

Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

10 фактов о розувастатине для принятия клинического решения

Около 20 лет назад клиницисты впервые столкнулись с новым препаратом группы статинов розувастатином (РЗВ). Тогда многие недоумевали и полагали, что вопросы интенсивной, хорошо переносимой и высокоэффективной статинотерапии ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома (ОКС), комбинированных дислипидемий решены благодаря аторвастатину – мощному препарату с приемлемым профилем безопасности. Это справедливо во многом и поныне. Однако первые же сравнения показали: «их лица хоть и схожи, но различны выражения».

Так, в одном из первых исследований STELLAR у лиц с метаболическим синдромом в группе РЗВ, помимо значимого уменьшения содержания холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), было установлено дозозависимое увеличение ХС ЛПВП как фактора снижения риска (Jones et al., 2003). Затем в масштабном исследовании JUPITER по первичной профилактике ИБС у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенной концентрацией С-реактивного белка (СРБ) впервые наблюдалось снижение общей смертности на 20% в группе РЗВ по сравнению с плацебо (Ridker et al., 2012). В испытании ASTEROID изучали развитие атеросклеротических бляшек с помощью тогда еще нового прямого внутрисосудистого ультразвукового исследования IVUS. Было установлено, что постоянный прием РЗВ вызывал стабилизацию, а также приводил к регрессии атеросклеротического процесса в коронарных сосудах (Nissen et al., 2006).

Однако, несмотря на вышеперечисленные позитивные характеристики, в течение 10 лет РЗВ был доступен только в оригинальной форме, что делало его применение крайне узким, а длительное многолетнее использование – единичным. Потребность в качественном генерическом препарате РЗВ стала жизненно важной.

Такова прелебда истории применения данного средства, поскольку первый качественный генерик РЗВ Роксера появился в украинской клинической практике 10 лет назад. Рассмотрим факты о РЗВ в целом и Роксере в частности, сопутствовавшие появлению препарата и успеху в международном масштабе, а также аргументы, являющиеся основанием для начала и продолжения терапии сегодня.

Расширение показаний

Факт 1: РЗВ в неотложной и плановой инвазивной кардиологии – улучшение клинических исходов

Важна не только доза препарата, но также оперативность и время назначения. Показательным в этом смысле является исследование ROLOCO при участии 290 пациентов (Ucar et al., 2013). Также стоит отметить работу E. de Souza et al. (2017), где базисная нагрузка РЗВ была приравнена по эффективности к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которую применяют при проведении чрескожного коронарного вмешательства. Около 500 больных в целом получили нагрузочную дозу (40 мг) РЗВ в сравнении с плацебо перипроцедурно. При сопоставимой клинической тяжести в группах использование РЗВ ассоциировалось с нормализацией не только концентрации СРБ, но и протромботических интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ингибитора активации плазминогена (р=0,004) и растворимой формы фактора некроза опухоли (Larsen et al., 2019). Это привело к достоверному снижению частоты перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ), годовичного уровня неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС), частоты рестенозов после стентирования, уменьшению количества повторных реваскуляризацій.

В исследовании YELLOW к успеху привела консервативная терапия РЗВ гемодинамически значимых стенозов (фракционный резерв кровотока <08) (Kini et al., 2013). Данные IVUS (Li et al., 2015) показали, что в основе эффекта лежат снижение темпа прогрессирования атеросклеротического процесса и стабилизация структуры бляшки, включая способность РЗВ стабилизировать *vasa vasorum*. Кроме того, группа ученых IBIS-4 в ходе серийных IVUS-исследований показала, что этот эффект распространяется на стабилизацию и регресс коронарного атеросклероза во всем коронарном русле после перенесенного ИМ с элевацией сегмента ST (Raber et al., 2015). Национальный регистр острого ИМ (FAST-MI) в 2019 г. добавил аргументы, согласно которым положительное влияние терапии РЗВ выходит за рамки годовичного, сохраняясь на протяжении пяти лет после ИМ.

Факт 2: нефропротекция

Победой в данном направлении следует считать доказательства клинически значимой нефропротекции в ситуациях инвазивных процедур с применением контраста. В исследовании PRATO более 500 больных ОКС перед ЧКВ получали нагрузочную дозу РЗВ 40 мг с последующим переходом на 20 мг/сут либо лечились без таковой (Leoncini et al., 2014). Острое повреждение почек и контраст-индуцированная нефропатия развивались значительно реже (р=0,003) у пациентов на нагрузочной дозе РЗВ. Также у больных наблюдалось достоверное снижение НССС и ренальных событий, частоты смерти и нефатального ИМ в течение шести месяцев. Эти данные легли в основу соответствующих разделов последних рекомендаций по реваскуляризации миокарда, изменив общую клиническую практику.

