

Ключевые аспекты применения розувастатина для первичной и вторичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Поскольку в структуре причин смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран мира продолжают преобладать сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), причиной которых является атеросклероз, первичная и вторичная профилактика атеросклеротических ССЗ представляет собой одну из важнейших задач здравоохранения.

По современным представлениям, в основе атеросклероза лежат нарушения обмена липидов (дислипидемии), повреждение эндотелия артерий и развитие хронических системных воспалительных реакций, что приводит к инфильтрации стенок артерий липидами и кальцием с разрастанием соединительной ткани и формированием атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет сосудов. В случаях, когда степень стеноза не достигает 70% просвета артерии, у подавляющего большинства пациентов какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют, что создает картину много благополучия и отсутствия мотивации к медицинскому обследованию и лечебно-профилактическому вмешательству. Тем не менее хорошо известно, что более «молодые», менее плотные и относительно небольшие атеросклеротические бляшки могут быть гораздо уязвимее к разнообразным стрессорным факторам (перепадам артериального давления и частоты сердечных сокращений при физических или психоэмоциональных нагрузках; респираторным вирусным инфекциям и другим заболеваниям, активирующим системные воспалительные процессы; токсическим воздействиям, включая никотин и суррогатные продукты питания и т. д.). Возникающее при этом нарушение целостности поверхности бляшки моментально приводит к образованию тромба, следствием чего в зависимости от артерии, где произошла катастрофа, является внезапная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т. п. у внешне вполне здоровых людей. Так, согласно данным American College of Cardiology (2007), во всем мире каждые 26 с возникает 1 инфаркт миокарда и каждые 40 с — 1 инсульт.

В настоящее время по уровню смертности (прежде всего от ССЗ) Украина по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в Европе, а темпы сокращения

численности населения страны сопоставимы с таковыми во время Голодомора 1932–1933 гг. По данным Государственной службы статистики Украины, за 2011 г. в стране умерли 664 588 человек, при этом подавляющее большинство — 440 352 человек (66,3%) — от ССЗ. В такой ситуации борьба с атеросклерозом должна быть жизненно важным приоритетом отечественной медицины, чего, к сожалению, не происходит в реальной жизни — по данным аптечных сетей, уже многие годы в первую десятку наиболее продаваемых в Украине лекарств входят пищеварительные ферменты, спазмолитики, метаболические средства сомнительной эффективности, но отнюдь не жизненно необходимые препараты для профилактики и лечения атеросклероза.

Сегодня единственным эффективным методом патогенетической терапии обусловленных атеросклерозом заболеваний, убедительно доказавшим возможность существенного снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, а также увеличения продолжительности жизни пациентов, является применение препаратов из группы статинов — ингибиторов гидроксиметилглутарилкоэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА). Эти лекарственные средства обладают не только выраженным гипохолестеринемическим действием, им присущи также так называемые плеiotропные (не связанные с основным эффектом) свойства: нормализация функции эндотелия, подавление медиаторов воспаления в сосудистой стенке и в атеросклеротических бляшках, снижение уровня С-реактивного протеина, антитромботическое и антипролиферативное действие, потенцирование действия антигипертензивных средств.

Метаанализ 10 крупномасштабных исследований, включавших около 80 тыс. пациентов, показал, что применение статинов приводит к снижению частоты острых сердечно-сосудистых катастроф на 27%,

ишемических инсультов — на 18%, общей смертности — на 15%. При этом, в соответствии с данными еще одного метаанализа (14 исследований, свыше 90 тыс. пациентов), снижение статинами уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л в течение 5 лет приводит к уменьшению острых коронарных событий, ишемических инсультов и потребности в реваскуляризации на 20%. Большинство ведущих мировых экспертов по проблеме атеросклероза признают главной и первоочередной целью терапии статинами именно снижение ХС ЛПНП.

Согласно действующим отечественным и зарубежным медицинским рекомендациям, статины являются стандартом первичной и вторичной профилактики атеросклероза, а также связанных с ним ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС).

