

V. Barrios, C. Escobar

Место розувастатина в сердечно-сосудистом континууме: от JUPITER до AURORA

Розувастатин всесторонне изучается в рамках широкомасштабной исследовательской программы GALAXY. Исследования спланированы таким образом, чтобы последовательно изучить эффективность и безопасность применения розувастатина на всех этапах сердечно-сосудистого континуума: влияние на факторы риска (дислипидемию) и маркеры воспаления, предотвращение/замедление атеросклеротического поражения органов-мишеней, возможность улучшения клинического исхода, снижение смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий. Данные клинических исследований, доступные сегодня, подчеркивают важность назначения розувастатина на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума с целью достижения максимального результата терапии. В данном обзоре результаты этих исследований представлены в соответствующем порядке.

Этап 1: факторы риска

Результаты различных исследований доказали преимущества розувастатина по сравнению с другими статинами в лечении дислипидемии. В сравнительном исследовании STELLAR у пациентов с гиперхолестеринемией после 6-недельной терапии розувастатином в дозах 10–80 мг уровень холестерина ЛПНП достоверно снизился, причем гиполипидемический эффект розувастатина достоверно ($p < 0,001$) превосходил таковой правастатина (10–40 мг) на 26%, симвастатина (10–80 мг) – на 12–18% и аторвастатина (10–80 мг) – на 8,2%. Кроме того, на фоне приема розувастатина достоверно повышался уровень антиатерогенного холестерина ЛПВП (на 7,7–9,6%), а также снижался уровень триглицеридов (с достоверным преимуществом перед симвастатином и правастатином).

Исследование MERCURY I включало 3140 пациентов с гиперхолестеринемией, ИБС, атеросклерозом или сахарным диабетом 2 типа (СД). Изучались результаты перевода больных с приема правастатина (40 мг), симвастатина (20 мг) или аторвастатина (10–20 мг) на розувастатин в суточной дозе 10 или 20 мг. Переход на препарат с более мощным гиполипидемическим действием дополнительно снижал уровень холестерина ЛПНП, то есть оказался целесообразным с точки зрения достижения целевого уровня холестерина. Аналогичные результаты получены в исследовании MERCURY II, в котором перевод с приема других статинов на розувастатин обеспечил дополнительные преимущества: более выраженное снижение уровня общего холестерина, аполипопротеина В и соотношения аполипопротеин В/А₁. В дальнейшем преимущества гиполипидемического эффекта розувастатина перед аторвастатином у пациентов высокого риска, включая больных с СД 2 типа, метаболическим синдромом, подтвердили исследования POLARIS, DISCOVERY, ECLIPSE, PULSAR, COMETS.

На этапе изучения розувастатина в первичной профилактике знаковым стало исследование JUPITER с участием 17 802 практически здоровых добровольцев (мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет) без гиперхолестеринемии, но с повышенным (2 мг/л) уровнем С-реактивного белка, определяемого высокочувствительными методами (вЧСРБ), который является биомаркером сердечно-сосудистых событий. В этом исследовании оценивалось не только влияние розувастатина в дозе 20 мг на уровень холестерина ЛПНП и вЧСРБ, но и его способность предотвращать инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии и смерть от сердечно-сосудистых причин (комбинированная первичная конечная точка). Участников рандомизировали в две группы: основную, в которой назначали розувастатин в суточной дозе 20 мг, и контрольную (получавших плацебо). Через 1,9 года исследование досрочно остановили из-за явного преимущества розувастатина в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти. Posthoc

анализ исследования JUPITER, опубликованный в 2009 г. в журнале The Lancet, показал, что риск сердечно-сосудистых событий в большей мере снизился у тех пациентов, у которых удалось достичь снижения уровня холестерина ЛПНП и вЧСРБ по сравнению с нормализацией только одного из указанных показателей. Дополнительные преимущества использования розувастатина характеризуются значительным снижением частоты симптомных венозных тромбозов и, казалось бы, здоровых людей. Таким образом, была показана целесообразность раннего воздействия розувастатином на имеющиеся факторы риска для улучшения клинического прогноза.

Кроме того, в клиническом исследовании PLUTO установлена эффективность и безопасность лечения розувастатином семейной гиперхолестеринемии у детей пубертатного возраста и подростков (10–18 лет).

Этап 2: субклиническое поражение органов-мишеней

В четырех исследованиях (METEOR, ORION, CHALLENGER и ASTEROID) изучали влияние розувастатина на субклиническое и клинически выраженное атеросклеротическое поражение органов-мишеней. Статины способны замедлять прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и даже вызывать регресс атеросклероза коронарных и сонных артерий. Следует отметить, что эти результаты получены в популяциях высокого риска у пациентов с высоким уровнем атерогенных липидов в крови или с диагнозом сердечно-сосудистого заболевания. Однако оставались не совсем ясными преимущества терапии статинами у лиц среднего возраста с невысоким риском по Фремингемской шкале и умеренно выраженным субклиническим атеросклерозом. В исследовании METEOR установлено, что длительная терапия розувастатином в дозе 40 мг вызывает замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий, которое достигает уровня статистической достоверности к 12-му месяцу лечения. Это подчеркивает важность длительного лечения статинами не только с целью контроля холестеринемии, но и для профилактики субклинического поражения органов-мишеней.

