

Эффективность розувастатина у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной клинической практике

Михин В. П.¹, Небиеридзе Д. В.², Ахмеджанов Н. М.², Жилиева Ю. А.¹

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Курск; ²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить сравнительную эффективность розувастатина (Розарта) и аторвастатина у больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с очень высокой степенью сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях амбулаторного наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 2 группы пациентов с хронической ИБС в сочетании с АГ (n=50) и с изолированной АГ (n=50) с очень высоким ССР по SCORE, получавших в течение 1 года традиционную антиангинальную, антигипертензивную терапию, аспирин. В условиях амбулаторного наблюдения пациенты получали аторвастатин 20 мг/сут., что не привело к целевым уровням липидов в крови. Аторвастатин был заменен на розувастатин (Розарт) 10 мг/сут., в течение 1 года. В случаях, когда указанная доза не приводила к снижению холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до целевых значений в течение 6 нед., доза Розарта увеличивалась до 20 мг/сут.: в 2% случаев при ИБС, в 8% при АГ; в 8% случаев доза Розарта через последующие 6 нед. была увеличена до 40 мг/сут.

Результаты. Замена аторвастатина на розувастатин повышала эффективность антигипертензивной терапии, снижала потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина, уменьшала часто-

ту ангинозных приступов, сокращала число лиц, не достигших целевого артериального давления (АД), снижала частоту дестабилизаций стенокардии, количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, число гипертонических кризов, и позволила в большинстве случаев при дозе Розарта 10 мг/сут достигнуть целевого уровня ХС, ХС ЛНП, уменьшить параметры жесткости сосудистой стенки, повысить коэффициент дисфункции сосудистого эндотелия, отражающего степень эндотелий-зависимой вазодилатации при отсутствии значимого гепатотоксического и миопатического эффектов.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать широкое применение Розарта у больных с очень высоким ССР в условиях амбулаторного лечения.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, статины, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 18–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-18-28>

Поступила 25/11-2015

Принята к публикации 03/12-2015

Effectiveness of rosuvastatin in very high risk cardiovascular patients in the actual outpatient practice

Mikhin V. P.¹, Nebieridze D. V.², Akhmedzhanov N. M.², Zhilyaeva Yu. A.¹

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Health. Kursk; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the comparative efficacy of Rosuvastatin (Rosart) and atorvastatin in patients with very high grade of cardiovascular risk (CVR), arterial hypertension (AH) and chronic ischemic heart disease (CHD) in outpatient practice.

Material and methods. Totally, 2 groups studied, of patients with chronic CHD with AH (n=50) and isolated AH (n=50) with very high CVR by SCORE, had taken during 1 year the traditional antianginal, antihypertension therapy, and aspirin. Under the outpatient conditions, patients received atorvastatin 20 mg/day, that have not led to target lipid levels in blood. Atorvastatin was replaced by rosuvastatin (Rosart) 10 mg/day, for 1 year. In cases, when the dosage provided did not lead to cholesterol (Ch) decrease, and low density lipids cholesterol (LDL) to target levels for 6 weeks, Rosart dosage was increased to 20 mg/day: in 2% cases in CHD, in 8% in AH; in 8% cases Rosart dosage was increased to 40 mg/day for next 6 weeks.

Results. Replacement of atorvastatin by rosuvastatin increased the efficacy of antihypertension treatment, decreased the need for

sublingual nitroglycerin, decreased the rate of angina attacks, decreased the quantity of patients that did not reach target blood pressure (BP), decreased the rate of destabilizations of angina, rate of hospitalizations for cardiovascular events, number of hypertension crises and led, in most cases — with Rosart 10 mg/day, to achievement of target Ch and LDL levels, to decrease the vessel wall rigidity parameters, to increase the coefficient of endothelium dysfunction coefficient, that represents the rate of endothelium-dependent vasodilation, with absence of significant hepatotoxic and myopathic adverse events.

Conclusion. The data obtained makes it to recommend the wider usage of Rosart in patients with very high CVR in outpatient practice.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, statins, endothelial dysfunction, vessel wall rigidity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 18–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-18-28>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mikhinvp@yandex.ru

[Михин В. П.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с., Жилиева Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, AI — augmentation index, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index.

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них по-прежнему остаются одной из ключевых проблем современной кардиологии.

При этом ведущая роль принадлежит атеросклеротическому поражению сосудов, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении фатальных проявлений ИБС — острого коронарного синдрома, за счет широкого использования тромболитиков, ангиопластики, современных программ реабилитации [1], дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от указанной сердечно-сосудистой патологии возможно лишь при условии повсеместной активной первичной и вторичной профилактики, направленной на коррекцию факторов риска [2]. Одним из таких ключевых факторов является гиперхолестеринемия. Особенностью профилактического лечения дислипидемии у больных с высокой степенью сердечно-сосудистого риска (ССР) является необходимость достижения в результате терапии целевых уровней атерогенных липидов крови, целевое значение которых должно зависеть от степени ССР [3, 4].

Наиболее эффективными средствами снижения уровня холестерина (ХС) и его атерогенных фракций являются статины [5]. К сожалению, приходится констатировать низкую приверженность пациентов гипوليлипидемической терапии и недостаточное назначение этих средств [6]: > 20% больных с высоким ССР не получают статинотерапию, а практически у 50-60% больных один или два показателя не достигают целевых значений [7]. Значимость статинотерапии для пациентов очень высокого ССР обусловлена наличием у этих препаратов ряда позитивных плеотропных эффектов — улучшение функции сосудистого эндотелия [8], снижение жесткости сосудистой стенки [9], степень нарушения которых тесно коррелирует с интенсивностью прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистой смертностью [10].

В настоящее время недостаточно проводится коррекция уровня атерогенных липидов у больных артериальной гипертензией (АГ). При этом наличие на фармацевтическом рынке нескольких генераций статинов порой затрудняет выбор оптимального препарата для лечения больных с очень высоким ССР и требует детальной оценки их эффективности в реальной амбулаторной практике.

