іншими статинами в різних клінічних умовах.

**Таблиця.** Проведені дослідження з профілактики серцево-судинних захворювань

Абревіатура	Повна розшифровка скорочень	
	англ.	укр.
AFCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study	Профілактика коронарного атеросклерозу у службовців військово-повітряних сил і у жителів Техасу
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	Антигіпертензивне і ліпідознижуваче лікування для попередження інфаркту
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	Англо-скандинавське дослідження захворювань серця
ANDROMEDA	A raNdomized, Double-blind, double-dummy, multicentre, phase IIIb, parallel-group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin (10 mg and 20 mg) and Orvastatin (10 mg and 20 mg) in patiEnts with type 2 DiAbetes mellitus	IIIb фаза рандомізованого подвійного сліпого контрольованого за допомогою подвійного плацебо багатоцентрового дослідження з паралельними групами, в рамках якого порівнювали ефективність та безпеку розувастатину (10 мг і 20 мг) і аторвастатину (10 мг і 20 мг) у хворих на цукровий діабет 2-го типу
ASTEROID	A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden	Оцінка ефективності терапії розувастатином та впливу на кількісні параметри атерому коронарної артерії, отримані за допомогою ВСУЗД
A to Z	Aggrastat to Zocor	Порівняльний аналіз впливу ранньої інтенсивної та відстроченої терапії симвастатином у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Фаза Z в дослідженні A to Z
AURORA	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events	Оцінка ефективності терапії розувастатином для пацієнтів на гемодіалізі: аналіз виживаності та серцево-судинних подій
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	Ефективність аторвастатину при цукровому діабеті
CENTAURUS	Comparison of the Effects Noted in The ApoB/ApoA-I ratio Using Rosuvastatin or Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome	Порівняльний аналіз впливу розувастатину та аторвастатину на співвідношення ApoB/ApoA-I у пацієнтів із гострим коронарним синдромом
CORALL	Cholesterol Lowering Effects of Rosuvastatin compared with Atorvastatin in patients with type 2 Diabetes	Порівняльний аналіз впливу розувастатину та аторвастатину на рівень холестерину у хворих на цукровий діабет 2-го типу
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure	Міжнародне контрольоване дослідження розувастатину та інфаркту міокарда
COSMOS	Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects	Вплив розувастатину на об'єм бляшки за допомогою ВСУЗД у японських хворих з ішемічною хворобою серця
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaborator	Співробітництво дослідників гіпохолестеринемічної терапії
4D	Deutsche Dialyse Diabetes Study	Німецьке дослідження пацієнтів із цукровим діабетом на гемодіалізі
GEOSTAT	Genetic Effects On STATins	Генетичний ефекти статинів
GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca	Вивчення профілактики інфаркту міокарда та серцевої недостатності в італійській популяції
IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering	Поетапне зниження кінцевих точок шляхом проведення агресивної ліпідознижувачої терапії
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	Обґрунтування застосування статинів для первинної профілактики: інтервенційне дослідження оцінки розувастатину
LIPID	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease	Довготривала терапія правастатином при ішемічній хворобі серця
MEGA	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese	Зниження рівня холестерину в групі первинної профілактики за участі дорослих японських пацієнтів
METEOR	Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin	Оцінка ефективності розувастатину шляхом моніторингу товщини комплексу інтима-медіа

## Розувастатин у первинній профілактиці

Результати клінічних досліджень показали переваги застосування статинів у первинній профілактиці. Вважається, що препарати цієї групи ефективні, головним чином, у зниженні концентрації ХС ЛПНГ, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і підвищенні рівня ХС ЛПВГ, хоча зафіксовано також інші ефекти.

У мета-аналізі СТТ було встановлено, що зниження концентрації ХС ЛПНГ на 1 ммоль/л зумовлює зниження серцево-судинного ризику на 20% [14]. Ефективність терапії статинами в популяції низького ризику була продемонстрована у дослідженні MEGA, де зниження рівня холестерину в результаті застосування правастатину в дозі 10 мг зумовило зменшення серцево-судинного ризику на 33% [35]. У дослідженні JUPITER було також відзначено важливу кореляцію ССЗ зі статинами у первинній профілактиці. Учасники мали показники за Фремінгемською шкалою ризику в середньому на рівні 11,6% на початку дослідження і в іншому випадку не отримали б право участі у гіполіпідемічній терапії.

