

Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике

М.Г. Бубнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

New perspectives in treating high-risk cardiac patients. Rosuvastatin and its perspectives for clinical practice use.

M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В настоящем обзоре изложены современные принципы гиполипидемической терапии, приводящие к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Обозначены основные группы пациентов, требующие раннего и активного назначения гиполипидемической терапии, в первую очередь, статинов. Изложена новая тактика назначения статинов, основанная на результатах последних завершённых крупных исследований. В обзоре приведены данные клинических исследований, изучающих гиполипидемические и антиатеросклеротические эффекты розувастатина – статина новой генерации; обозначены его фармакологические особенности и определены перспективы применения в клинической практике.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, розувастатин, высокий риск, холестерин липопротеидов низкой плотности, целевые уровни.

The review summarizes modern principles of lipid-lowering therapy aimed at cardiovascular event risk reduction. The author describes main patient groups in need for early, aggressive lipid-lowering therapy – predominantly, statin therapy. New statin treatment tactics is presented, based on the latest results of recent large-scale clinical trials. The article also contains the results of clinical trials on a new generation statin, rosuvastatin, its lipid-lowering and anti-atherosclerotic effects, its pharmacological features and clinical use perspectives.

Key words: Lipid-lowering therapy, statins, rosuvastatin, high risk, low-density lipoprotein cholesterol, target levels.

Гиперхолестеринемия (ГХС) за счет повышенного содержания в крови атерогенного холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – одна из главных причин «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире, в т.ч. России. Уровень ХС ЛНП определяет степень риска сердечно-сосудистой смерти (ССС). При ГХС риск ССС возрастает в 1,6 раза, а при сочетании ГХС с ССЗ может увеличиваться до 6,1 раза [1]. Важность нормализации содержания липидов и липопротеидов (ЛП) в крови у пациента для профилактики атеросклероза и его осложнений убедительно продемонстрирована в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях [2].

Эти исследования позволили установить целевые уровни липидов и ЛП, при которых риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациента наименьший. Достижение целевых значений липидов, и в первую очередь ХС ЛНП, величина которого чем ниже, тем меньше вероятность развития у пациента ССО, является индикатором качественной профилактики и эффективного лечения атеросклероза.

Сегодня терапевтическая польза любого класса гиполипидемических средств оценивается с позиции их влияния на уровень атерогенного ХС ЛНП. Снижая концентрацию ХС ЛНП на 30%, можно ожидать уменьшение риска развития инфаркта миокарда на

33%, мозгового инсульта на 29%, ССС на 28%, общей смертности на 22% и объема атеромы на 3%.

Профилактику и лечение атеросклероза у большинства пациентов следует начинать с назначения статины. Почему сегодня статины рассматривают как препараты первого выбора? Это обусловлено рядом причин:

- статины эффективно снижают содержание ХС ЛНП,
- положительно влияют на атерогенные триглицериды (ТГ) и антиатерогенный ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП),
- имеют большую доказательную базу своей клинической пользы, снижая риск развития атеросклеротических заболеваний, предотвращая их серьезные последствия и замедляя формирование атером,
- позитивно влияют на несердечную патологию.

Снижая уровень ХС ЛНП в крови на 1 ммоль/л, можно у каждого пятого пациента предотвратить развитие основных коронарных и сосудистых событий, при большем снижении ХС ЛНП (например на 2 ммоль/л) – практически у каждого второго пациента [3]. Прием статина пациентом приближает его к главной цели профилактики ССЗ – увеличению продолжительности жизни. Падение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л уже снижает риск ССС на 20%, что может привести к увеличению ожидаемой продолжительности жизни российских мужчин на 3,5 лет, а женщин – на 7,5 лет.

Для того чтобы терапия статинами была клинически полезной для пациента, надо начинать ее вовремя, правильно выбирать статин и назначать его в адекватной дозе для достижения, в первую очередь, целевого уровня ХС ЛНП.