Цель настоящей работы — определение сравнительной эффективности розувастатина (Розарта, Авентис, Исландия) и аторвастатина у больных АГ

и хронической ИБС с очень высокой степенью ССР в условиях амбулаторного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 2 группы больных с гиперхолестеринемией (таблица 1) по 50 пациентов. Критерием включения в исследования было наличие очень высокого ССР и отсутствие целевых уровней ХС и его фракций в крови, постоянный прием аторвастатина 20 мг/сут. в течение 1 года. В I группу вошли больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с различной степенью АГ, имеющих, соответственно, очень высокую степень ССР. II группа состояла из больных АГ различной степени тяжести в сочетании с гиперхолестеринемией, также имеющих очень высокую степень ССР по таблице SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). За 1 год до включения в исследование пациенты обеих групп систематически не получали гипوليлипидемическую терапию, но за 12 мес. до включения в исследования начали в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения систематический прием аторвастатина 20 мг/сут., при этом целевой уровень ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) не были достигнуты.

Наряду с гипوليлипидемической терапией больные I группы получали аспирин 100 мг/сут., метопролол 100-150 мг/сут., антиангинальные средства — изосорбида мононитрат 30 мг/сут. (нитраты получали лица с III ФК стенокардии), антигипертензивные препараты — эналаприл 20-40 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при наличии отека синдром (n=5) — торасемид 5 мг/сут., при хронической сердечной недостаточности (ХСН) лечение дополнялось верошпином 50 мг/сут. При ангинозных приступах больные использовали нитроглицерин сублингвально.

Больные II группы, наряду со статинами, получали метопролол 100-150 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при тяжелой степени АГ добавляли эналаприл 20-40 мг/сут. Дозовые режимы антигипертензивных и антиангинальных средств определялись антигипертензивной и антиангинальной эффективностью терапии.

После включения в исследования больным обеих групп назначался розувастатин (Розарт) 10 мг/сут. с контролем уровня липидов крови через 6 нед. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень, больные продолжали прием Розарта в дозе 10 мг/сут., в I группе таких больных оказалось 49, во второй — 42. Оставшимся больным доза Розарта была увеличена до 20 мг/сут., с контролем уровня липидов к 12 нед. с начала терапии Розартом. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень, больные продолжали прием Розарта в дозе 20 мг/сут.; в I группе оказался 1 больной, во II — 4. Оставшимся 4 больным II группы, уровень ХС и ХС ЛНП которых существенно превышал целевой, доза Розарта была увеличена до 40 мг/сут. Последующие оценки биохимических параметров проводились через 6 мес. и 12 мес. терапии Розартом. Базовая терапия

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных ИБС, n=50	Группа больных АГ, n=50
Возраст	58,7±2,26	56,9±2,87
Муж.	82%	92%
Жен.	18%	8%
ФК стенокардии II	54%	0
III	46%	
ФК ХСН I	32%	16
II	10%	36%
III	28%	4%
Постинфарктный кардиосклероз	5	0
Длительность ИБС, лет	1,71±0,11	0
Длительность АГ, лет	9,7±2,7	8,3±1,7
Степень АГ I	10%	8%
2	58%	64%
3	32%	28%

Таблица 2

Динамика параметров липидного профиля и содержания АСТ, АЛТ в крови больных ИБС на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
ХС, ммоль/л	6,28±0,32	4,68±0,22*	4,02±0,20	3,64±0,17	3,55±0,16^	3,61±0,17^
ХС ЛНП, ммоль/л	4,18±0,19	2,67±0,14*	2,08±0,10	1,77±0,08	1,69±0,07^	1,63±0,08^
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,99±0,04	0,78±0,03*	0,75±0,03	0,77±0,02	0,75±0,03	0,73±0,03
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02±0,03	1,07±0,04	1,08±0,03	1,12±0,04^	1,14±0,05^	1,16±0,06^
ТГ, ммоль/л	2,18±0,09	1,71±0,08*	1,64±0,06	1,68±0,09	1,63±0,08	1,60±0,09
АСТ, ед/л	0,18±0,01	0,22±0,01	0,24±0,01	0,26±0,01	0,21±0,01	0,24±0,01
АЛТ, ед/л	0,26±0,01	0,32±0,02	0,27±0,02	0,24±0,01	0,34±0,02	0,38±0,02^

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина; ^ — $p<0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина. ХС ЛОНП — ХС липопротеинов очень низкой плотности.

за весь период наблюдения в обеих группах существенно не изменялась. При лечении Розартом и увеличении его дозы безопасность терапии определялась отсутствием повышения уровня печеночных трансаминаз — аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), >3 допустимых значений верхней границы нормы, креатинфосфокиназы (КФК) >5. Оценка — АСТ, АЛТ и КФК проводилась одновременно с определением липидного спектра крови, при использовании Розарта в дозе 40 мг/сут. — дополнительно через 6 нед. после увеличения дозы.

Для повышения комплаентности при включении в исследование с каждым больным была проведена беседа о необходимости постоянной фармакотерапии, важности достижения целевых значений показателей липидного спектра, разъяснения по использованию таблиц SCORE и их значению.

При включении в исследование, к 6 нед., 12 нед., 6 мес. и 12 мес. терапии Розартом, а также ретроспективно с использованием амбулаторных карт за год до включения в исследование у больных оценивалась частота ангинозных приступов и регистрировали число принятых

таблеток нитроглицерина за 1 нед., уровень офисного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Ретроспективно за 1 год до включения и в процессе 12 мес. терапии Розартом учитывалось развитие ряда сердечно-сосудистых событий: число госпитализаций по причине ССЗ, число инфарктов миокарда (ИМ), эпизодов дестабилизации стенокардии, число гипертонических кризов, инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА), случаев смерти, в т.ч. и от сердечно-сосудистых причин. Больные, перенесшие ИМ, в процессе терапии статинами, после стационарного лечения и выполнения ангиопластики, продолжали прием статинов и других указанных кардиотропных препаратов, включая аспирин 100 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. в течение 6 мес. с последующим переходом на аспирин.