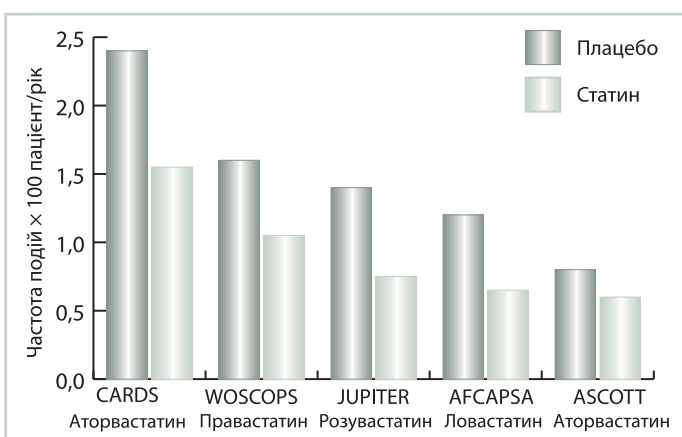
Це були фактично здорові люди з нормальним рівнем ХС ЛПНГ (3,4 ммоль/л) і підвищеним рівнем СРБ (0,2 мг/л). Порогові значення високочутливого (вчСРБ) на рівні 2 мг/л є приблизним середнім значенням показників СРБ після 30 днів терапії статинами. Ця цифра виникла із досліджень щодо вторинної профілактики, зокрема з результатів досліджень PROVE-IT-TIMI-22 та A to Z, в яких було продемонстровано, що досягнення такого рівня вчСРБ було пов'язано з поліпшенням стану при ССЗ [36].

JUPITER – це рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження, проведене в 1315 центрах у 26 країнах світу. 17 802 учасники отримували або 20 мг розувастатину, або відповідну дозу плацебо; кожні 6 місяців проводився контроль. За перший рік у групі розувастатину середній показник ХС ЛПНГ був на 50% нижче, середній показник СРБ – на 37% нижче і середній показник рівня тригліцеридів (ТГ) – на 17% нижче (p<0,001 для всіх трьох порівнянь), причому ця тенденція

Таблиця (продовження). Проведені дослідження з профілактики серцево-судинних захворювань

Абревіатура	Повна розшифровка скорочень	
	англ.	укр.
MIRACL	Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering	Ефективність агресивної терапії, спрямованої на зниження рівня холестерину для зменшення ішемії міокарда
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III	Національна освітня програма з холестерину: III панель лікування дорослих
ORION	Outcome of Rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic Resonance Imaging Observation	Оцінка ефективності дії розувастатину на кількісні параметри атерому коронарної артерії, отримані за допомогою магнітно-резонансної томографії
PLUTO	Paediatric Lipid Reduction Trial of Rosuvastatin	Дослідження ефективності ліпідознижучої терапії з розувастатином для дітей
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy	Порівняльний аналіз правастатину і аторвастатину та лікування інфекції
PROVE-IT-TIMI-22	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction-22	Порівняльний аналіз правастатину і аторвастатину та лікування інфекції – тромболізис при інфаркті міокарда-22
PULSAR	Prospective Study to Evaluate Low Doses of Atorvastatin and Rosuvastatin	Проспективне порівняльне дослідження низьких доз аторвастатину і розувастатину
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	Скандинавське дослідження виживаності із застосуванням симвастатину
SATURN	Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin	Кількісні параметри атерому коронарної артерії, отримані за допомогою ВСУЗД: порівняльний аналіз ефективності аторвастатину і розувастатину
SHARP	Study of Heart and Renal Protection	Дослідження кардіо- та нефропротекції
SPACEROCKET	Secondary Prevention of Acute Coronary Events – Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial	Роль зниження рівня холестерину для досягнення цільових показників – вторинна профілактика
STELLAR	Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses	Порівняльний аналіз гіполіпемічної ефективності різних статинів
TNT	Treating to New Targets	Лікуємо до нових цільових показників
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study	Британське проспективне дослідження цукрового діабету
URANUS	Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus	Порівняльний аналіз ефективності розувастатину та аторвастатину у хворих на цукровий діабет 2-го типу
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study	Шотландське дослідження профілактики коронарних подій

Примітка: ВСУЗД – внутрішньосудинне ультразвукове дослідження.