Факт 3: предотвращение тромбозов независимо от этиологии

Этот факт стал неожиданным еще для исследователей JUPITER в 2004 г., когда применение 20 мг РЗВ у лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенным СРБ достоверно (р=0,007) уменьшило

число тромбозмболий на 43%, так и не найдя полноценного объяснения. Спустя 10 лет в ходе рандомизированного исследования с помощью современных высокотехнологичных цитофлуориметрических методов было выявлено, что РЗВ препятствует образованию тромболейкоцитарных агрегатов, разобщая тем самым тромбоз и воспаление (Sexton et al., 2015, 2019).

Далее последовала публикация крупного метаанализа Kunutsor et al. (2017), включавшего 13 когортных исследований (n=3 148 259) и 21 плацебо-контролируемое испытание (n=118 464). Было показано, что, помимо отмеченного ранее позитивного влияния на артериальный тромбоз под влиянием статинотерапии, наблюдалось уменьшение количества случаев венозного тромбозмболизма до 25%. При этом авторы отметили значительную разницу в эффекте между статинами с максимальным снижением риска под действием РЗВ (р=0,015). В 2018 г. Biderman et al. выявили еще один механизм: достоверное позитивное действие РЗВ на VIII фактор свертывания крови у больных венозной тромбозмболией. В связи с этим факт снижения частоты фибрилляции предсердий и ее осложнений у больных, получающих терапию РЗВ, уже не столь удивляет.

Факт 4: применение препарата у детей от шести лет с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией

Возможность применения статинов в этом контексте считается малопрспективной, учитывая патогенез заболевания, а также появление ингибиторов PCSK-9. Однако последняя группа препаратов пока остается очень дорогой даже для передовых индустриальных стран. С другой стороны, именно РЗВ доказал свою эффективность в этой редкой, но тяжелой группе пациентов с очень ранним развитием НССС. Так, в рамках исследования HYDRA успешно применяли 20 мг РЗВ в составе моно- и комплексной гиплипидемической терапии с эзетимибом и аферезом (Stein et al., 2017).

Факт 5: РЗВ и пандемия COVID-19

Известно, что статины усиливают иммунный ответ, в том числе клеточный противовирусный, активируя презентацию антигена (Kwack, 2000). Длительное использование статинов после окончания рандомизированного исследования ASCOT-LLA (в среднем 11,5 лет) снижало сезонную заболеваемость ОРВИ и частоту осложнений пневмониями (Sever et al., 2008). Как упоминалось выше, РЗВ способен значительно подавлять выработку компонентов «цитокинового шторма»: ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ. Ранее в Сьерра-Леоне были получены позитивные результаты эмпирической терапии лихорадки Эбола, в том числе статинами в составе комплексного лечения (Fedson et al., 2015), а также при MERS коронавирушной инфекции. Уже сегодня во время пандемии COVID-19 в США было проведено два небольших исследования, которые показали, что продолжение статинотерапии у больных ССЗ ассоциировано с положительными исходами и более редким переводом на искусственную вентиляцию легких.

И на солнце есть пятна: факты, требующие осмысления

Факт 6: РЗВ и сахарный диабет

Неприятным открытием стала связь действия РЗВ с повышением частоты роста уровня HbA_{1c} и новых случаев сахарного диабета (СД). Как оказалось, это присуще всем мощным статинам. Но число предотвращенных и тяжелых осложнений при уменьшении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составляет 22%, тогда как увеличение доли новых случаев СД – 9%. С учетом этого факта в международных рекомендациях указывается на отсутствие альтернативы ранней и мощной статинотерапии, в том числе РЗВ, у пациентов с ССЗ и высоким риском их развития. Также, по последним данным, даже снижая чувствительность к инсулину, РЗВ параллельно подавляет экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликирования (RAGEs), что имеет дополнительное независимое прогностическое значение у больных ССЗ, в том числе СД (Koh, 2017).

Факт 7: РЗВ и сердечная недостаточность

После публикации данных исследования CORONA долго не утихали дискуссии по поводу применения у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) статинов в целом и РЗВ в частности (Rogers et al., 2013). Результатом стало решение продолжить прием статинов у больных ишемической ХСН, особенно перенесших острые коронарные события и имеющих атерогенную дислипидемию. Также было установлено, что терапия РЗВ снижала риск повторных госпитализаций на 15–20% (McMurray et al., 2014).