В исследовании ASTEROID проверяли гипотезу о возможности достижения регресса атеросклероза коронарных артерий (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) под влиянием интенсивной терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут в течение 24 мес. К окончанию наблюдения на фоне снижения и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП и повышения уровня холестерина ЛПВП, по данным ультрасонографии, отмечалось достоверное уменьшение общего объема атеромы в среднем на 6,8% ($p < 0,001$ по сравнению с исходным). Таким образом, ASTEROID – исследование, в котором впервые были получены прямые доказательства регресса атеросклеротической бляшки на фоне приема статина.

Этап 3: сердечная недостаточность

В исследовании CORONA 5011 пациентов старше 60 лет с систолической сердечной недостаточностью (СН) II–IV функционального класса (ФК) по NYHA рандомизировали в две группы: основную (прием розувастатина 10 мг/сут) и плацебо. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт. В результате у пациентов, получавших розувастатин, уровень холестерина ЛПНП снизился в среднем на 45%, а вЧСРБ – на 37,1% по сравнению с группой плацебо, однако по прошествии периода наблюдения (в среднем 32,8 мес) не было установлено различий между группами по частоте наступления первичной конечной точки. В то же время розувастатин достоверно уменьшал частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии ($p < 0,001$). Препарат хорошо переносился больными: частота нежелательных явлений со стороны

печени, почек и мышц по сравнению с контрольной группой не повышалась. В исследовании GISSI-HF по прошествии почти 4 лет наблюдения также не получили достоверных различий в показателях общей смертности у пациентов с хронической СН (ХСН) II–IV ФК по NYHA, распределенных в группы розувастатина (10 мг/сут) и плацебо. При этом розувастатин хорошо переносился больными данной категории вопреки сомнениям о безопасности снижения уровня холестерина на фоне ХСН.

Этап 4: конечные стадии хронической болезни почек

В исследовании AURORA участвовало 2776 пациентов в возрасте 50–80 лет с почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе. Они получали розувастатин в дозе 10 мг/сут или плацебо. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт. Средний исходный уровень холестерина ЛПНП составлял 2,6 ммоль/л. Через 3 мес терапии в группе розувастатина уровень холестерина ЛПНП снизился в среднем на 43%, однако по прошествии периода наблюдения длительностью 3,8 года между группами не обнаружили существенных различий по частоте наступления первичной конечной точки, ее отдельным компонентам и по показателю общей смертности. Таким образом, несмотря на выраженный эффект снижения уровня холестерина ЛПНП, терапия розувастатином не привела к улучшению клинического прогноза у пациентов на гемодиализе. Подобный результат наблюдался и при лечении аторвастатином пациентов с СД 2 типа, находящихся на гемодиализе, когда не отмечалось достоверное влияние терапии

на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт).

Экспертный комментарий

При назначении статинов на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума их положительное влияние на прогноз гораздо более выражено, чем при использовании липидснижающей терапии в развернутых стадиях сердечно-сосудистых заболеваний, когда намного сложнее добиться регресса атеросклероза. Результаты различных клинических исследований розувастатина являются четким подтверждением тому. Так, у пациентов без сердечно-сосудистой патологии, но с повышенным уровнем вЧСРБ (JUPITER) преимущества терапии розувастатином проявились в наибольшей степени. Хорошие результаты применения розувастатина также получены на последующих этапах континуума, когда поражение органов-мишеней и атеросклероз начинают проявляться клинически. Однако на поздних этапах влияние статинов на прогноз гораздо скромнее. В исследовании CORONA оно сводилось к снижению частоты госпитализаций у пациентов с ХСН. Как показало исследование AURORA, на терминальных стадиях континуума при декомпенсации функции почек преимущества назначения статинов невелики. При этом следует отметить, что розувастатин хорошо переносился во всех исследованиях даже пациентами самых тяжелых категорий.

Приведенные данные подчеркивают, что раннее назначение розувастатина позволяет не только достигать целевых показателей липидного профиля крови, но и существенно снижать сердечно-сосудистый риск. Статины следует назначать как можно раньше пациентам с подтвержденным атеросклерозом или высоким риском его развития.

Статья напечатана в сокращении.

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 7(11), 1317–1327 (2009)

Перевод с англ. Дмитрия Молчанова



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 прогрессирующего заболевания у пациентов, которым показана липидснижающая терапия;
- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную 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, независимо 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 дозозависимая. Возможны головная боль, головокружение, запоры, тошнота, боль в животе, миалгия, астения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину или любому компоненту таблетки; 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 циклоспоринол, берберина и лактазы; 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 обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391 52 82.

STELLAR: Jones PH, et al. Am J Cardiol. 2009;92:152–160. ASTEROID: Nissen SE, et al. JAMA. 2008;299(13):1556–1565. PCRE027010A012010