При включении в исследование, к 6 и 12 мес. терапии Розартом у больных обеих групп определялись параметры эластичности стенок магистральных артерий неинвазивным методом объемной сфигмографии на аппарате “VaSera-1000” (“Fukuda Denshi”): CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — показатель жесткости артериальной стенки в ин-

РОЗАРТ

розувастатин

ЗДОРОВЫЕ сосуды здоровое СЕРДЦЕ

- Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг¹
- Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов¹



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152–160.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ № ЛП-002213. RU.ROS.15.11.01

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru

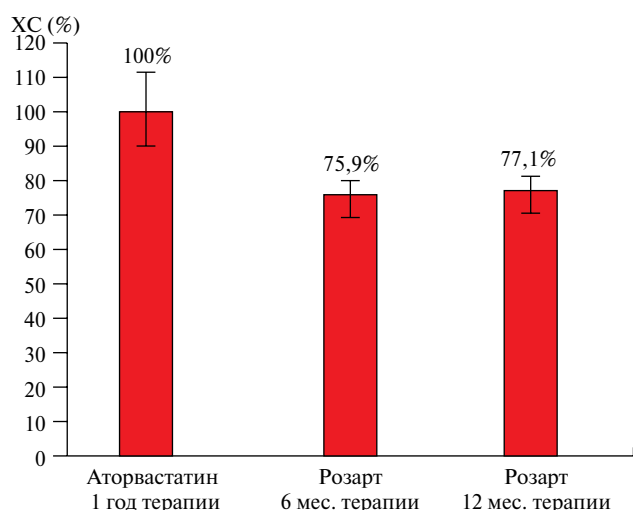


Рис. 1 Динамика ХС в крови больных ИБС на фоне терапии статинами.

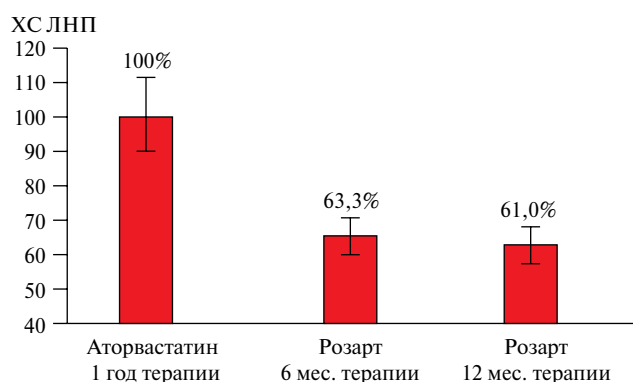


Рис. 2 Динамика ХС ЛНП в крови больных ИБС на фоне терапии статинами.

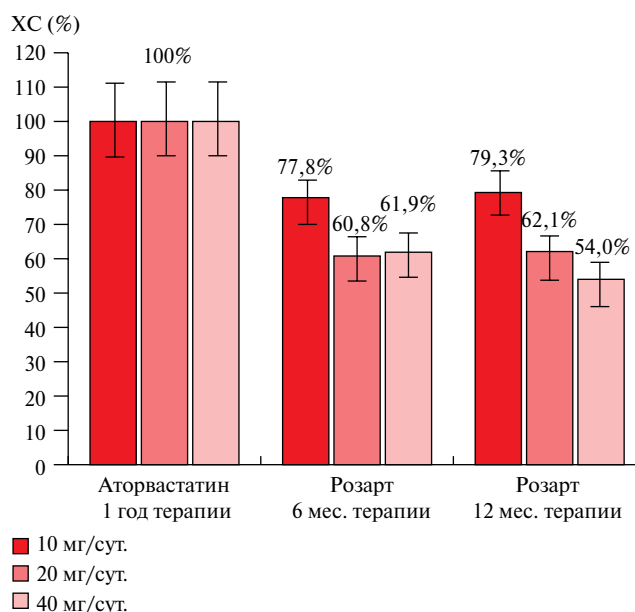


Рис. 3 Динамика ХС в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами.

тервале между клапаном аорты и артерией правой голени, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в артерии (у здоровых лиц его значение $< 5,5$); AI (Augmentation Index) — индекс аугментации, характеризующий растяжимость стенки артерии, определяется как отношение ударной волны к отраженной волне в период систолы на плечевых артериях.

В эти же сроки для оценки степени дисфункции сосудистого эндотелия проводилась манжеточная проба, позволяющая оценить состояние функциональной активности сосудистого эндотелия по степени эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием ультразвукового сосудистого датчика (7 МГц) на аппарате “Vivid S5” (General Electric). Рассчитывался коэффициент эндотелиальной дисфункции (К). $K = ((D_0 - D_2) / D_0) / ((V_0 D_0 - V_2 D_2) / V_0 D_0)$, где $D_0 - D_2$ и $V_0 - V_2$, соответственно, — изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в процессе реактивной гиперемии (у здоровых лиц его значение $> 1,85$).

Статистическая обработка результатов проводилась по программе “Statistic 6,0” с использованием метода Стьюдента. Достоверность различий частотных (бинарных) показателей проводилась учетом arcsin-преобразования частот по Фишеру.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ липидного профиля больных ИБС (I группа), включенных в исследование, показал, что применение аторвастатина 20 мг/сут. в течение года сопровождалось снижением ХС на 25,5%, ХС ЛНП на 36,1%, однако они не достигли целевого уровня: для ХС $< 4,0$ ммоль/л, для ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л [4]. Содержание триглицеридов (ТГ) снизилось на 22,2% и приблизилось к целевым значениям, однако концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) фактически не изменилась. Применение Розарта (10 мг/сут.) в течение 12 нед. у большинства больных (98%) сопровождалось (таблица 2, рисунки 3, 4) дополнительным снижением содержания в крови ХС на 22,2%, ХС ЛНП на 33,7%, ТГ до целевых значений с последующим сохранением на достигнутом уровне на фоне годичной терапии, повышением к 6 и 12 мес. концентрации ХС ЛВП на 6,5% и 8,4%, соответственно.