Решение о назначении антиатеросклеротических средств (прежде всего статинов) конкретному пациенту в целях первичной профилактики атеросклероза должно основываться на определении уровней ХС ЛПНП и общего холестерина (ОХС) плазмы и прежде всего — индивидуального уровня риска смерти этого пациента от ССЗ в ближайшие 10 лет (табл. 1), который в Украине следует рассчитывать по шкале SCORE (вариант для стран Восточной Европы с высоким уровнем риска ССЗ).

В целях вторичной профилактики, т. е. при наличии у пациента любого доказанного атеросклеротического заболевания (перенесенных острых коронарных синдромов, ишемических инсультов; стентировании любых артерий; аортокоронарном шунтировании; атеросклерозе любых артерий по данным ангиографии, ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной или магнитно-резонансной терапии), статины должны назначаться всем больным при отсутствии противопоказаний к их приему и независимо от исходных уровней липидов.

При первичной профилактике целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП для лиц с низким риском смерти в ближайшие 10 лет от ССЗ по шкале SCORE (<1%) составляют соответственно <5,0 и <3,0 ммоль/л, для лиц с умеренным риском (от ≥1 до <5%) — <4,5 и <2,5 ммоль/л, для лиц с высоким и очень высоким риском (≥5%) — <4,0 и <1,8 ммоль/л.

При вторичной профилактике целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП составляют, соответственно, <4,0 и <1,8 ммоль/л (при невозможности их достижения <4,5 и <2,5 ммоль/л).

В амбулаторных условиях целесообразно начинать лечение с минимальной суточной дозы статинов с ее повышением (при необходимости и под контролем уровней трансаминаз и креатинфосфокиназы — КФК) 1 раз в месяц до достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП. Далее при хорошей переносимости лабораторный контроль перечисленных показателей можно проводить 1 раз в 6–12 мес. Следует учитывать, что каждое удвоение дозы статина обуславливает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 6% («правило шести процентов»). На фоне приема статинов допускается превышение верхних границ нормы для аспарат- и аланинаминотрансферазы не более чем в 3 раза, для КФК — не более чем в 5 раз. При возникновении умеренных побочных эффектов у пациентов с наличием атеросклеротических ССЗ (т. е. у лиц с высоким и очень высоким риском) лучше не отменять статин, а попытаться уменьшить его дозу, заменить на другой препарат либо использовать прерывистую схему приема (через день или 1 раз в 3 дня).

В Украине на сегодняшний день зарегистрированы следующие препараты статинов: ловастатин,

Таблица 1. Тактика первичной профилактики атеросклеротических заболеваний в зависимости от уровней риска смерти от ССЗ и ХС ЛПНП					
Общий сердечно-сосудистый риск (шкала SCORE, %)	Уровни ХС ЛПНП				
	<1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)	От 1,8 до <2,5 ммоль/л (от 70 до <100 мг/дл)	От 2,5 до <4,0 ммоль/л (от 100 до <155 мг/дл)	От 4,0 до <4,9 ммоль/л (от 155 до <190 мг/дл)	>4,9 ммоль/л (>190 мг/дл)
<1	Вмешательство не требуется	Вмешательство не требуется	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни; при неэффективности — рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств
≥1 и <5	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни; при неэффективности — рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств	Модификация образа жизни; при неэффективности — рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств	Модификация образа жизни; при неэффективности — рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств
≥5 и <10, т.е. высокий риск	Модификация образа жизни; рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств	Модификация образа жизни; рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств
<10, т.е. очень высокий риск	Модификация образа жизни; рассмотреть вопрос о необходимости назначения лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств	Модификация образа жизни; немедленное назначение лекарств

симвастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин и розувастатин. Однако при схожей переносимости гиполипидемическая эффективность этих препаратов, прежде всего в отношении влияния на ХС ЛПНП, заметно отличается (табл. 2).

Препарат	Суточная доза, мг	Степень снижения ХС ЛПНП, %
Ловастатин	40	31
Правастатин	40	34
Флувастатин	40-80	25-35
Симвастатин	20	35-41
Аторвастатин	10	39
Розувастатин	5	39-45

Среди перечисленных препаратов наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом в наименьшей суточной дозе обладает розувастатин. Учитывая безопасность и переносимость длительного (пожизненного) приема статинов, а также возрастание риска развития побочных эффектов при увеличении суточной дозы у всех препаратов этой группы, при сопоставимом снижении уровня ХС ЛПНП применение наиболее эффективного препарата в наименьшей суточной дозе имеет явное преимущество по сравнению с приемом больших доз менее эффективных препаратов.