Рисунк. Частота подій у первинній профілактиці пацієнтів з ішемічною хворобою серця

збереглася до завершення дослідження. Спостережуване підвищення рівня ХС ЛПВГ було нестійким. Результати показали, що розувастатин зумовив значне скорочення ризику серйозних серцево-судинних подій (ОР 0,56; 95% ДІ 0,46–0,69;  $p < 0,00001$ ), що було первинною кінцевою точкою. Також значне зниження було відмічено при оцінці кожного з елементів кінцевої точки окремо. Зокрема, на 54% знизилася частота інфаркту міокарда, на 48% – інсульту, на 47% – частота артеріальної реваскуляризації, нестабільної стенокардії та смерті від серцево-судинних причин. На це важливо звернути увагу, оскільки до 50% всіх інфарктів міокарда та інсультів відбувається саме у хворих з рівнем ХС ЛПНГ вищим за норму [37]. Користь була аналогічною для чоловіків і жінок та спостерігалася у всіх категоріях, включаючи вік, етнічну приналежність, регіон і показники серцево-судинного ризику.

Раніше дані щодо ефективності застосування статинів у жінок, пацієнтів негроїдної раси та латиноамериканського походження були обмеженими.

В серії аналізів підгруп було досліджено ліпідний профіль і вЧСРБ, особливо щодо серцево-судинного ризику. Так, серед учасників, які досягли низької концентрації СРБ, на додаток до низьких значень ліпідних параметрів спостерігався кращий результат. Коли дані відносно рівня вЧСРБ були включені до аналізу в групі первинної профілактики, користь від застосування розувастатину була більшою порівняно із застосуванням інших статинів [40].

Ці результати вигідно відрізняються від інших даних щодо застосування різних статинів у первинній профілактиці.

У дослідженні WOSCOPS було продемонстровано, що в результаті терапії правастатином у дозі 40 мг у чоловіків з помірною гіперхолестеринемією спостерігалася зниження ризику інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності на 31 та 41% відповідно. Результати дослідження AFCAPS показали, що терапія ловастатином у дозі 20–40 мг на добу сприяє зниженню ризику перших серйозних коронарних подій на 37% у чоловіків і жінок з середніми показниками ХС ЛПНГ та показниками ХС ЛПВГ нижче середнього порівняно з групою плацебо [42]. Згідно з результатами дослідження ASCOT при застосовуванні аторвастатину в дозі 10 мг частота інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смертності знизилася на 36% порівняно з групою плацебо [9]. На рисунку показано зниження частоти подій ІХС у первинній профілактиці.

## Розувастатин у вторинній профілактиці

Сприятливий вплив терапії статинами у хворих з ІХС добре відомий. Результати дослідження 4Sstudy показали, що симвастатин у дозі 20–40 мг на добу суттєво знижує частоту серйозних коронарних подій, коронарної та загальної смертності у пацієнтів після інфаркту міокарда або з ІХС [43]. Згідно з результатами дослідження LIPID терапія правастатином у дозі 40 мг зменшила частоту серцево-судинних подій та показник смертності у пацієнтів з попереднім інфарктом міокарда або нестабільною стенокардією з різним вихідним ліпідним профілем [44]. Інші дослідження також продемонстрували переваги лікування після перенесеного інфаркту міокарда.

### Стабільна ішемічна хвороба серця. Затримка прогресування і регресія атеросклерозу

У дослідженні TNT порівнювалися аторвастатин у дозі 80 мг з аторвастатином у дозі 10 мг, розглядали, чи пов'язана інтенсивна терапія з метою досягнення показників ХС ЛПНГ на рівні 1,81 ммоль/л з кращими результатами. Середній показник ХС ЛПНГ 2 ммоль/л було досягнуто при інтенсивній терапії.

Зниження відносного ризику на 22% було досягнуто у первинній кінцевій точці, тобто виникнення першої серцево-судинної події [44]. У дослідженні IDEAL порівнювали ефект від застосування дози 80 мг аторвастатину і симвастатину у дозі 20 мг серед пацієнтів з ССЗ. Спостерігалось значне зменшення частоти нефатального гострого інфаркту міокарда та інших вторинних кінцевих точок, без різниці у показниках серцево-судинної та загальної смертності. Статистична значущість не була продемонстрована для задалегідь визначених первинних клінічних прогнозів, зокрема часу виникнення першої коронарної події [45]. Оскільки не було жодних клінічних даних прогнозу для вторинної профілактики з використанням розувастатину, у низці досліджень було порівняно їх вплив на сурогатні маркери і досягнення цілей лікування. Результати дослідження STELLAR показали, що в різних дозах розувастатин може знизити концентрацію загального ХС краще, ніж інші статини, а рівень ТГ – краще, ніж симвастатин і правастатин.