У больных АГ (II группа) исходный уровень атерогенных липидов был выше (таблица 3, рисунки 2, 3), терапия аторвастатином 20 мг/сут. в течение 1 года сопровождалась их снижением, но целевого уровня они не достигали, и только концентрация ТГ достигла целевых значений.

Применение Розарта в дозе 10 мг/сут. оказалось эффективным в 84% случаев: к 12 нед. терапии ХС дополнительно снизился на 19,5%, ХС ЛНП — на 30,6%, ТГ — на 15,9%, сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении годичной терапии. Уровень ХС ЛВП после замены аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт 10 мг/сут. достоверно не изменился. В тех случаях (16% больных АГ), когда Розарт в дозе

Таблица 3

Динамика параметров липидного профиля и содержания АСТ, АЛТ в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами (М±m)

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения					
		Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
ХС, ммоль/л	Вся группа, n=50	7,23±0,41	4,96±0,29*	4,36±0,25	3,95±0,23^	3,79±0,20^	3,80±0,21^
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	7,13±0,31	4,78±0,22*	4,11±0,22	3,85±0,15	3,72±0,16^	3,79±0,14^
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	7,34±0,43	5,86±0,31*	5,02±0,28	3,89±0,22^	3,56±0,19^	3,64±0,19^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	8,2±0,58	7,37±0,39*	6,20±0,36	5,42±0,28^	4,56±0,25^	3,98±0,22^
ХС ЛНП, ммоль/л	Вся группа, n=50	4,88±0,23	2,87±0,13*	2,34±0,14	1,98±0,16^	1,73±0,09^	1,70±0,13^
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	4,78±0,20	2,63±0,12*	2,07±0,12	1,82±0,08^	1,72±0,07^	1,68±0,09^
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	5,14±0,21	3,14±0,17*	3,10±0,16	2,18±0,11^	1,74±0,12^	1,71±0,09^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	5,66±0,18	5,12±0,12*	3,91±0,21	3,56±0,20	2,27±0,18^	1,9±0,11^
ХС ЛОНП, ммоль/л	Вся группа, n=50	0,85±0,05	0,69±0,05*	0,61±0,04	0,60±0,04	0,62±0,07	0,67±0,05
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	0,89±0,06	0,69±0,04*	0,59±0,03	0,58±0,04	0,61±0,04	0,66±0,04
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	0,98±0,07	0,73±0,04*	0,67±0,04	0,66±0,04	0,65±0,05	0,70±0,05
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	0,87±0,09	0,75±0,06*	0,69±0,04	0,68±0,05	0,70±0,06	0,64±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	Вся группа, n=50	1,34±0,07	1,39±0,07	1,43±0,06	1,45±0,05	1,47±0,04	1,44±0,06
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	1,35±0,06	1,42±0,08	1,45±0,07	1,46±0,06	1,49±0,06	1,47±0,05
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	1,10±0,09	1,12±0,07	1,15±0,09	1,16±0,09	1,21±0,08	1,23±0,08
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	1,48±0,09	1,52±0,08	1,59±0,12	1,58±0,11	1,59±0,12	1,42±0,11
ТГ, ммоль/л	Вся группа, n=50	1,89±0,11	1,52±0,09*	1,40±0,08	1,30±0,12	1,35±0,12	1,46±0,12
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42	1,86±0,12	1,51±0,08*	1,31±0,07	1,27±0,08	1,33±0,06	1,44±0,09
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4	1,95±0,11	1,60±0,10*	1,47±0,09	1,45±0,11	1,42±0,10	1,54±0,08
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4	2,15±0,14	1,63±0,11*	1,52±0,11	1,49±0,12	1,53±0,09	1,42±0,08
АСТ, ед/л	Вся группа, n=50	21,8±1,1	23,6±1,2				
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42			21,9±0,9	25,7±1,1	27,4±1,2	24,7±1,2
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4			26,3±1,1	28,3±1,2	30,9±1,3^	29,1±1,4^
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4			24,6±1,1	26,1±1,1	32,6±1,4^	35,1±1,5^
АЛТ, ед/л	Вся группа, n=50	25,4±1,2	27,1±1,4				
	ЭП Розарта 10 мг/сут., n=42			30,6±1,4	25,8±1,2	22,3±1,0	23,9±1,1
	ЭП Розарта 20 мг/сут., n=4			27,4±1,4	29,3±1,4	31,8±1,2	28,6±1,3
	ЭП Розарта 40 мг/сут., n=4			22,3±1,1	25,7±1,1	42,7±2,6^	40,0±2,4^

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии статинами, ^ — $p<0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина, ЭП — эффективное применение.

