

Безопасность и эффективность применения розувастатина у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, М.В. Ежов, В.П. Масенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Rosuvastatin safety and efficacy in coronary heart disease patients

I.V. Sergienko, M.V. Ezhov, V.P. Masenko

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние розувастатина на липидный спектр (ЛС) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить безопасность препарата.

Материал и методы. В исследование включены 30 мужчин (средний возраст 57 ± 9 лет) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов с подобранной основной терапией. У всех больных содержание общего холестерина (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л. Пациентам был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. До начала и через три месяца приема розувастатина регистрировались электрокардиограмма, определялись общий и биохимический анализы крови для изучения ЛС. С целью оценки безопасности приема розувастатина оценивали уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы, глюкозы, общего билирубина, креатинина.

Результаты. Отмечено положительное влияние 3-месячной терапии розувастатином на ЛС крови: концентрации ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) достоверно снизились, а уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) повысился. В целом отмечено снижение концентрации ОХС на 31%, ТГ – 39%, ХС ЛНП – 44% и повышение ХС ЛВП – 6%. Достижения целевых уровней ОХС удалось добиться у 17 больных (57%), ХС ЛНП – у 23 больных (77%). На протяжении всего исследования побочные реакции не отмечены. Отсутствовало достоверно значимое изменение содержания в крови печеночных трансаминаз, креатинкиназы, билирубина и глюкозы.

Заключение. Розувастатин не повышает риск рhabdomyolysis и миопатий. Назначение этого препарата позволяет добиваться значимого снижения ОХС и ХС ЛНП.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, розувастатин, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study rosuvastatin safety and effects on lipid profile (LP) in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 30 males (mean age 57 ± 9 years) with diagnosed CHD, Functional Class II-III stable effort angina, receiving adequate basic therapy. In all participants, initial total cholesterol (TCH) level was $> 5,2$ mmol/l. At baseline and after three weeks of rosuvastatin therapy (10 mg/d), general and biochemical blood assays were performed, to measure LP, AST, ALT, creatine kinase (CK), glucose, total bilirubin (BR) and creatinine levels.

Results. Three-month rosuvastatin therapy improved blood LP: TCH, triglyceride (TG) and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) levels significantly reduced, and high-density lipoprotein CH (HDL-CH) level increased. In general, levels of TCH decreased by 31%, TG – by 39%, LDL-CH – by 44%, and HDL-CH level increased by 6%. Target TCH level was achieved in 17 participants (57%), and target LDL-CH level – in 23 patients (77%). Throughout the study, no adverse reactions (hepatic enzymes, CK, BR, or glucose level increase) were observed.

Conclusion. Rosuvastatin did not increase rhabdomyolysis or myopathy risk. Rosuvastatin therapy helped to achieve significant decrease in TCH and LDL-CH levels.

Key words: Hyperlipidemia, statins, rosuvastatin, coronary heart disease.

Введение

Появление нового синтетического статина четвертого поколения розувастатина (Крестор,

АстраЗенека, Великобритания) вызвало повышенный интерес со стороны кардиологов. Весной 2005г были опубликованы результаты иссле-

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (095) 414-72-86

e-mail: igor@cardioline.ru

дований PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin), POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolemia), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma), продемонстрировавших, что использование розувастатина позволяет на более эффективно достигать целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), положительно влиять на состав атеросклеротических бляшек [1]. Данные исследования явились частью крупномасштабного, международного проекта GALAXY Programme, целью которого является оценка как кратковременного, так и длительного применения розувастатина у различных категорий пациентов [1].

В отечественной литературе имеется небольшое количество работ по оценке эффективности и безопасности препарата, что можно объяснить его недавним, с осени 2004г, появлением на отечественном рынке. Первые публикации позволяют надеяться, что розувастатин может найти широкое применение в схеме лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

Целью настоящей работы было изучение влияния розувастатина на липидный спектр (ЛС) больных ИБС и определение безопасности препарата.

Материал и методы

В исследование включены 30 мужчин, средний возраст которых составил 57 ± 9 лет. Критериями включения были: ИБС – стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов с подобранной основной терапией, включая β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин. ИБС верифицировали по результатам коронароангиографии (КАГ) – наличие, по крайней мере, одного стеноза $> 50\%$ по диаметру магистральной коронарной артерии (КА) или ветви второго порядка. Во всех случаях уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л.

Критериями исключения служили: уровень триглицеридов (ТГ) $> 4,5$ ммоль/л, острые коронарные синдромы, оперативные вмешательства в последние 3 месяца перед началом исследования, сахарный диабет (СД), клинический гипотиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин > 150 мкмоль/л), прием липид-снижающих препаратов не позднее, чем за 1 месяц до включения в исследование, повышение содержания печеночных трансаминаз или уровня креатинкиназы (КК) более чем в два раза от нормальных значений.