Важные факты непосредственно о Роксере

Факт 8: успешное собственное клиническое исследование

Появление первого генерического европейского РЗВ изменило повседневную клиническую практику, сделав возможным



Е.А. Коваль

его применение у большого числа пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Памятуя о том, что лучше один раз самим увидеть, я и мои коллеги тут же начали собственное одноцентровое клиническое исследование по оценке интенсивности гиполлипидемического эффекта и переносимости Роксера. У 130 последовательно поступавших больных ОКС были определены основные показатели липидограммы. После изучения исходных данных пациентов врачи на свое усмотрение назначали им различный режим лечения Роксерой в доступных тогда дозировках 10 и 20 мг.

Уже через месяц приема была отмечена высокая безопасность препарата (не выявлено ни одного клинически значимого неблагоприятного явления, требовавшего отмены терапии), а также значительная эффективность, несмотря на проявленную к новому лекарственному средству осторожность и частое использование низкой дозы. Средняя суточная доза Роксера составила всего 11,5±3,6 мг. Однако даже ее применение позволило снизить уровень ХС ЛПНП с исходного среднего 2,5 ммоль/л до среднего целевого показателя 1,8 ммоль/л, что в то время было достаточно радикальным подходом к лечению.

Факт 9: клиническое исследование ROSU-PATH и уникальные дозировки РЗВ

Как показала собственная практика, а также наблюдения других врачей, для быстрого снижения уровня ХС ЛПНП до целевого у подавляющего большинства пациентов необходимы как более высокие начальные дозы, так и более быстрое титрование. Эти вопросы были блестяще разрешены в многоцентровом международном клиническом исследовании ROSU-PATH при участии 472 пациентов из семи стран (Smrekar, 2014). Авторы сравнивали эффективность и безопасность двух схем титрования дозы РЗВ: стандартной: 10 мг → 20 мг → 40 мг и альтернативной: 15 мг → 30 мг → 40 мг.

Альтернативная схема с использованием Роксера 15 и 30 мг позволила более быстро и эффективно достичь целевых уровней ХС ЛПНП (59 vs 50% через четыре недели и 73 vs 62% через 12 недель) при одинаковой безопасности (частота возникновения побочных явлений составила <2%). При этом частота достижения целевого уровня липидов была сопоставимой в группе Роксера у больных умеренного и высокого риска, а также перенесших ЧКВ, в первичной и вторичной профилактике.

При анализе эффективности в подгруппах оказалось, что применение стартовой дозы Роксера 15 мг позволило снизить ХС ЛПНП на 50% и привело к более эффективному достижению целевых уровней в сравнении с дозой 10 мг (81 vs 67%). Поэтому дозировку Роксера 15 мг можно рассматривать как оптимальную стартовую дозу, обеспечивающую достижение одной из целей лечения для пациентов групп высокого и очень высокого риска – снижения ХС ЛПНП на 50%.

Использование субмаксимальной дозы Роксера 30 мг открывает новые перспективы для пациентов, нуждающихся в высокоинтенсивной терапии статинами, поскольку дает возможность получить выраженное снижение ХС ЛПНП и избежать назначения максимальной дозы РЗВ 40 мг.

Факт 10: полипилл на основе РЗВ

Несмотря на максимальный позитивный эффект статинов на выживание лиц с ССЗ в сравнении с другими классами препаратов, широкому их применению препятствуют психологические барьеры, терапевтическая инертность, отсутствие видимых и понятных больному быстрых изменений клинических симптомов во время лечения. Поскольку «холестерин не болит», а пациенты не ощущают действия статина, они часто прекращают терапию. Преодолеть эту проблему помогут новые комбинированные препараты, так называемые полипилл, содержащие статин и антигипертензивный компонент в одной таблетке. Примером является Валарокс – комбинация розувастатина и валсартана, востребованная во всех отношениях и отлично переносимая пациентами. Благодаря сочетанию статина с антигипертензивным компонентом, большой будет «видеть» снижение артериального давления и ощущать связанное с этим улучшение самочувствия, что улучшит приверженность лечению статином.

В заключение стоит отметить, что накопленные многочисленные аргументы убедительно доказывают, что 10-летний путь, который проделал европейский препарат розувастатин с клинически доказанной эффективностью и уникальным спектром дозировок Роксера – это путь верных решений и оптимальной клинической терапии.

Список литературы находится в редакции

Роксера®

розувастатин

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



Доведена ефективність,
унікальні дози,
доступна ціна^{1,2}



Нестримна сила

10

РОКІВ

КЛІНІЧНОГО
ДОСВІДУ³



Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину в пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай, слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівня HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія.

Посилання: 1. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62-71. 2. Інформаційно-аналітична база Системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармексплорер» ТОВ «Проксима Пісерч», 2019. 3. Sorvasta (rosuvastatin, 5 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1464/10, Sorvasta (rosuvastatin, 10 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 20 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1468/10, Sorvasta (rosuvastatin, 40 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1470/10, Slovenia.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

2020-0036674