10 мг/сут. оказался недостаточно эффективным, хотя уровни ХС и ХС ЛНП продолжали снижаться, но не приближались к целевым значениям, доза Розарта была увеличена до 20 мг/сут. В 8% случаев это позволило достигнуть целевого уровня атерогенных фракций ХС: к 6 и 12 мес. терапии концент-

рация ХС снизилась в сравнении с уровнем в начале применения Розарта на 39,2% и 37,9%, ХС ЛНП — на 44,6% и 45,5%, соответственно. Уровень ХС ЛНП возрос к 12 мес. на 9,8%, содержание ТГ сократилось на 11,3%. У 8% пациентов с АГ доза Розарта была увеличена до 40 мг/сут. В этом случае концен-

Таблица 4

Уровень офисного АД, частота регистрируемых сердечно-сосудистых событий у больных ИБС на фоне терапии статинами ($M \pm m$)

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечение аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
САД, мм рт.ст.	153,6 \pm 5,3	144,8 \pm 5,3	142,7 \pm 6,1	140,2 \pm 6,3	141,9 \pm 5,9 [^]	138,8 \pm 5,2 [^]
Доля больных, не достигших целевого САД (%)	44,2	32,6*	28	18 [^]	20 [^]	16 [^]
ДАД, мм рт.ст.	97,1 \pm 4,1	93,6 \pm 4,1	92,4 \pm 3,5	89,1 \pm 4,2	87,3 \pm 4,1	89,4 \pm 3,9
Доля больных, не достигших целевого ДАД (%)	42,7	36	32	26 [^]	22 [^]	20 [^]
Число госпитализаций по поводу ССЗ за 1 год, n		12				4 [^] , p=0,026
Доля больных, госпитализированных по поводу ССЗ за 1 год, n (%)		11 (22%)				4 [^] (8%), p=0,047
Число ангинозных приступов/нед.	4,12 \pm 0,28	3,07 \pm 0,24*			1,8 \pm 0,17 [^]	1,6 \pm 0,19 [^]
Число таблеток нитроглицерина/нед.	4,46 \pm 0,32	3,27 \pm 0,21*			2,05 \pm 0,17 [^]	1,86 \pm 0,22 [^]
Число развившихся ИМ за 1 год		4				1, p=0,151
Число случаев дестабилизации стенокардии		6				2, p=0,131
Число ТИА за 1 год		3				0 [^] , p=0,015
Число мозговых инсультов		0				0
Число гипертонических кризов за 1 год		17				8 [^] , p=0,037
Случаи смерти		0				0

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина, [^] — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

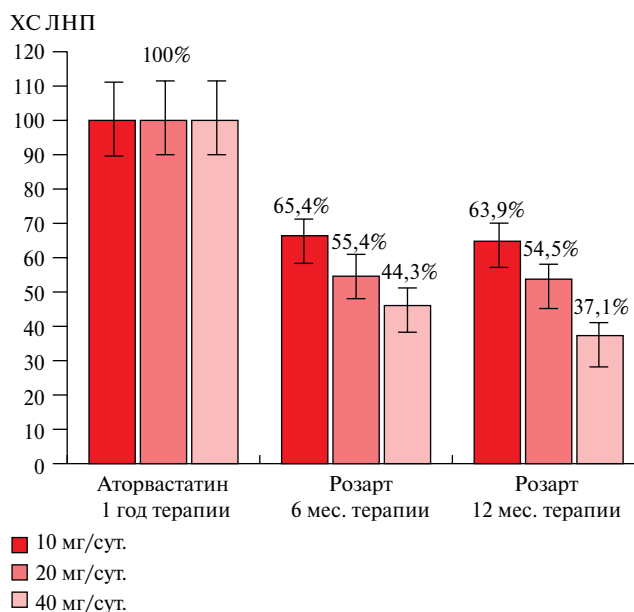


Рис. 4 Динамика ХС ЛНП в крови больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами.

трация ХС в сравнении с моментом начала применения Розарта сократилась к 12 мес. терапии на 46% и достигла целевых значений. Уровень ХС ЛНП существенно снизился на 55,7%, но не достиг целевого значения у 2 пациентов, в связи с чем в даль-

нейшем гиполипидемическая терапия была усилена эзетимибом 10 мг/сут. Также у этих больных АГ не удалось повысить, в сравнении с началом терапии Розартом, уровень ХС ЛВП к 12 мес., в тоже время удалось сократить концентрацию ТГ на 12,9%.

Обращает внимание, что на протяжении всего периода исследования в обеих группах не наблюдалось существенного прироста АСТ, АЛТ, который мог бы потребовать коррекцию проводимой статинотерапии. При оценке активности КФК, ее значения не выходили за пределы нормы.

Таким образом, замена аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт 10 мг/сут. у больных АГ, хронической ИБС с очень высоким ССР позволил добиться более значимого снижения ХС, ХС ЛНП, в большинстве случаев достигнуть целевого уровня указанных параметров. В незначительном числе случаев у больных АГ с исходно тяжелой формой гиперхолестеринемии для достижения целевых значений ХС и ХС ЛНП потребовалось увеличить суточную дозу Розарта до 20 мг/сут. (8%) и до 40 мг/сут. (8% случаев). Только в 4% случаев Розарт 40 мг/сут. не позволил добиться целевого уровня ХС ЛНП, что потребовало назначения в качестве дополнительного средства эзетимиба 10 мг/сут.

Замена аторвастатина на Розарт не сопровождалась достоверным изменением величины САД и ДАД как в I, так и II группах больных, однако доля боль-

Таблица 5

Уровень офисного АД, частота регистрируемых сердечно-сосудистых событий у больных АГ очень высокого ССР на фоне терапии статинами ($M \pm m$)

Показатель	Срок наблюдения					
	Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 нед. лечения Розартом	12 нед. лечения Розартом	6 мес. лечения Розартом	12 мес. лечения Розартом
САД, мм рт.ст.	147,4±6,2	144,6±5,4	143,8±5,1	141,6±5,1	138,4±5,2*	137,2±5,8
Доля больных, не достигших целевого САД (%)	68	56*	51	40	36^	34^
ДАД, мм рт.ст.	89,6±4,0	90,3±4,1	90,1±4,0	88,1±3,9	85,4±3,8	86,8±3,5
Доля больных, не достигших целевого ДАД (%)	52	44*	32	28	26^	22^
Число госпитализаций по поводу ССЗ за 1 год		9				5, p=0,132
Доля больных, госпитализированных по поводу ССЗ за 1 год, n(%)		11 (22%)				5 (10%), p=0,247
Число развившихся ИМ за 1 год		0				1, p=0,150
Появление впервые возникшей стенокардии		0				2^, p=0,047
Число ТИА за 1 год		2				0^, p=0,047
Число мозговых инсультов		0				0
Число гипертонических кризов за 1 год		24				11^, p=0,038
Случаи смерти		0				0

