

S.J. Nicholls, медицинский директор Клинического центра диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний г. Кливленда, США

Розувастатин и прогрессирование атеросклероза

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с помощью статинов сопровождается уменьшением риска кардиоваскулярных событий. Поэтому снижение холестерина ЛПНП является неотъемлемым компонентом всех современных руководств по профилактике и лечению кардиоваскулярных заболеваний. Однако в тех же исследованиях было также установлено, что уменьшение частоты клинических событий на фоне статинотерапии не превышает 40%, что означает наличие огромного потенциала для повышения эффективности лечения препаратами этой группы. Одним из наиболее перспективных направлений является изучение механизмов благоприятного влияния статинов на атеросклеротическую бляшку, что стало возможным после появления новых методов визуализации артериальной стенки.

Эволюция визуализирующих исследований артериальной стенки

На протяжении 50 лет золотым стандартом диагностики атеросклеротического поражения сосудов сердца была коронарная ангиография. Метаанализ исследований, в которых использовался этот метод, выявил прямую зависимость между достигнутым уровнем холестерина ЛПНП и прогрессированием атеросклероза (Ballantyne et al., 1998). Так как в эпоху ангиографии интенсивная статинотерапия еще не применялась, наибольшим результатом, которого удавалось достичь, было лишь замедление прогрессирования атеросклероза при максимальном снижении холестерина ЛПНП (около 95 мг/дл). Ангиографические доказательства возможности регрессирования атеросклероза были получены в исследовании – NATS, в котором симваstatин назначался в комбинации с ниацином (Brown et al., 2001), что подчеркивает значение одновременного снижения холестерина ЛПНП и повышения холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Тем не менее уже с самого начала было ясно, что с помощью ангиографии можно визуализировать только просвет сосуда, но не его стенку, что не позволяет достоверно оценить влияние терапии на весь патологический процесс. Подтверждением этому является известное несоответствие между протяженностью ангиографического стеноза и последующим развитием клинических событий. Значительный интерес исследователей вызвало появление новых методов, позволяющих визуализировать непосредственно стенку артерии по всей ее толщине.

С помощью неинвазивной ультрасонографии в В-режиме можно количественно измерять толщину интимы меди (ТИМ) сонных и бедренных артерий. Повышение ТИМ является достоверным маркером риска кардиоваскулярных событий (Boot et al., 1997; Hodis et al., 1998 и др). Метаанализ исследований с применением статинов выявил наличие прямой взаимосвязи между степенью снижения холестерина ЛПНП и замедлением прогрессирования ТИМ сонных артерий (Amarengo et al., 2004).

В исследовании METEOR изучали влияние 2-летнего лечения розувастатином 40 мг/сут или плацебо на прогрессирование ТИМ сонных артерий у пациентов с незначительной гиперхолестеринемией, низким риском по Фрамингемской шкале (10-летний риск <10%) и максимальной ТИМ 1,2-3,5 мм (Crouse et al., 2007). Снижение холестерина ЛПНП до 78 мг/дл при помощи розувастатина сопровождалось замедлением прогрессирования ТИМ. Эти данные свидетельствуют о том, что пользу от лечения розувастатином получают даже пациенты, которые обычно не являются кандидатами на назначение статинотерапии. Важное клиническое значение результатов исследования METEOR подчеркивают негативные наблюдения, полученные в исследовании ENHANCE, в котором более выраженное снижение холестерина ЛПНП в группе комбинированной терапии симваstatином/эзетимибом (на 58% по сравнению с 41% в группе монотерапии симваstatином) не повлияло на

прогрессирование ТИМ у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (Kastelein et al., 2008).

Внутрисосудистая ультрасонография (IVUS) позволяет получать томографические изображения высокого разрешения всей стенки сосуда и таким образом визуализировать протяженность атеросклеротической бляшки в коронарных артериях. На сегодня этот метод является наиболее точным в количественной оценке коронарного атеросклероза.

В исследовании REVERSAL было показано положительное влияние интенсивной статинотерапии на прогрессирование атеромы. В нем 502 пациента с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий рандомизировали на группы интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут) и стандартной (правастатин 40 мг/сут) гипохолестеринемической стратегии. Через 18 мес лечения было установлено, что стандартная терапия (достигнутый холестерин ЛПНП 110 мг/дл) ассоциировалась с увеличением объема атеромы на 2,7%, в то время как в группе интенсивного лечения (достигнутый холестерин ЛПНП 79 мг/дл) этот показатель по сравнению с первоначальным не изменился (Nissen et al., 2004).

Дополнительный анализ исследования REVERSAL показал, что для достижения того же эффекта на атерому, что и при лечении аторвастатином, в случае использования правастатина требовалось в большей степени снизить уровень холестерина ЛПНП. Это позволяет говорить о том, что на эффективность лечения повлияли не только разные дозы статинов, но и качественные различия между двумя препаратами, а именно степень снижения уровня С-реактивного белка – маркера воспаления и достоверного предиктора прогрессирования атеросклероза. С учетом этого большой интерес представляют результаты исследования ASTEROID, в котором изучался статин с наиболее мощными противовоспалительными свойствами – розувастатин.

В исследовании ASTEROID 349 пациентов с ангиографически верифицированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий получали розувастатин 40 мг/сут на протяжении 24 мес (Nissen et al., 2006). Снижение холестерина ЛПНП на 53,2% (до 60,8 мг/дл) и повышение холестерина ЛПВП на 14,7% (до 49 мг/дл) ассоциировалось со значительным уменьшением всех показателей IVUS, характеризующих атерому и свидетельствующих о регрессировании атеросклероза. Таким образом, впервые было показано, что с помощью монотерапии статином можно не только замедлить или приостановить атеросклеротическое поражение коронарных артерий, но и добиться регресса.