Все больные соблюдали гиполипидемическую диету не < 3 месяцев до включения и на всем протяжении исследования. Не допускались изменения основной терапии во время приема розувастатина, за исключением использования короткодействующих нитратов.

Пациентам был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. однократно вечером. На всем протяжении исследования доза не менялась.

У всех больных анализировались традиционные факторы риска (ФР) ИБС – артериальная гипертония (АГ), курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, гиперлипидемия. Все больные проходили физикальное обследование при каждом визите.

До начала и через 3 месяца приема розувастатина у больных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), брали общий и биохимический анализы крови. В биохимическом анализе определяли содержание ОХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedewald W 1972:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,16 \text{ (ммоль/л)}.$$

С целью оценки безопасности приема розувастатина определяли уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), КК, глюкозы, общего билирубина, креатинина.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента.

Результаты

У 13 (43%) больных в анамнезе есть указание на документированный инфаркт миокарда (ИМ). 15 (50%) пациентов страдали АГ, 8 (27%) имели отягощенный семейный анамнез по ИБС, 11 (37%) больных перенесли процедуру эндоваскулярной реваскуляризации, 7 (23%) – операцию коронарного шунтирования. Во время исследования один пациент продолжал курить, 17 (57%) бросили курить не менее чем за год до начала исследования. В отношении традиционных ФР ИБС: 4 ФР – АГ, ГЛП, курение и отягощенный семейный анамнез по ИБС одновременно, отсутствовали; 3 ФР были представлены у 5; 2 – у 17; 1 – у 8 больных. Индекс массы тела составил в среднем $29,0 \pm 4,4$ кг/м². По поводу основного заболевания все больные получали аспирин, 21 (70%) – β -адреноблокаторы, 23 (77%) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 6 (20%) – антагонисты кальция, 6 (20%) – диуретики.

Отмечено положительное влияние 3-месячной терапии розувастатином на ЛС крови: концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛНП достоверно снизились, а уровень ХС ЛВП повысился (таблица 1). В целом по группе отмечены уменьшение концентрации ОХС на 31%, ТГ – 39%, ХС ЛНП – 44% и повышение ХС ЛВП на 6%. Достижения целевого уровня ОХС удалось добиться

Таблица 1

Концентрация липидов крови у больных ИБС до и после терапии розувастатином			
Показатель	Исходно	Розувастатин	P
ОХС, ммоль/л	6,52±0,92	4,47±0,96	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11±0,85	2,4±0,90	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15±0,27	1,22±0,34	0,08
ТГ, ммоль/л	2,73±1,56	1,67±0,71	<0,001

ся у 17 больных (57%), ХС ЛНП – у 23 (77%). Целевым считали уровень ОХС <4,5 ммоль/л для больных ИБС и < 4,0 ммоль/л для больных ИБС, перенесших баллонную ангиопластику или операцию коронарного шунтирования. Целевой уровень ХС ЛНП составил 2,6 ммоль/л.

На протяжении всего исследования не отмечено развития побочных реакций – характер жалоб пациентов не изменился, данные физического обследования и результаты ЭКГ не отличались от исходных. Не было достоверно значимого изменения содержания в крови печеночных трансаминаз, креатинкиназы, билирубина и глюкозы (таблица 2).

Обсуждение

Наиболее широкомасштабным, клиническим исследованием розувастатина можно считать программу GALAXY, которая состоит из исследований: COMETS (A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome); DISCOVERY (DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapY); ECLIPSE (An Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subjects: a Prospective Study of Efficacy and tolerability); LUNAR (Limiting UNdertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin); MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), MERCURY II; ORBITAL (Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL goals); PLUTO; POLARIS

(Prospective Optimisation of Lipid by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolemia); PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low doses of Statins Atorvastatin); STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin). Помимо влияния на ЛС, в исследованиях COMETS (A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) и LUNAR оценивали влияние розувастатина на факторы воспаления, в ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound – Derived coronary atheroma burden), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) и ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carOtid artery atheroma) – на состояние атеросклеротической бляшки; в AURORA (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (COntrolled ROSuvastatin multiNAtional trial in heart failure) и JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) – на смертность и заболеваемость. Результаты настоящего исследования соответствуют данным, полученным в программе GALAXY и других зарубежных работах, касающихся эффективности и безопасности применения розувастатина [3]. Розувастатин позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 46-51%, ТГ на 17-20% и повысить содержание ХС ЛВП на 10% [4]; в настоящей работе – 44%,

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у больных ИБС до и после терапии розувастатином			
Показатель	Исходно	Розувастатин	p
АСТ, ммоль/л	20±6	25±16	0,15
АЛТ, ммоль/л	23±10	34±18	0,14
КК, ммоль/л	100±58	89±35	0,57
Билирубин, ммоль/л	13,0±4,3	13,2±4,0	0,99
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,5	5,7±0,6	0,12

39% и 6% соответственно, при применении минимальной дозы в 10 мг/сут. Пограничный уровень достоверности повышения ХС ЛВП, возможно, объясняется сравнительно небольшим количеством пациентов.