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различия между исходным значением и значением после применения аторвастатина, ^ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

Таблица 6

Состояние параметров жесткости сосудистой стенки и коэффициент дисфункции сосудистого эндотелия у больных ИБС на фоне терапии статинами ($M \pm m$)

Параметры	Группы больных	Сроки наблюдения		
		Терапия аторвастатином в течение 1 нед.	Терапия Розартом 6 мес.	Терапия Розартом 12 мес.
R — CAVI	Вся группа, n=50	8,20±0,16	7,40±0,14^	7,20±0,17^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	8,16±0,15	7,42±0,14^	7,19±0,17^
AI	Вся группа, n=50	1,32±0,05	1,18±0,03	1,12±0,04^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	1,32±0,05	1,18±0,03	1,12±0,04^
К усл.ед.	Вся группа, n=50	0,863±0,027	1,013±0,039^	1,189±0,044^
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут, n=49	0,861±0,027	1,015±0,037^	1,193±0,042^

Примечание: ^ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

ных, не достигших целевого уровня САД и ДАД, достоверно снижалась в обеих группах (таблицы 4, 5).

Включение Розарта в комплексную терапию больных хронической ИБС (таблица 4) сопровождалось изменением числа регистрируемых сердечно-сосудистых событий: число госпитализаций за год по поводу ССЗ сократилось на 67,7%, частота дестабилизации стенокардии имела тенденцию к снижению, число гипертонических кризов за год уменьшилось на 52,9%, число ИМ за год также имело тенденцию к снижению; за год ретроспективного наблюдения 2 случая Q-ИМ, 2 случая неQ-ИМ, в период лечения Розартом — 1 случай Q-ИМ с ангиопластикой. В период ретроспективной оценки отмечено 3 случая ТИА, в период лечения Розартом случаи ТИА отсутствовали. Развитие моз-

говых инсультов и смерти в периоды оценки не наблюдали.

В группе больных АГ число госпитализаций по поводу ССЗ имело тенденцию к снижению: с 9 до 5 случаев. В ретроспективном периоде наблюдения было зарегистрировано 2 случая ТИА, на фоне терапии Розартом ТИА не отмечены. У 2 больных АГ развилась впервые возникшая стенокардия, которая в 1 случае закончилась Q-ИМ с выполнением отсроченной ангиопластики, хотя достоверно частота ИМ при замене статина не изменилась. Частота гипертонических кризов в период лечения Розартом сократилась на 54,2%. Случаи смерти и мозговых инсультов в группе отсутствовали.

Оценка степени выраженности эндотелий-протективного и ангиопротективного эффектов Розарта

показала, что у больных ИБС Розарт в дозе 10 мг/сут., после длительной терапии аторвастатином 20 мг/сут. приводил к достоверному снижению жесткости стенки магистральных артерий. В частности, CAVI при 6 мес. терапии снижался на 9,8%, AI на 7,8%, через 12 мес. — на 12,2% и 11,7, соответственно

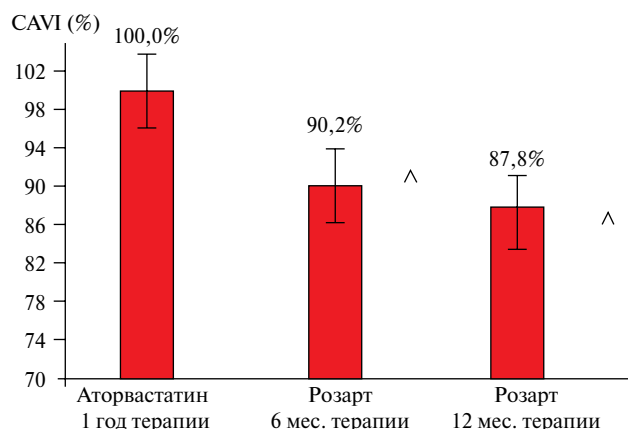


Рис. 5 Изменение параметров жесткости сосудистой стенки (CAVI) у больных ИБС на фоне терапии статинами.

Примечание: Λ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

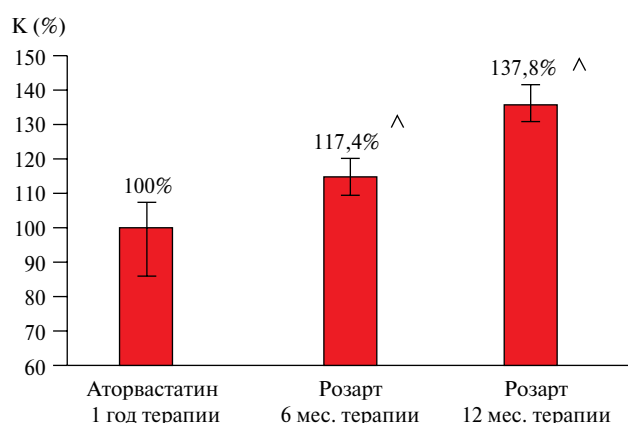


Рис. 6 Динамика коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (K) у больных ИБС на фоне терапии статинами.

Примечание: Λ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

(таблицы 6, рисунки 5, 6). Что сочеталось с улучшением вазодилатирующей функции эндотелия магистральных сосудов: значение K к 6 мес. терапии возросло на 17,4% к 12 мес. — на 37,8%.