Крім того, більше пацієнтів досягли цільових показників ХС ЛПНГ за критеріями NCEP ATP III, використовуючи розувастатин, порівняно з аторвастатином [46, 47]. Згідно з результатами дослідження PULSAR розувастатин (10 мг) більш ефективно вплинув на зниження рівня ХС ЛПНГ порівняно з аторвастатином (20 мг) у пацієнтів з гіперхолестеринемією та оклюзивним ураженням судин; також при застосуванні розувастатину спостерігалось поліпшення інших параметрів ліпідного спектра, що дозволяє досягнути цілей лікування [47]. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що зменшення обсягу бляшок пов'язано з клінічним прогнозом. У дослідженні ASTEROID аналізували вплив високих доз розувастатину на регресію атеросклерозу. Інші дослідження, у тому числі ORION та METEOR, продемонстрували, що з розувастатином у дозі 40 мг досягається 49% зменшення концентрації ХС ЛПНГ і уповільнення прогресування атеросклерозу, що було виявлено за допомогою моніторингу товщини комплексу інтима-

медія (КІМ), але регресу КІМ досягнуто не було. Відсутність регресії бляшок можна пояснити тим, що в цьому дослідженні брали участь пацієнти групи низького ризику з мінімальним субклінічним каротидним атеросклерозом. Результати дослідження COSMOS показали, що при застосуванні розувастатину було досягнуто значне зниження обсягу бляшок в умовах повної безпеки у стабільних японських пацієнтів з ІХС [51, 52]. У нещодавно завершеному дослідженні SATURN було порівняно вплив максимальних доз розувастатину та аторвастатину на кількісні параметри атероми. За його результатами обидва препарати сприяли однаковому відсотку зменшення атероми в об'ємі [53].

### Гострий коронарний синдром

Згідно з рекомендаціями NCEP ATP III інтенсивну терапію статинами слід застосовувати у пацієнтів, госпіталізованих з гострим коронарним синдромом (ГКС) [47]. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) та Американської колегії кардіологів (ACC) оптимальним цільовим показником рівня ХС ЛПНГ для пацієнтів з дуже високим ризиком (наявність ІХС, цукрового діабету 1-го типу, ураження органа-мішені, помірної або тяжкої хронічної хвороби нирок [ХХН] або з показником за шкалою SCORE – 10%) є 1,8 ммоль/л [48].

У кількох дослідженнях отримано дані щодо можливості додаткового зниження рівня ХС ЛПНГ, що досягається за рахунок інтенсивної терапії статинами.

За результатами дослідження PROVE-IT інтенсивне лікування аторвастатином в дозі 80 мг зумовило більше зниження показників смертності та серйозних серцево-судинних подій після ГКС, ніж правастатином у дозі 40 мг [54]. Отримані результати дослідження MIRACL показали, що раннє інтенсивне лікування з використанням аторвастатину в дозі 80 мг після ГКС зумовило зниження смертності, частоти гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії і зупинки серця на 16% порівняно з групою плацебо [55]. Результати мета-аналізів досліджень інтенсивної терапії з використанням статинів також показали, що агресивне лікування дає кращі результати порівняно з терапією більш низької інтенсивності в профілактиці інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів із встановленою ІХС незалежно від вихідних параметрів ХС ЛПНГ.

За результатами дослідження CENTAURUS розувастатин у дозі 20 мг сприяв таким самим змінам у співвідношенні АроВ/АроА-1 через 3 місяці, що і аторвастатин у дозі 80 мг. Попередні дослідження виявили, що співвідношення АроВ/АроА-1 є важливим предиктором інфаркту міокарда. У цьому ж дослідженні розувастатин у дозі 20 мг сприяв такому самому зниженню рівня ХС ЛПНГ, що і аторвастатин у дозі 80 мг. Це свідчить про те, що розувастатин у дозі 20 мг виявляє таку ж ефективність, як і аторвастатин у дозі 80 мг при інтенсивній терапії статинами [56].