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно оценивать протяженность и состав атером, однако ограниченная разрешающая способность позволяет использовать этот метод только для визуализации крупных артерий (сонных артерий, аорты). В исследовании ORION у пациентов, получавших низкую (5 мг/сут) и высокие (40/80 мг/сут) дозы розувастатина, с помощью МРТ

определяли выраженность атеросклероза сонных артерий в динамике (Underhill et al., 2008). Снижение холестерина ЛПНП на фоне лечения розувастатином ассоциировалось с замедлением прогрессирования заболевания и уменьшением размера некротического ядра атеромы, характеризующегося высоким содержанием липидов.

Розувастатин и прогрессирование атеросклероза

У широкого спектра пациентов с различными типами дислипидемии розувастатин снижает уровни холестерина ЛПНП на 45-63% и триглицеридов на 10-35%, а также повышает холестерин ЛПВП на 8-14% (McKenney et al., 2005). Предполагается, что способность розувастатина повышать холестерин ЛПВП обеспечивается снижением катаболизма апоА-I, повышением синтеза апоА-I в печени, активацией рецепторов PPAR α и подавлением активности белка-переносчика эфиров холестерина. В ходе 6-недельного рандомизированного исследования STELLAR с участием пациентов с гиперлипидемией было показано, что в отношении снижения холестерина ЛПНП и повышения холестерина ЛПВП розувастатин превосходит все остальные статины (Jones et al., 2003).

Способность розувастатина оказывать благоприятное влияние на течение атеросклероза, установленная в вышеуказанных исследованиях с использованием визуализирующих методов, согласуется с результатами исследования JUPITER. Это исследование с участием пациентов группы низкого риска было завершено досрочно ввиду очевидного преимущества лечения розувастатином в снижении риска инфаркта миокарда, инсульта, общей и кардиоваскулярной смертности (Ridker et al., 2008).

Выводы

В настоящее время визуализация стенки артерий стала важным инструментом оценки эффективности лекарственных препаратов, используемых для профилактики и лечения атеросклероза. В исследованиях с использованием ангиографии, неинвазивного и внутрисосудистого ультразвука было доказано существование прямой корреляции между уровнем холестерина ЛПНП, достигаемым на фоне лечения статинами, и прогрессированием атеросклеротического процесса. В то же время польза от статинотерапии в высоких дозах обеспечивается комбинацией снижения холестерина ЛПНП, повышения холестерина ЛПВП и противовоспалительного действия. Все эти эффекты присущи розувастатину – эффективному и безопасному препарату с обширной доказательной базой.

Статья напечатана в сокращении.

Expert Rev Cardiovasc Ther.
2008; 6(7): 925-933

Перевод с англ. Алексея Терещенко



КРЕСТОР – самый эффективный статин в снижении уровня холестерина, вызывает регресс атеросклеротической бляшки

После инсульта

После инфаркта миокарда

Сахарный диабет 2-го типа

ИБС: стенокардия

КРЕСТОР™ розувастатин

Краткая информация о применении препарата КРЕСТОР (розувастатин) 10, 20 мг

Фармакологические свойства. Гиполипидемическое средство. Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы.

Показания к применению.

- лечение атеросклероза с целью замедления или отсрочки прогрессирования заболевания у пациентов, которым показана липидснижающая терапия;
- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), как дополнение к диете, когда диета или другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, уменьшение массы тела) не эффективны;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия как дополнение к диете или другой холестеринснижающей терапии или в случаях, когда терапия не подходит пациенту.

Способ применения и дозы. См. инструкцию по медицинскому применению. Крестор принимают внутрь, не разжевывая, глотая целую таблетку, запивая водой, в любое время, не зависимо от приема пищи. Начальная доза составляет 5 или 10 мг в сутки для пациентов, которые начинают лечение препаратом или переводятся с приема других статинов. При необходимости, дозу можно увеличивать до следующей не ранее, чем через 4 недели. Максимальная доза 40 мг.

Побочное действие. См. инструкцию по медицинскому применению. Нежелательные явления, которые наблюдались во время лечения Крестором, были умеренно выражены и проходили самостоятельно. Как и при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, частота возникновения нежелательных явлений дозозависима. Возможны головная боль, головокружение, запоры, тошнота, боль в животе, миалгия, астения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину или любому компоненту таблеток; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение уровня трансаминаз, которое невозможно объяснить, или любое повышение уровня трансаминаз в три и более раз, по сравнению с верхней границей нормы; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.); миопатия; одновременное использование циклоспорина; беременность и лактация; препарат не назначают женщинам, которые не используют адекватные средства контрацепции; возраст моложе 18 лет. Доза 40 мг противопоказана пациентам, которые имеют повышенный риск развития миопатии/рабдомиолиза.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту. Регистрационные свидетельства №UA/3772/01/01, UA/3772/01/02. Текст составлен в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 17.12.2008 г. Текст подготовлен: декабрь 2009 года. Крестор – торговая марка компании АстраЗенека © AstraZeneca 2008-2010

За полной информацией обращаться в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391 52 82.

AstraZeneca

STELLAR: Jones PH, et al. Am J Cardiol. 2003;92:152-60. ASTEROID: Nissen SE, et al. JAMA 2006;295(13):1556-65

PCRE0210UA012010