Гиполипидемическую терапию статинами следует назначать немедленно и независимо от пола, возраста, сопутствующего лечения при повышенном и нормальном уровне ХС ЛНП в крови пациентам с очень высоким и высоким риском развития ССО в ближайшие 10 лет по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation):

- больным с коронарной болезнью сердца (КБС), независимо от профиля факторов риска (ФР);
- пациентам с эквивалентами КБС – сахарным диабетом типа 2 (СД-2), периферическим атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, аневризмой брюшного отдела аорты;
- больным без симптомов КБС, но имеющим ≥ 2 ФР и 10-летний риск ССС $\geq 5\%$ в настоящее время или при проекции на 60 лет;
- пациентам без КБС при значительном повышении уровня одного ФР, например, общем ХС (ОХС) ≥ 8 ммоль/л, или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л, или артериальном давлении (АД) $\geq 180/110$ мм рт.ст.;

- больным СД типа 1 (СД-1) в возрасте > 40 лет при отсутствии ССЗ и ФР;
- пациентам с СД-1 в возрасте 18–39 лет без ССЗ, но при наличии ФР: нефропатии, плохом контроле уровня глюкозы, ретинопатии, артериальной гипертензии (АГ), ГХС, метаболическом синдроме (МС) или преждевременном развитии ССЗ в семье.

Исследования последних лет продемонстрировали интересную закономерность: «чем выше риск ССО у пациента – тем больше клиническая польза от применения статинов». Вот почему пациенты с высоким риском ССО должны особенно активно лечиться статинами.

Современная стратегия гиполипидемической терапии основана на двух важных принципах. Первый принцип – «чем ниже ХС ЛНП, тем лучше», т.е. чем больше степень снижения ХС ЛНП и ниже его уровень на терапии, тем меньше вероятность возникновения атеросклероза и его осложнений. Низкий уровень ХС ЛНП – это не только полезно, но и физиологически нормально. Второй принцип – «чем раньше, тем лучше», указывает на целесообразность раннего начала терапии статинами для получения более быстрого клинического эффекта. Можно выделить третий принцип терапии – «лучше поздно, чем никогда». Назначение статина даже пожилым больным (средний возраст 75,3 года) с высоким риском ССО перспективно в плане профилактики последствий атеросклероза. В исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease) получено снижение риска смерти от КБС на 24% [4].

Новая терапевтическая парадигма контроля уровня ХС ЛНП в соответствии с величиной сердечно-сосудистого риска пациента, определила новую тактику назначения гиполипидемической терапии – в интенсивном режиме с применением более активных статинов и на длительный срок (пожизненно). Результаты последних исследований, включающие пациентов высокого риска, например исследование TNT (Treating to New Targets), подчеркнули преимущества высокой дозы статина. Посредством высокой (80 мг/сут.) дозы аторвастатина достигали более выраженное снижение концентрации ХС ЛНП – больше на 21% или на 0,6 ммоль/л vs обычной (10 мг/сут.) его дозы и более низкий уровень ХС ЛНП: на 80 мг/сут. – концентрация ХС ЛНП 2,0 ммоль/л vs 2,6 ммоль/л на 10 мг/сут. [5]. В результате риск ССО дополнительно уменьшался на 22%. В настоящее время речь может идти о снижении риска ССО до 50% у больного высокого риска со стабильной стенокардией.

Выбор статина и его доз для конкретного пациента зависит от ряда факторов: индивидуального риска ССО пациента; исходного уровня ХС ЛНП; изменений в содержании ТГ и ХС ЛВП; сопутствующей терапии и патологии; наличия предикторов развития миопатии: гипотиреоза, малой массы тела, почечной недостаточности, избыточного потребления алкоголя.

ля; доказательной базы эффективности и безопасности статина; оптимального соотношения «стоимость-эффективность».

Анализ качества оказания медицинской помощи указывает на парадоксальную ситуацию, когда в группах пациентов очень высокого и высокого риска, где лечение статинами должно дать максимальный клинический эффект, оно проводится менее интенсивно, и уровень ХС ЛНП контролируется хуже. Более половины больных из тех, кто получают терапию статинами, не достигают целевого значения ХС ЛНП: по данным исследования EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II) – 51%, L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project) – 62%, REALITY (The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) – 70% [6-8]. От 37,1% до 75% больных (в разных европейских странах) вообще не получали никакой липидснижающей терапии. Реже назначаются статины и тем более в адекватной дозе пациентам уязвимых групп – женщинам и пожилым, даже при высоком риске ССО.