В дослідженні SPACEROCKET значна частка пацієнтів, що отримували розувастатин у дозі 10 мг, досягли оптимального рівня ХС ЛПНГ – <1,81 ммоль/л, рекомендованого ESC, ACC та Американською асоціацією серця (АНА), порівняно з групою симвастатину у дозі 40 мг. Ключовим висновком даного дослідження було те, що в обох групах більшості пацієнтів не вдалося досягти цільових показників, що говорить про необхідність інтенсивної терапії статинами для досягнення цієї мети. Покращений гіполіпідемічний

ефект розувастатину робить його застосування оптимальним варіантом для інтенсивного зниження рівня ліпідів [57].

### Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ІХС. У Великобританії у дослідженні UKPDS підвищення рівня ХС ЛПНГ на кожні 1 ммоль/л було пов'язане зі збільшенням відносного ризику розвитку ІХС на 57%. Крім того, рівень ХС ЛПНГ у хворих на ЦД є предиктором ризику інсульту [64]. Згідно з результатами дослідження CARDS аторвастатин у дозі 10 мг зумовлює зниження частоти ССЗ та інсультів у хворих на ЦД без високого рівня ХС ЛПВГ і без попередньої історії ССЗ [65]. Це показало необхідність застосування статинів для первинної профілактики хворих з ЦД. Аналіз підгруп дослідження 4S показав переваги застосування симвастатину щодо зменшення частоти серйозних коронарних подій і необхідності проведення операції ревазуляризації у пацієнтів з ІХС, хворих на ЦД. Однак зниження загальної та серцево-судинної смертності було несуттєвим через невеликий обсяг вибірки [66].

У IIIb фазі рандомізованого подвійного сліпого контрольованого (за допомогою подвійного плацебо) багатоцентрового дослідження з паралельними групами ANDROMEDA порівнювали ефективність та безпеку прийому розувастатину (10 мг і 20 мг) і аторвастатину (10 мг і 20 мг) у хворих на ЦД 2-го типу. Згідно з отриманими результатами при використанні розувастатину показники ХС ЛПНГ, АроВ і загального ХС були нижчими порівняно із застосуванням відповідних доз аторвастатину. Більша кількість пацієнтів досягла цільових показників ХС ЛПНГ, рекомендованих ESC, при застосуванні розувастатину порівняно з аторвастатином [67].

За результатами дослідження CORALL розувастатин сприяє більш суттєвому зниженню співвідношення АроВ/АроА-1, концентрації ХС ЛПНГ і загального ХС у пацієнтів, хворих на ЦД з помірною дисліпідемією [68]. Також кращий ефект розувастатину порівняно з аторвастатином щодо зниження рівня ХС ЛПНГ було продемонстровано у дослідженні URANUS [69].

### Сімейна гіперхолестеринемія

В багатьох рекомендаціях із сімейної гіперхолестеринемії (СГ) говориться про необхідність 50% зниження рівня ХС ЛПНГ при сімейній формі гомозиготної гіперхолестеринемії. Дослідження, які порівнюють різні гіполіпідемічні схеми лікування, показують, що тільки з високоефективною терапією розувастатином у дозі 40 мг або аторвастатином у дозі 80 мг можна досягти цієї мети (у якості монотерапії) [70]. У всіх інших випадках часто потребується комбінована терапія із приєднанням езетимібу, секвестрантів жовчних кислот, фібратів, нікотинової кислоти або риб'ячого жиру [71].

Донині немає жодних результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з даними щодо застосування цих комбінацій при СГ. Оскільки прийнято вважати, що ЛПНГ-аферез і плазмаферез є підходящим лікуванням при сімейній формі гомозиготної гіперхолестеринемії, немає жодних РКД, в рамках якого б порівнювали ЛПНГ-аферез і тільки медикаментозне лікування. На сьогодні доцільність проведення ЛПНГ-аферезу при сімейній формі гомозиготної гіперхолестеринемії не визначено, і перевага надається саме медикаментозній терапії.

### Серцева недостатність

В рамках дослідження CORONA було розглянуто вплив розувастатину в дозі 10 мг у пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю (СН) II–IV ФК за NYHA. У цьому дослідженні не було встановлено жодного зниження показників серцево-судинної смертності, незважаючи на зниження рівня ХС ЛПНГ, ТГ, ХС ЛПВГ та СРБ.