Сравнение розувастатина с аторвастатином, правастатином и симвастатином в разных дозировках проводилось в мультицентровом рандомизированном открытом исследовании STELLAR. Розувастатин снижал уровни ОХС и ХС ЛПНП существенно больше, по сравнению со всеми другими статинами, а уровень ТГ — в гораздо большей мере, чем симвастатин и правастатин. Целевые показатели ХС ЛПНП были достигнуты у 82-89% пациентов группы розувастатина (при суточных дозах 10-40 мг/день) и у 69-85% лиц группы аторвастатина (при суточных дозах 10-80 мг/день). Переносимость терапии была схожей для всех сравниваемых препаратов.

Розувастатин является синтетическим статином IV поколения. Его действие основано на селективном конкурентном ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, являющийся предшественником холестерина. Препарат увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к угнетению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), тем самым уменьшая общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные уровни ХС ЛПНП, ОХС и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), сокращает количество аполипопротеина В (АпоВ), ХС ЛПОНП и ТГ, несколько повышая при этом уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I) и уменьшая соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП, АпоВ/АпоА-I, т. е. обладает практически полным спектром антиатерогенных эффектов в отношении обмена липидов.

Его терапевтический эффект проявляется уже на протяжении 1-й недели после начала терапии, а через 2 нед достигает 90% от максимально возможного. Наибольший эффект при непрерывном приеме обычно достигается через 4 нед и далее остается стабильным. Препарат принимают внутрь, запивая водой, в любое время суток независимо от приема пищи. В случае замены другого статина на розувастатин или при первом назначении розувастатина рекомендуется начальная доза 5-10 мг/сут, для пациентов старше 70 лет — 5 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличивать, но не ранее 4 нед после начала терапии.

Препарат является гидрофильным веществом и плохо проникает во внепеченочные ткани, а также в отличие от ловастатина, симвастатина и аторвастатина значимо не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450, существенно влияющими

на фармакокинетику многих широко используемых средств. Это означает, что вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий у розувастатина ниже, а безопасность применения выше, чем у других препаратов его класса. Так, проведенное в США пилотное исследование показало, что розувастатин в дозе 5-10 мг/сут может эффективно применяться при непереносимости других статинов (аторвастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина и ловастатина, а также комбинации симвастатина с эзетимибом).

Противопоказаниями к назначению розувастатина являются:

- повышенная чувствительность к розувастатину либо вспомогательным веществам, входящим в состав его таблетки;
- заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии; стойкое повышение уровня трансаминаз в плазме крови с повышением уровня любой из трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- миопатия;
- беременность;
- одновременный прием циклоспорина или ингибиторов протеаз.

Прием суточной дозы 40 мг противопоказан пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, к которым относятся:

- умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими статинами или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- факторы, обуславливающие увеличение концентрации препарата в плазме крови (принадлежность пациентов к монголоидной расе; сопутствующий прием фибратов, никотиновой кислоты).

Частота побочных эффектов розувастатина сопоставима с таковой для других статинов. Согласно данным контролируемых исследований, наиболее частыми побочными эффектами были: фарингит (12,2%), головная боль (6,6%), простудоподобный синдром (5,3%) и миалгия (5,1%). Частота повышения уровня аланинаминотрансферазы составила 0,5%, а частота развития миопатии (увеличение уровня КФК в 10 раз и более с появлением мышечных симптомов в виде слабости, боли или повышенной чувствительности) — 0,2%. Все случаи миопатии развивались у пациентов, которые получали розувастатин в дозе 80 мг/день, а повышение КФК регрессировало после отмены препарата. В последнее время выявлено, что все статины, в том числе розувастатин, могут вызывать увеличение уровней гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в плазме крови, а также рост (в среднем на 9%) частоты развития сахарного диабета (СД) 2 типа у лиц с факторами риска этого заболевания. Тем не менее проведенный по имеющимся на сегодняшний день научным данным сравнительный анализ рисков развития острых (в том числе фатальных) сердечно-сосудистых катастроф при неназначении и назначении статинов даже с учетом повышения в последнем случае вероятности развития СД (и сопутствующего ему дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений) однозначно склонил чашу весов в пользу целесообразности назначения статинов, хотя проблема применения последних для первичной профилактики атеросклероза у лиц с высоким риском развития СД 2 типа требует дальнейшего изучения.