Ситуация, сложившаяся в России с назначением статинов пациентам высокого риска, еще более печальна. По данным исследования АТР (Angina Treatment Pattern), оценивающего качество лечения больных КБС в реальной практике, гиполипидемическую терапию получали 17,12% пациентов, из них статины – 10,8% [9]. В исследовании ОСКАР 2006 (Эпидемиология и Особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике) только 5,3% пациентов высокого риска получали статины, из них лишь 4,3% достигали целевого уровня ХС ЛНП [10].

Почему пациенты высокого риска, которым врачи все же назначили статин, не достигают целевых значений ХС ЛНП? Плохое качество лечения чаще всего обусловлено внешними причинами: неадекватной дозой статина (маленькая доза при высоком уровне ХС ЛНП); отсутствием титрования дозы или длительным периодом подбора доз (86% пациентов не достигают цели в первые 6 месяцев лечения); использованием менее эффективных по своему влиянию на ХС ЛНП статинов. Известно, что при отсутствии правильного лечения приверженность пациента приему препарата снижается, а значит нельзя рассчитывать на положительный клинический эффект препарата, полученный в исследованиях.

Сегодня имеются все основания для интенсификации гиполипидемической терапии (прежде всего статинами) у пациентов высокого риска. Основная цель такой терапии – получение пациентом максимальной клинической пользы от лечения. Только подход агрессивного вмешательства может обеспечить заметное снижение уровня ХС ЛНП (рекомендуется первично снижать ХС ЛНП от исходного не менее чем на 40%); быстрое достижение целевых значений ХС ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) и ОХС ($\leq 3,5$ ммоль/л) у большинства пациентов; длительное под-

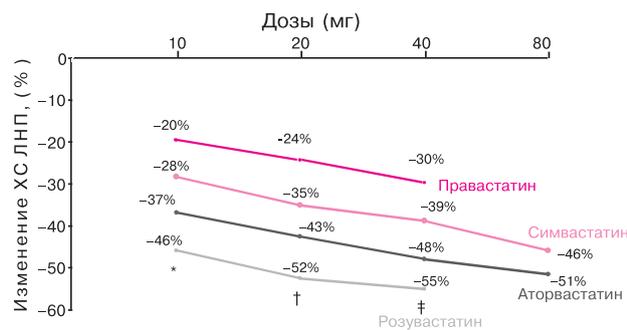
держание уровня липидов в оптимальных пределах у пациента в обычной практике. Таким образом, достижение целевого значения ХС ЛНП у пациентов очень высокого и высокого риска в реальных условиях – серьезная, но вполне решаемая проблема.

По данным Российского исследования ОСКАР-2006 у больного КБС в обычной клинической практике, не получающего статин, средний уровень ХС ЛНП составляет 4,46 ммоль/л [10]. Чтобы достичь целевого значения ХС ЛНП – 1,8 ммоль/л, его необходимо снизить более чем на 50%. Получить такое снижение ХС ЛНП реально, если назначить пациенту статин в высокой дозе, например 80 мг/сут. аторвастатина или симвастатина. Однако при этом может удлиняться период титрования дозы, отдаляться время наступления клинического эффекта и увеличиваться количество нежелательных явлений. Но даже на высокой дозе аторвастатина у одной трети пациентов уровень ХС ЛНП остается выше целевого значения. Следует заметить, что превышение максимальных терапевтических доз статинов не ведет к усилению ингибирования ключевого фермента биосинтеза ХС 3-гидрокси-3-метил-коэнзим-А редуктазы (ГМК-КоА редуктазы).