Проте застосування розувастатину сприяло зниженню частоти госпіталізації з серцево-судинних причин [72]. Аналогічна тенденція спостерігалася у дослідженні GISSI-HF, в рамках якого тільки 40% пацієнтів мали ішемічну СН. За результатами цього дослідження розувастатин у дозі 10 мг не мав жодного впливу на первинні та вторинні кінцеві точки порівняно з групою плацебо [73].

Результати обох досліджень показали, що розувастатин не надає додаткової переваги щодо зниження серцево-судинної смертності у пацієнтів з ішемічною та неішемічною СН.

### Інсульт

У дослідженні JUPITER при застосуванні розувастатину спостерігалася зниження частоти ішемічного інсульту на 51%, хоча при нестабільних порушеннях мозкового кровообігу або геморагічному інсульту позитивного ефекту виявлено не було. Ці переваги були відзначені у пацієнтів всіх категорій, у тому числі жінок, хворих, що не курять, та інших пацієнтів групи низького ризику. При зниженні рівня ХС ЛПНГ на кожні 1 ммоль/л спостерігалася зниження відносного ризику інсульту на 39%. Сприятливий вплив був найбільш помітний для тих, хто досягнув показників ХС ЛПНГ 1,8 ммоль/л та СРБ 2 мг/л [40]. Розувастатин не тільки знижує ризик інсульту (про що говориться в результатах дослідження JUPITER), але й уповільнює швидкість прогресування каротидного атеросклерозу (за результатами досліджень ORION та METEOR) [51].

Щодо вивчення впливу розувастатину у вторинній профілактиці інсульту за участі пацієнтів, які пережили попередній інсульт, жодного дослідження не проводилося.

Дослідження SPARCL показало, що інтенсивна терапія статинами, зокрема аторвастатином у дозі 80 мг на добу, зумовлює значне зниження частоти рецидиву інсульту [76]. Вторинний аналіз результатів дослідження SPARCL показав, що ефект був кращий у пацієнтів зі встановленим стенозом сонної артерії на початку дослідження. Інтенсивна терапія з розувастатином може мати подібні переваги.

### Лікування розувастатином окремих категорій пацієнтів Жінки

Попередні дослідження первинної профілактики надали недостатньо даних щодо зниження коронарних подій у жінок. У дослідженні JUPITER зниження відносного ризику щодо первинної кінцевої точки та загальної смертності було однаковим у чоловіків та жінок. Хоча жінки отримують більше переваг щодо ревазуляризації/нестабільної стенокардії, але щодо інфаркту міокар-

да, інсульту або смерті від серцево-судинних причин жодних істотних плюсів виявлено не було [58].

### Люди похилого віку

Дані РКД щодо ефективності статинів при застосуванні у людей похилого віку обмежені. Під час реєстрації у дослідженні JUPITER 5695 учасників були віком 70 років, на них відводилося 49% первинних кінцевих точок. Аналіз цієї групи показав абсолютне зниження ризику первинної кінцевої точки на 48% більше, ніж це спостерігалося серед людей молодшого віку. Жодних серйозних проблем безпеки для цієї популяції порівняно з молодшими учасниками дослідження зафіксовано не було [59].

### Діти

В рамках досліджень дітей із сімейною формою гомозиготної гіперхолестеринемії було проаналізовано безпеку та ефективність статинів, у тому числі їхній вплив на товщину інтими і потік-опосередковане розширення [74]. У рамках дослідження PLUTO було розглянуто ефективність і безпеку зростаючих доз розува-статину для досягнення цільових показників ХС ЛПНГ 110 мг/дл (2,87 ммоль/л). Розува-статин у дозах 5, 10 і 20 мг на добу знижував концентрацію ХС ЛПНГ на 38, 45 і 50% відповідно, при цьому 40% всіх учасників досягли цільових показників. Менш жорстких цільових показників ХС ЛПНГ – 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) – досягли 68% учасників. Ці результати є набагато кращими за результати дорослого населення з сімейною формою гомозиготної гіперхолестеринемії, у яких тільки 22% і 37% досягли вищезазначених цільових показників при використанні розува-статину в дозі 20 мг і 40 мг відповідно. Вплив на інші параметри ліпідного профілю та безпеку узгоджуються з іншими даними досліджень статинів у дорослих і дітей [75].