Результаты ряда исследований (METEOR, ASTEROID, MERCURY-I, MERCURY-II, JUPITER, VOYAGER, STELLAR, URANUS и др.) убедительно показали, что розувастатин не только является самым эффективным статином в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, но и способен значительно повышать уровень ХС ЛПВП, а также замедлять прогрессирование атеросклероза, достоверно снижая риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Так, целью рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования

JUPITER являлось выяснение влияния терапии розувастатином (20 мг/сут) по сравнению с таковой плацебо на частоту основных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, необходимости реваскуляризации, эпизода нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистой смерти) у 17 802 относительно здоровых лиц с нормальным или низким уровнем ОХС и повышенным уровнем С-реактивного белка. Исследование показало высокую эффективность розувастатина в первичной профилактике атеросклеротических ССЗ: частота сердечно-сосудистых событий у лиц, принимавших данный препарат и достигших ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, оказалась на 55% меньше по сравнению с таковой при приеме плацебо, а у тех, кто достиг уровня С-реактивного белка <2 мг/л, — на 62%. По результатам исследования сделан вывод, что применение розувастатина значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, необходимости реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти, а также развития фатального/нефатального инфаркта миокарда и фатального/нефатального инсульта у лиц с показателем риска смерти от ССЗ по шкале SCORE >5%.

В исследовании ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) изучалась эффективность розувастатина в качестве средства вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ. Пациенты с ИБС, подтвержденной количественной коронарной ангиографией, принимали препарат 40 мг/сут в течение двух лет в целях удержания концентрации ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). В результате были отмечены достоверные ангиографические признаки регресса коронарного атеросклероза: уменьшение процента стеноза по диаметру и увеличение минимального диаметра просвета артерий; при этом значительно повышался уровень ХС ЛПВП.

Применение розувастатина также позволяет весьма успешно корректировать дислипидемию у лиц с артериальной гипертензией, представляющих собой наибольшую когорту пациентов с ССЗ в амбулаторной практике. Это подтверждает российское исследование РОЗА, в котором удалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП у 61% больных, ХС ЛПВП у 70% пациентов и ТГ у 73% лиц, при этом в большинстве случаев для нормализации липидного профиля оказалось достаточным назначение данного препарата в дозе 10 мг/сут.

Розувастатин высокоэффективен для нормализации обмена липидов при СД 2 типа и метаболическом синдроме. Кроме того, данные ряда исследований свидетельствуют о его способности уменьшать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц, находящихся на гемодиализе, у пациентов с острым коронарным синдромом, снижать риск венозных тромбозов, тормозить прогрессирование хронических заболеваний почек и аортального стеноза.

Если вообще уместно говорить о частоте назначения статинов в нашей стране, где такие препараты получают всего лишь около 1% нуждающихся в них пациентов (Ю.Н. Сиренко, 2009), то с учетом соотношения стоимости/эффективности до недавнего времени наиболее широкое распространение у практических врачей получили генерические препараты симвастатина и аторвастатина, применение же розувастатина существенно ограничивалось высокой стоимостью оригинального лекарственного средства. Однако в 2012 г. в Украине появились новые генерические препараты розувастатина, значительно более доступные по цене, одним из которых является Розарт производства европейской фармацевтической компании Actavis. При более высокой гиполипидемической эффективности стоимость Розарта сопоставима со стоимостью генерических препаратов аторвастатина европейского производства. Таким образом, появилась возможность достижения и удержания целевых уровней липидов, а также снижения риска острых сердечно-сосудистых катастроф путем применения Розарта в более низкой суточной дозе, за меньшую стоимость и с меньшей вероятностью побочных эффектов по сравнению с приемом других статинов, используемых в отечественной клинической практике.

Р