Другой возможный путь – перевод пациента на более активный статин новой генерации, например розувастатин. Что это дает пациенту? Розувастатин уже на старте лечения в начальной дозе 10 мг/сут. приводит к клинически значимому снижению на 46% ХС ЛНП у большинства (70%) пациентов – данные исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across does to Rosuvastatin) (рисунок 1) [11]. Вследствие этого: врач избавляется от необходимости длительно титровать дозу статина; целевой уровень ХС ЛНП у пациента достигается быстро; сокращается количество визитов пациента к врачу; раньше проявляется благоприятное клиническое воздействие статина на течение заболевания; в результате повышается приверженность пациента к лечению, а это гарантия того, что пациент будет принимать препарат длительно.

Розувастатин больше, чем другие статины, снижает концентрацию ХС ЛНП во всем диапазоне назначаемых доз – до 63% при дозе 40 мг/сут. (рисунок 1) [11,12]. В связи с этим на фоне приема розувастатина (даже в небольшой дозе) высока вероятность длительного удержания уровня ХС ЛНП у большинства пациентов в пределах наименьшего сердечно-сосудистого риска. На 20 мг/сут. статина можно ожидать достижение целевого уровня ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л у 92% пациентов на розувастатине, у 68% – на аторвастатине и у 46% пациентов – на симвастатине [11].

Рассчитано, что при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛНП на розувастатине выше таковой в 1,5-2 раза, чем на аторвастатине, в 4 раза, чем на симвастатине, в 8 раз, чем на правастатине и ловастатине. Снижение ХС ЛНП при лечении рассматривают как суррогатную точку для



Примечание: * $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 10 мг/сут., симвастатином 10, 20 и 40 мг/сут., правастатином 10, 20 и 40 мг/сут.; † $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 20 мг/сут., симвастатином 20, 40 и 80 мг/сут., правастатином 20 и 40 мг/сут. и $p < 0,002$ в сравнении с аторвастатином 40 мг/сут.; ‡ $p < 0,001$ в сравнении с аторвастатином 40 мг/сут., симвастатином 40 и 80 мг/сут., правастатином 40 мг/сут.

Рис. 1 Дозозависимое влияние статинов на уровень ХС ЛНП.

будущего снижения риска ССО у пациента, поэтому после приема розувастатина можно ожидать больший клинический эффект.

Розувастатин — синтетический статин [13]. Его высокая гипохолестеринемическая активность связана с сильным ингибированием активности ГМГ-КоА-редуктазы (до 90%), прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина — это востребованное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных ЛП. Снижение биосинтеза эндогенного ХС под воздействием розувастатина ведет к увеличению на мембране гепатоцитов числа рецепторов к ЛНП, а также повышает их экспрессию, в результате чего клиренс (удаление) частиц ЛНП из плазмы крови ускоряется. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 часов), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. На фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности.

Высокая гипохолестеринемическая активность препарата проявляется и у особых групп пациентов: у пожилых, женщин, гипертоников, диабетиков, пациентов с ожирением и МС: снижение уровня ХС ЛНП на первоначальной дозе (10 мг/сут.) розувастатина в этих группах составило от 46,7% до 48,1% [14]. Важным свойством розувастатина является его высокая эффективность в лечении наследственной ГХС. У больных с гетерозиготной семейной ГХС уровень ХС ЛНП = 5,7-13 ммоль/л на 40 мг/сут. розувастатина снижался на 54% vs 46% на 40 мг/сут. аторвастатина [15]. Лечение гомозиготной семейной ГХС является еще более трудной задачей. Ввиду отсутствия на гепатоцитах рецепторов к ЛНП, этот тип ГХС считается бесперспективным для лечения статинами. Лечение розувастатином 44 подобных пациентов в дозе 40 мг/сут. привело к снижению ХС ЛНП на 22%; у 68,5%

пациентов снижение ХС ЛНП составило $\geq 15\%$ [16]. Предполагают, что розувастатин может действовать вне увеличения активности рецепторов ЛНП через уменьшение образования в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), что уменьшает пул этих частиц и вероятность их превращения в ЛНП.

Очень важное свойство розувастатина — эффективный контроль других вовлеченных в атерогенез липидных факторов — ТГ и ХС ЛВП, что может дать дополнительное снижение риска ССО у пациента. Влияние розувастатина на концентрацию ТГ имеет дозозависимый эффект — при дозе 10 мг/сут. снижение ТГ на 20%, при дозе 40 мг/сут. — 26%, который особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией при дозе 10-40 мг/сут. снижение ТГ 37-43% [11,17].