У больных АГ с высоким ССР применение Розарта в средней дозе 10 мг/сут., назначенного после длительной терапии аторвастатином 20 мг/сут., позволило снизить значение CAVI через 12 мес. терапии на 14,1%, AI — 7,9%, хотя в первые 6 мес. терапии динамика указанных параметров была невыраженной (таблица 7, рисунки 7, 8). Последнее, вероятно, обусловлено незначительным повышением значений этих показателей перед началом терапии Розартом и предшествующим воздействием аторвастатина, который принимали больные, до включения в исследование. При этом под влиянием Розарта наблюдалось существенное улучшение функции сосудистого эндотелия: величина коэффициента эндотелиальной дисфункции (K) возрастала к 6 мес. терапии на 20,5%, к 12 мес. — на 28,1%.

Таким образом, замена аторвастатина 20 мг/сут. на Розарт у больных ИБС и у лиц с АГ очень высокого ССР, позволяет провести дальнейшее снижение уровня ХС и ХС ЛНП до целевых значений у большинства больных, при назначения Розарта в стартовой дозе 10 мг/сут., оказавшейся эффективной и достаточной, хотя согласно АСС/АНА (2013), лечение таких больных нередко предполагает использование больших доз.

Полученные результаты согласуются с рядом многоцентровых, международных исследований, посвященных оценке гиполипидемической эффективности розувастатина и его влиянию на маркеры воспаления: STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), ORBITAL (Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL-C goals), DISCOVERY (DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy), COMETS (COmparative study with

Таблица 7

Состояние параметров жесткости сосудистой стенки и коэффициент дисфункции осудистого эндотелия у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами ($M \pm m$)

Параметры	Группы больных	Сроки наблюдения		
		Терапия аторвастатином в течение 1 нед.	Терапия Розартом 6 мес.	Терапия Розартом 12 мес.
R — CAVI	Вся группа, n=50	7,11±0,17	6,72±0,15	6,10±0,13 ^Λ
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	6,92±0,012	6,41±0,17	5,93±0,14 ^Λ
AI	Вся группа, n=50	1,16±0,03	1,08±0,04	1,05±0,04 ^Λ
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	1,12±0,03	1,05±0,03	1,01±0,04
K, усл.ед.	Вся группа, n=50	1,021±0,038	1,231±0,044 ^Λ	1,308±0,041 ^Λ
	Эффективное применение Розарта 10 мг/сут., n=42	1,134±0,021	1,369±0,051 ^Λ	1,441±0,043 ^Λ

Примечание: ^Λ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrom), PLUTO (Pediatric Lipid-redUction Trial of rOsuvastatin), POLARIS (A 26-Week, Double Blind, Randomised, Multi-Centre, Phase IIIb, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Rosuvastatin (40 mg) With Atorvastatin (80 mg) in Subjects With Hypercholesterolaemia and Coronary Heart Disease or CHD Risk Equivalents), SOLAR (Comparing the Efficacy and Safety of Rosuvastatin with Atorvastatin and Simvastatin), EXPLORER (Compare the Safety & Efficacy of Rosuvastatin 40 mg in Combination With Ezetimibe 10 mg) и др.; торможению и регрессу атеросклероза: ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin), ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound — Derived coronary atheroma burden), SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Travascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin Trial); сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (COntrolled ROsuvastatin multiNAtional Trial in Heart Failure), JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), LUNAR (Limiting Under treatment of lipids in ACS with Rosuvastatin). Было показано: STELLAR, MERCURY, SOLAR, что розувастатин в малых и средних дозах (10–20 мг/сут.) превосходит другие статины (аторвастатин, симвастатин), используемые в больших дозах, по гиполипидемической активности в отношении ХС, ХС ЛНП, увеличению ХС ЛВП [11–13] и клиническим проявлениям атеросклероза [14].

Полученные данные о фактическом отсутствии гепатотоксического и миопатического побочных эффектах Розарта согласуются с результатами международных исследований брендовой формы розувастатина, и подтверждают безопасность длительного применения розувастатина (Розарт, Актавис) [15, 16].

Применение Розарта у больных с очень высоким ССР на фоне АГ независимо от наличия или отсутствия ИБС сопровождается уменьшением жесткости сосудистой стенки, которое не зависит от выраженности гипохолестеринемического эффекта: для CAVI — $R=0,41 \pm 0,11$; для AI — $R=0,48 \pm 0,13$, что подтверждается аналогичными исследованиями других статинов и обусловлено, вероятно, угнетением синтеза геранил-пирофосфата, активирующий киназу Rho-типа [17], которые в свою очередь контролируют функциональную активность эндотелия клеточных структур интимы [18], изменяя их проницаемость [19], инициируя адгезию и миграцию моноцитов через эндотелий [20].

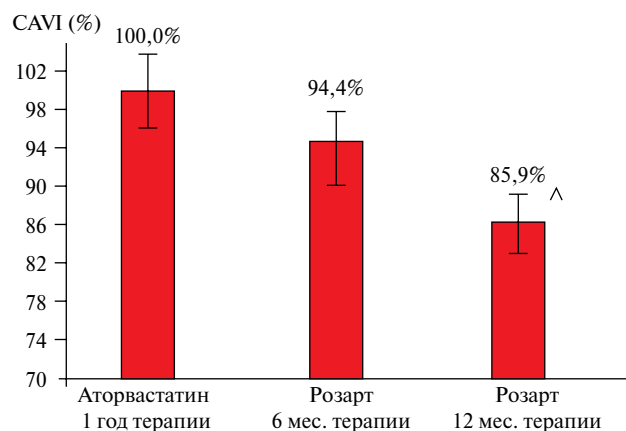


Рис. 7 Изменение параметров жесткости сосудистой стенки (CAVI) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами.