### Безпека

У сукупності даних фази II/II контрольованих досліджень щодо безпеки препаратів частота небажаних явищ під час проведення терапії розува-статином була порівняною з іншими статинами. Подальший мета-аналіз клінічних досліджень і післямаркетинговий досвід незмінно показують, що розува-статин має помірний профіль безпеки порівняно з іншими доступними статинами при застосуванні в дозі від 10 мг до 40 мг на добу [8].

За результатами дослідження JUPITER ураження печінки, міопатія і рак не виникають при використанні розува-статину частіше, ніж у групі плацебо, незважаючи на те, що значення рівня ХС ЛПНГ 55 мг/дл (1,4 ммоль/л) було досягнуто у половини учасників групи розува-статину [40]. В дослідженні AURORA повідомили про високу захворюваність і серйозні побічні ефекти у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, що узгоджується з даними попередніх досліджень [61].

Нещодавно було оприлюднено результати великого проспективного дослідження когорти первинної профілактики пацієнтів з 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 не було зафіксовано жодного клінічно значущого зв'язку між будь-якими статинами

і хворобою Паркінсона, ревматоїдним артритом, венозною тромбоемболією, слабоумством, остеопорозом, раком шлунка, раком легенів, меланою, раком нирок, раком молочної залози і раком простати. Дослідження також показало, що за винятком флува-статину, всі статини були пов'язані з дозозалежним збільшенням ризику міопатії. Прямий порівняльний тест між окремими статинами не виявив значущої різниці для чоловіків ( $p=0,57$ ) або жінок ( $p=0,61$ ). Всі статини були пов'язані з дозозалежним збільшенням ризику дисфункції печінки.

Найвищі показники ризику спостерігалися у групі флува-статину, в той час як групи правастатину і розува-статину мали найнижчі показники ризику.

Розува-статин 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 [81]. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень статинів показав, що існує позитивний зв'язок між статинами і частотою розвитку ЦД. Згідно з сукупними даними абсолютний ризик розвитку ЦД при використанні статинів становить 0,39% протягом 4 років. Ризик був вищим у пацієнтів похилого віку. Абсолютний ризик розвитку ЦД становить 0,6% при застосуванні розува-статину (JUPITER, CORONA), 0,4% – аторва-статину (ASCOT-LLA) та 0,3% – симва-статину (4S). Парадоксально, але при використанні правастатину спостерігалося зниження частоти розвитку ЦД (WOSCOPS, LIPID). Таким чином, можна говорити про те, що ризик розвитку ЦД є дещо вищим для розува-статину порівняно з іншими статинами [82]. Згідно з даними всіх інших досліджень, у яких застосовували розува-статин (JUPITER, CORONA і GISSI HF), захворюваність на ЦД була вищою у пацієнтів, які отримували розува-статин, порівняно з групою плацебо [40, 72, 73]. Найголовнішою перевагою застосування статинів є зниження серцево-судинних подій, що переважає невеликий ризик розвитку ЦД, тому терапія статинами має призначатися пацієнтам з високим серцево-судинним ризиком. Всі статини можуть викликати міопатію і рабдоміоліз, особливо в більш високих дозах. Комбінування статинів з іншими препаратами може призвести до збільшення ризику, якщо ці лікарські засоби збільшують концентрацію статинів у плазмі крові. Було зафіксовано випадки рабдоміолізу у хворих, які приймали такі лікарські засоби, як гемфіброзил, ліпонавір та ритонавір.

### Ефективність

Результати дослідження STELLAR показали високу ефективність розува-статину щодо покращення рівнів ХС ЛПНГ, ТГ та ХС ЛПВГ. Це найбільш ефективний статин щодо підвищення рівня ХС ЛПВГ, він має позитивний вплив на аполіпопротеїди та співвідношення ліпідів, найбільша ефективність спостерігається при застосуванні дози 10 мг на добу [46]. У дослідженні PULSAR порівнювали ефективність і безпеку розува-статину в дозі 10 мг та аторва-статину в дозі 20 мг серед пацієнтів групи високого ризику з оклюзивним ураженням судин. Розува-статин у дозі 10 мг мав кращі результати, ніж аторва-статин у дозі 20 мг, щодо поліпшення рівнів ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ, ТГ і співвідношення АроВ/АроА-1. При застосуванні препарату також були досягнуті цільові показники NCEP ATP III та ESC у значної кількості пацієнтів [49].