Концентрация ХС ЛВП при разных дозах розувастатина повышается от 7,7% до 9,6% (на фоне других статинов — от 2,1% до 6,8%) [11]. Очень важно, что при увеличении дозы розувастатина его позитивное влияние на концентрацию ХС ЛВП возрастает (рисунок 2). При исходно низком уровне ХС ЛВП в крови, часто наблюдаемом у пациентов высокого риска, на фоне приема розувастатина можно ожидать его повышение до 18% [17]. Розувастатин — один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛВП — аполипопротеина (апо) А1; он повышается на разных дозах от 5% до 15%. Известно, что апо А1 играет доминирующую роль в системе обратного транспорта ХС, детерминируя акцепцию «токсичного» ХС из клеток периферии, в т.ч. стенок артерий. Эти данные следует учитывать при выборе препарата, особенно, у пациентов с низким содержанием ХС ЛВП. Повышение ХС ЛВП наблюдалось в пределах от 6,5% до 10% у пациентов > 65 лет, женщин, гипертоников, диабетиков, страдающих ожирением и с МС [14,18].

Эпидемиологические данные показали, что одновременное снижение на 1% уровня атерогенного ХС ЛНП и повышение на 1% концентрации антиатерогенного ХС ЛВП может уменьшить риск ССО (КБС) на 2%; при изменении только одного из этих показателей риск уменьшается на 1%. Очевидно, что суммирование процентных изменений уровней ХС ЛНП и ХС ЛВП (формула: % изменения уровня ХС ЛНП + % изменения уровня ХС ЛВП) — лучший предиктор снижения относительного риска. Воздействие на два процесса транспорта эндогенного ХС — прямой и обратный является одним из наиболее перспективных путей липидснижающей терапии в профилактике атеросклероза и его осложнений. Например, снижая у пациента содержание ХС ЛНП на рекомендуемые 40% и повышая ХС ЛВП даже на 10%, появляется вероятность уменьшения риска ССО на 50%.

Такое разностороннее влияние розувастатина на липидный спектр крови расширяет показания для его назначения пациентам в обычной практике: при изо-

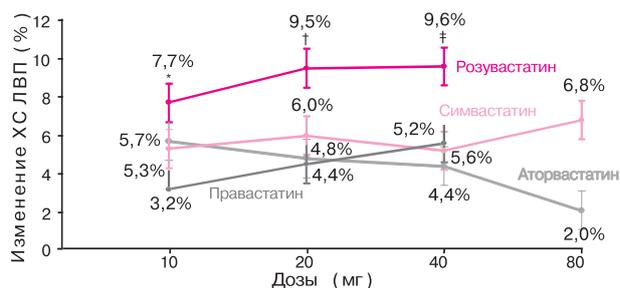
лированной ГХС, комбинированной гиперлипидемии – сочетание повышенных ХС ЛНП и ТГ, атерогенной дислипидемии – сочетание повышенного ХС ЛНП с низким ХС ЛВП.

Терапевтическая польза розувастатина может увеличиваться благодаря его разнообразным антиатеросклеротическим свойствам: положительному влиянию на стенку и функцию сосуда, повышению стабильности атеромы, снижению окислительного стресса. Показано, что на фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы [19]. Одно из важных действий розувастатина – противовоспалительная активность, имеющая дозозависимый эффект: концентрация С-реактивного белка (СРБ) снижается при дозе 10 мг/сут. на 34%, при дозе 20 мг/сут. на 40% [20]. Розувастатин может оказывать кардиопротективное действие, приводящее в эксперименте к уменьшению размера очага некроза и предотвращению повреждения клеток эндотелия и кардиомиоцитов [21].