Примечание: Δ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

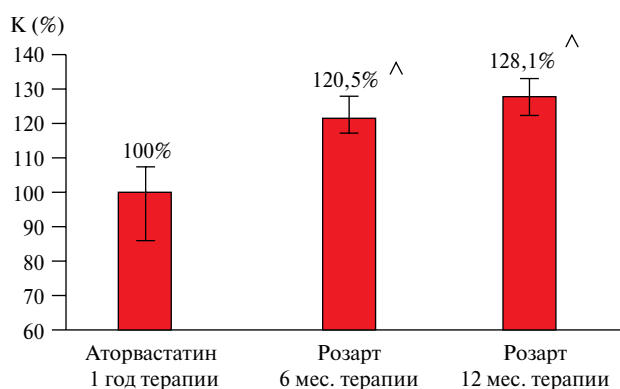


Рис. 8 Динамика коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (K) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии статинами.

Примечание: Δ — $p < 0,05$ — достоверность различия со значением после применения аторвастатина в течение 1 года.

Описанная выше способность Розарта улучшать функцию сосудистого эндотелия артерий, активируя эндотелий-зависимую вазодилатацию, подтверждает эндотелий-протективный эффект Розарта [21], связанный, по всей видимости, со способностью розувастатина индуцировать транскрипцию генов NO-синтазы в эндотелиоцитах [22], чем могут быть обусловлены полученные нами данные о снижении частоты ангиальных приступов и потребности в сублингвальных нитратах у больных ИБС при длительной терапии Розартом.

Уменьшение параметров жесткости сосудистой стенки и улучшение NO-генерирующей функции эндотелия артерий на фоне приема Розарта, свидетельствуют о наличии антиатерогенных сдвигов со стороны морфофункциональной структуры артериального русла, т.к. ведущим пусковым фактором атерогенеза служит дисфункция эндотелия,

приводящая к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активации синтеза соединительного матрикса, утолщению меди артерий на фоне накопления ХС и других липидных компонентов в сосудистой стенке, что в итоге приводит к нарушению упруго-эластических свойств сосуда, регуляции его тонуса. Нарушения эластичности и вазорегулирующей функции артерий ассоциируется с началом и прогрессированием формирования атеросклеротической бляшки, дисбалансом системы коагуляции, что было подтверждено в исследованиях Rotterdam Study и ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) и находит отражение в Европейских рекомендациях [23] по лечению АГ.

Заключение

Полученные результаты показали, что у пациентов очень высокого ССР, проходящих лечение в условиях реальной амбулаторной клинической практики замена аторвастатина (20 мг/сут.) на Розарт, позволяет повысить эффективность лечебно-профилактической фармакотерапии, что выражается:

— в дальнейшем снижении концентрации ХС, ХС ЛНП, что позволило в подавляющем большинстве случаев достигнуть целевого уровня атерогенных липидов;

— в увеличении доли больных, достигших целевого уровня АД за счет повышения эффективности антигипертензивной терапии;

— в улучшении параметров эластичности сосудистой стенки, о чем свидетельствуют CAVI, AI;

— в повышении эндотелий-дилатирующей активности сосудистого эндотелия;

— в снижении частоты госпитализаций по поводу ССЗ, ангиальных приступов и потребности в сублингвальных нитратах у больных ИБС, уменьшении гипертонических кризов, частоты ТИА.

При этом повышение гиполипидемической эффективности статинотерапии, усиление отдельных плеотропных эффектов сочетались с отсутствием сколько-нибудь значимого гепатотоксического и миопатического эффектов, что позволяет рекомендовать широкое применение Розарта у больных с очень высоким ССР в условиях амбулаторного лечения таких пациентов.

Литература

- Shalnova SA, Oganov RG, Share FG, Ford J. Coronary heart disease. The current reality according to the world Register CLARIFY. *Cardiology* 2013; 53(8):28-33. Russian (Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Т. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного Регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; 53(8):28-33).
- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Combination of ischemic heart disease other noncommunicable diseases in adult population: Association with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(4):44-5. Russian (Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(4):44-5).
- Muromtseva GA, Kontseva AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of noncommunicable disease risk factors in Russian population in 2012-2013 the results of the study ESSAY of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6):4-11. Russian (Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6):4-11).
- Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. *Russ J Cardiol* 2012;4 (96):1-32, Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. *Российский кардиологический журнал* 2012;4(96):1-32, приложение 1).
- Susekov AV. Modern approaches in the treatment of dyslipidemia: from scientific discussions to a particular patient. *Medical Council* 2015;12:94-103. Russian (Сусеков А. В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. *Медицинский совет* 2015;12:94-103).
- Kotseva K, Wood D, DeBacker G, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- Van Gance E, Laforest L, Burke T. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observation study. *Clin. Ther* 2007;29:1671-81.
- Kireeva VV, Koch NV, Lifshits GI, Apartsyn KA. Dysfunction of the endothelium as a cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects. *Russ J Cardiol* 2014;10(114):64-8. Russian (Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Апарсин К. А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал* 2014;10(114):64-8).
- Drapkina O, Paladina L, Samenkova E. Pleiotropy effects of statins. The influence on the stiffness. *Doctor* 2012;9:5-8. Russian (Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плеотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость. *Врач* 2012;9:5-8).
- Shalnova SA, Deev AD. Mortality trends in Russia in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;10(6):5-10. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):5-10).
- Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006;151(975):e1-9.
- Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:343-52.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. For the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. The JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(2):2195-207.
- Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10(6):969-86.
- Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, et al. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 2012;221(2):471-7.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
- Ridley AJ. Rho family proteins: coordinating cell responses. *Trends Cell Biol.* 2001;11:471-7.
- Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res.* 2000; 261:44-51.
- Strey A, Janning A, Barth H, Gerke V. Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration. *FEBS Lett.* 2002; 517:261-6.
- Statensko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with diabetes mellitus of the 2nd type on the background of combined antihypertensive therapy. *Therapeutic archive* 2014; 86(8): 90-3. Russian (Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив* 2014; 86(8): 90-3).
- Worthylake RA, Lemoine S, Watson JM, Burrigge K. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration. *J Cell Biol.* 2001;154:147-60.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.