Связь между концентрацией ХС ЛНП и поражением КА изучена в достаточной мере [5,6]. В большом количестве клинических исследований, проведенных за последние 10 лет, убедительно показано положительное влияние снижения уровня ХС ЛНП при помощи статинов на течение ИБС [7-10]. Недавно были досрочно прекращены две крупные работы – ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) и исследование аторвастатина при сочетании ИБС и СД CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [11,12]. Причиной досрочного завершения явилось значительное улучшение показателей ЛС крови у больных, получавших липид-снижающую терапию. Однако, несмотря на доказанную эффективность такого лечения в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, европейские и американские исследователи показали, что у большей части больных, лечившихся статинами, не удается достигнуть требуемого целевого уровня ХС ЛНП [13,14]. В Национальной образовательной программе по холестерину NCEP ATP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) и в Европейских рекомендациях были расширены показания к назначению статинов. Статины рекомендовано использовать при метаболическом синдроме и при увеличении ХС ЛНП у больных с гипертриглицеридемией (ГТГ) – ТГ > 2,3 ммоль/л [14,15]. Новые рекомендации по целевым уровням липидов изменили подход кардиологов к липид-снижающей терапии. Это привело к появлению ряда проблем: в частности, увеличение дозы статинов может вызвать побочные эффекты; поэтапное увеличение дозы статина существенно увеличивает стоимость лечения.

Наиболее обнадеживающими данными, полученными в работе, было снижение концентрации ХС ЛНП на 44%. Этот факт в наибольшей степени отвечает требованиям NCEP ATP III и позволяет повлиять на риск развития и течение ИБС.

Результаты настоящей работы перекликаются с данными исследований STELLAR и MERCURY. У большинства больных удалось достигнуть требуемого уровня ХС ЛНП при

назначении начальной дозы розувастатина 10 мг/сут. [16,17]. Совпадают и данные о степени влияния терапии розувастатином в начальной дозе на уровень других липидов [18]. По безопасности розувастатин не отличался от других статинов, используемых более длительное время [3].

Аналогичные выводы можно сделать и на основании результатов хорошо известного исследования DISCOVERY PENTA (A Direct Statin Comparison of Ldl – c Value – an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with atorvastatin) целью исследования было прямое сравнение эффективности и безопасности аторвастатина и розувастатина в достижении целевых уровней липидов, рекомендованных NCEP ATP III у больных с первичной гиперхолестеринемией. Исследование выполнялось как многоцентровое, рандомизированное с включением 1124 больных, принимавших либо 10 мг/сут. розувастатина, либо 10 мг/сут. аторвастатина на протяжении 12 недель. Розувастатин оказался более эффективным в отношении достижения уровней липидов, рекомендованных NCEP ATP III; по безопасности препараты не различались [19].

Внедрение в клиническую кардиологию стандартов NCEP-ATP III подразумевает проведение более агрессивной терапии статинами, следовательно, дозы назначаемых препаратов будут возрастать. Использование розувастатина даже в дозе 10 мг/сут. позволяет в большинстве случаев добиваться достижения целевых уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, что позволит обосновать его экономическую более высокую эффективность по сравнению с другими статинами, применение которых требует значительного увеличения доз (исследования COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL).

Заключение

Таким образом, настоящее открытое исследование подтвердило существующий в настоящее время мировой опыт – использование розувастатина не сопровождается увеличением риска развития миопатий и рабдомиолиза. Применение этого препарата позволяет добиваться значимого снижения ОХС и ХС ЛНП. Оценка возможности положительного влияния розувастатина на факторы воспаления и функцию эндотелия являются целью дальнейшей работы.

Литература

1. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction—the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(5): 1187-200.
2. Сусеков А.В. Первый опыт применения розувастатина (Крестора) в российской клинической практике. Клинические случаи. *Атмосфера. Кардиология* 2005; 2: 35-8.
3. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 882-8.
4. Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(5A): 3C-10.
5. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
6. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors – the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2: 237-42.
7. Anon. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
9. Downs JR, 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 (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
10. 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; 360: 7-22.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. [ASCOT investigators]. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hyper tensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. [CARDS investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
13. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
14. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al., European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(Suppl 1): S2-78.
16. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98.
17. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effective 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; 147: 705-13.
18. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
19. Francisco AH, Alvaro Ruiz, Ernesto G. The discovery penta study: A direct statin comparison of Ldl-c value – an evaluation of Rosuvastatin therapy compared With atorvastatin. *Curr medl res opin* 2005; 21: 1307-15.

Поступила 14/04-2006