В настоящее время проводится большая программа GALAXY (> 65 тыс. участников), в которой изучаются клинические и морфофункциональные возможности розувастатина, а также его переносимость и безопасность [22]. Эта программа позволит ответить на многие нерешенные и спорные вопросы, касающиеся терапии статинов. В дальнейшем подтверждении нуждается позиция, основанная на возможности экстраполяции успеха в достижении сурrogатных точек (снижение ОХС, ХС ЛНП, ТГ) в улучшении исходов КБС.

Сегодня есть реальная возможность изменить течение атеросклероза. Завершено открытое, несравнительное исследование ASTEROID (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), изучавшее влияние розувастатина на размер атеросклеротической бляшки КА при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [23]. Розувастатин в дозе 40 мг/сут. назначали больным КБС (n=507) в течение 24 месяцев. Предшествующее ВСУЗИ в программе REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid-Lowering) продемонстрировало замедление или прекращение прогрессирования атеросклероза при применении статинов в интенсивном режиме, но не предоставило свидетельств регресса при использовании процентного объема атеромы (ПОА) – наиболее строгой характеристики динамики заболевания, получаемой посредством ВСУЗИ [24].

При включении пациентов в исследование ASTEROID уровень ХС ЛНП не учитывался, но в среднем по группе он оказался умеренно повышенным (3,4 ммоль/л). В процессе лечения снижалась



Примечание: *p<0,002 в сравнении с правастатином 10 мг/сут.; †p<0,002 в сравнении с аторвастатином 20, 40 и 80 мг/сут., симвастатином 40 мг/сут., правастатином 20 и 40 мг/сут.; ‡p<0,002 в сравнении с аторвастатином 40 и 80 мг/сут., симвастатином 40 мг/сут., правастатином 40 мг/сут.

Рис. 2 Дозозависимое влияние статинов на уровень ХС ЛВП.

концентрация атерогенных уровней ХС ЛНП на 53,2% до 1,57 ммоль/л и ТГ на 15% при повышении содержания антиатерогенных ХС ЛВП на 14,7% и апо АI на 9%.

Показатели, характеризующие объем атеромы, на фоне лечения розувастатином достоверно уменьшились (таблица 1). По параметру эффективности ПОА регрессия наблюдалась у 63,6% больных, по параметру среднего изменения объема атеромы в 10-миллиметровых подsegmentах – у 78,1%, т.е. у каждого второго пациента из 3 объем атеромы уменьшился за короткий промежуток времени (2 года). Статистически значимое сокращение объема атеромы наблюдалось в разных подгруппах: у мужчин и женщин, молодых и пожилых, с и без метаболическими нарушениями, у пациентов с разным уровнем ЛП и липидов.

Успех розувастатина в регрессе атеросклероза в исследовании ASTEROID продемонстрировал важность как значительного снижения уровня ХС ЛНП (не менее 50%), так и повышения концентрации ХС ЛВП, которое могло оказать дополнительное влияние на регресс атеромы. Это еще раз подтверждает факт, выявленный в исследованиях с коронароангиографическим контролем: при «чисто» гипохолестеринемическом воздействии, т.е. только при снижении ХС ЛНП в исследовании POSCH (The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) у больных КБС не увеличивается регресс по сравнению с группой плацебо [25]. Для обратного развития атеромы необходимо не только снижение содержания атерогенных апоВ-содержащих ЛП, но и повышение концентрации антиатерогенных ХС ЛВП и апо АI.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin) оценивали влияние двухлетнего приема 40 мг/сут. розувастатина на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях (СА) [26]. В исследование были включены 45-70-летние мужчины и 55-70-летние женщины (n=984) с умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и толщиной комплекса интима-медиа

Результаты ВСУЗИ в исследовании ASTEROID: до и после лечения

Параметр ВСУЗИ	Исходно	Через 24 мес.	Абсолютное изменение	Относительное изменение (%)
Средний процент объема атеромы (n=349)	39,6	38,6	-0,98	-
Средний объем атеромы в наиболее пораженном подсегменте длиной 10 мм ³ (n=319)	65,1	59,0	-6,1	-8,5
Средний нормализованный общий объем атеромы, мм ³ (n=349)	212,3	197,5	-14,7	-6,7