## Висновки

Отже, розувастатин є ефективним і безпечним статином, який ідеально підходить для другої лінії терапії у більшості пацієнтів, які потребують первинної або вторинної профілактики. На українському ринку представлено препарат розувастатину під торговельною назвою Роксера, компанія KRKA. За наявності в анамнезі непереносимості статинів або множинної лікарської терапії можна розглянути можливість призначення низьких доз розувастатину. Для групи пацієнтів з дуже високим ризиком, якщо передбачається значне зниження рівня ХС ЛПНГ, розувастатин (Роксера) слід потенційно розглядати як препарат першої лінії терапії.

## Список використаної літератури

1. Chen Z., Peto R., Collins R. et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations // *BMJ*. – 1991. – Vol. 303. – P. 276–282.
2. Gordon T., Castelli W.L., Hjortland M.C. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 62. – P. 707–714.
3. White C.M. et al. A review of HMG CoA reductase inhibitors // *US Pharmacist*. – 1998. – Vol. 23. – HS19–28.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
5. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre Randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.
6. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 72–79.
7. Durrington P.N. Hyperlipidemia: diagnosis and management. 3rd ed. – London: Hodder Arnold, 2007.
8. Alsheikh-Ali A., Ambrose M.S., Kuvin J.T. et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 3051–3057.
9. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. 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*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
12. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 154–158.
13. de Jongh S., Lilien M.R., Roodt J. et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 2117–2121.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
15. White C.M. A pharmacokinetic comparison of HMG CoA reductase inhibitors // *Connecticut Medicine*. – 2000. – Vol. 64. – P. 533–535.
16. White C.M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin // *J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 42. – P. 963–970.
17. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Crestor (rosuvastatin calcium) prescribing information. – DE: Wilmington, 2003.
18. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 4. – P. 9–14.
19. Istvan E.S., Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase // *Science*. – 2001. – Vol. 11. – P. 1160–1164.
20. Buckett L., Ballard P., Davidson R. et al. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus non-hepatic cells // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 151. – P. 41.
21. Arad Y., Ramakrishnan R., Ginsberg H.N. Effects of lovastatin therapy on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins // *Metabolism*. – 1992. – Vol. 41. – P. 487–493.
22. Davidson M.H., Ma P.T.S., Stein E. et al. Rosuvastatin is superior to atorvastatin in decreasing low density lipoprotein cholesterol and increasing high-density lipoprotein cholesterol in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 292.
23. Stein E., Strutt K., Southworth H. et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1287–1293.
24. Caslake M.J., Stewart G., Day S.P. et al. Phenotype-dependent and independent effects of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 171. – P. 245–253.
25. Brown C.D.A., Windass A., Bleasby K. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin is a high affinity substrate of the hepatic organic anion transporter OATP-C // *Atherosclerosis*. – 2001. – Suppl. 2. – P. 90.
26. McTaggart F., Buckett L., Davidson R. et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 28–32.
27. Grosser N., Erdmann K., Hemmerle A. et al. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 325. – P. 871–876.
28. Mayer C., Gruber H.J., Landl E.M. et al. Rosuvastatin reduces interleukin-6-induced expression of C-reactive protein in human hepatocytes in a STAT3- and C/EBP-dependent fashion // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 45. – P. 319–327.
29. Laumen H., Skurk T., Hauner H. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin inhibits plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in human adipocytes // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – P. 565–573.
30. McTaggart F., Buckett L., Davidson R. et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 28–32.
31. Warwick M.J., Dane A.L., Raza A. et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and safety of the new HMG CoA reductase inhibitor ZD4522 // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 151. – P. 39.
32. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54. – P. 472–477.
33. Martin P.D., Warwick M.J., Dane A.L. et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 2822–2835.
34. Soran H., Durrington P. Rosuvastatin efficacy, safety and clinical effectiveness // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9 (12). – P. 2145–2160.
35. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al.; for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1155–1163.
36. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 20–28.
37. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al.; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.
38. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G. et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for «intermediate risk» // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3. – P. 447–452.
39. Koenig W., Ridker P.M. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk 5% or Framingham risk 20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 75–83.
40. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1175–1182.
41. Shepherd J. et al. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76 (9). – P. 113–117.
42. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.

Повний список літератури (92 пункти) знаходиться в редакції