(ТКИМ) СА по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2-3,5 мм. Первичной конечной точкой в исследовании была скорость изменения (мм/год) максимальной ТКИМ, оцениваемая суммарно во всех 12 сегментах СА в 2 этапа. После лечения розувастатином изменение максимальной ТКИМ во всех 12 сегментах СА составило -0,0014 мм/год vs 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница -0,0145 мм/год, $p < 0,001$), в сегменте общей СА -0,0038 мм/год vs 0,0084 мм/год на плацебо (разница -0,0122, $p < 0,001$), что указывало на регресс маркера атеромы (рисунок 3). Такие изменения происходили на фоне падения уровня ХС ЛНП на 48,8% и повышения концентрации ХС ЛВП на 8%, а апо AI – на 6,7%. Результаты исследования МЕТЕОР указали возможный путь к сокращению количества пациентов с высоким риском в будущем – активное назначение статины уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки.

Таким образом, было продемонстрировано системное влияние розувастатина на разных этапах атерогенеза: в исследовании ASTEROID – у пациентов с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий и высоким риском ССО, а в исследовании МЕТЕОР – у пациентов с начальными признаками атеросклероза и относительно низким риском ССО (<10% по Фремингемской шкале). Следует заметить, что в обычной клинической практике ввиду высокой липидснижающей активности 40 мг/сут. розувастатина эта доза не является стартовой, а представляет со-

бой результат титрования препарата при недостижении пациентом целевого уровня ХС ЛНП.

На выбор назначения гиполипидемической терапии влияет баланс соотношения «польза/риск». Статины хорошо переносятся большинством пациентов. Для розувастатина характерна сбалансированность соотношения «польза-риск», благодаря его фармакокинетическим особенностям. Установлено, что при приеме розувастатина в дозах, рекомендуемых к применению (5-40 мг/сут.), риск развития нежелательных явлений аналогичен другим статинам, разрешенным к применению в клинической практике.

Миопатия, проявляющаяся мышечными симптомами и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) в 10 раз и более верхней границы нормы (ВГН), в исследованиях с розувастатином развивалась редко (<0,1%). Этот процент не отличается от влияния других статинов на скелетные мышцы. Распространенность рабдомиолиза на фоне рекомендуемых доз розувастатина (5-40 мг/сут.) также низкая (<0,01%). Следует подчеркнуть, что бессимптомное повышение активности фермента КФК, так же как и развитие миопатий на фоне приема статинов не соотносится с изменением уровня ХС ЛНП, а является следствием дозы препарата и/или его фармакологических характеристик.

Розувастатин в отличие от других статинов (кроме правастатина) – гидрофильная молекула [13]. Поэтому он в своем действии более селективен

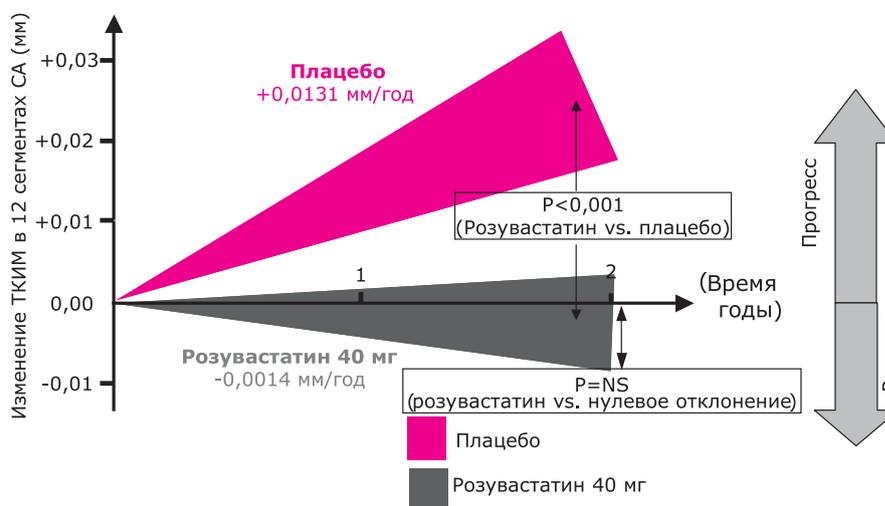


Рис. 3 Изменение максимальной ТКИМ в 12 сегментах СА на фоне приема розувастатина и плацебо (исследование МЕТЕОР).

к гепатоцитам, чем к другим периферическим тканям. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез ХС в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин). Гидрофильный статин не может проникать внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии, как это делают липофильные статины. Однако, розувастатин активнее, чем другие статины, связывается с белком-транспортером ОАТР-С, доставляющим его в печень, где он включается в метаболизм. В итоге, у розувастатина может быть меньший потенциал патологического влияния на мышцы.

В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства [13]. Поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие побочных эффектов при взаимодействии с большинством препаратов (противогрибковыми, антигистаминными, противоязвенными, антибиотиками, антидепрессантами, сердечными гликозидами и т.д.) снижается.

Клинически значимое повышение активности аланинтрансферазы (более чем в 3 раза ВГН) отмечено у 0,1% пациентов при лечении розувастатином (10-80 мг/сут.) vs 0,5% пациентов на аторвастатине (10-80 мг/сут.) или 0,3% пациентов на симвастатине (10-40 мг/сут.) [27]. В целом розувастатин переносится хорошо.

В настоящее время продолжается активное изучение вопросов безопасности розувастатина, влияния его на липиды, маркеры воспаления и выживаемость пациентов с тяжелой патологией: находящихся на гемодиализе в исследовании

AURORA (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events); с сердечной недостаточностью в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure); острым коронарным синдромом в исследовании LUNAR (Limiting undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin) и CENTAURUS (Comparison of the effects noted in the apoB/apo AI ratio using Rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome), СД в исследовании PLANET I и II (Prospective evaluation of proteinuria and renal function in diabetic patients with progressive renal disease). Начато изучение возможности применения розувастатина у детей и подростков (возраст 10-17 лет) с наследственной гетерозиготной ГХС в исследовании PLUTO (Pediatric lipid reduction trial of rosuvastatin). Продолжается исследование JUPITER (Justification for the use of statin in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin), посвященное первичной профилактике ССЗ у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛНП, но повышенной концентрацией СРБ.

Таким образом, настало время, когда статины, доказавшие клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности должны стать ядром комплексной терапии у пациентов высокой категории риска. Появление в арсенале врачей статина новой генерации – розувастатина, отличающегося своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, призвано улучшить лечение пациентов высокого риска в обычной клинической практике.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 4-9.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatments: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-30.
5. LaRose JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 353: 1425-35.
6. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
7. Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge. Int J Cardiol 2000; 74(Suppl): S23-8.
8. Ganse EV, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1389-99.
9. Оганов Р.Г., Лепехин И.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии напряжения в Российской Федерации (международное исследование ATP - Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006г.». Кардиоваск тер профил 2007; 6: 47-53.
11. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of 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.
12. Olsson AG, McTaggart F, Roza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28.
13. White CM. A reviews of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963-70.
14. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, et al. Efficacy of rosuvastatin

- compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3C-10.
15. Stein E, Ssrutt KL, Miller E, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 8: 383-90.
 16. Schuster H. Rosuvastatin – a highly effect new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial at 10-40 mg disease in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003; 99: 126-39.
 17. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and artheroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridaemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 115-23.
 18. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, et al. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl): 25C-8.
 19. Copin C, Davidson R, McTaggart F, et al. Rosuvastatin reduces MMP-9 and MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages. *Int J Clin Pract* 2002; 124(Suppl): 7.
 20. Retteridge D, Gibson M. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes; results of the ANDROMEDA study. *Atherosclerosis* 2004; 5(Suppl): 107 Abs M464.
 21. Napoli PD, Taccardi AA, Grilli A, et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia/reperfusion injury in rat hearts *Cardiovasc Res* 2005; 66: 462-71.
 22. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 177-92.
 23. Nissen SE, Stephen JN, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
 24. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
 25. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL. The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) Group. "Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events". *JAMA* 1992; 268: 1429-33.
 26. Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW, et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
 27. Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1368-87.

Поступила 24/07-2007