

Применение розувастатина у больных ИБС для коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

Роль статинов в лечении ИБС. Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных ИБС является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов крови. Основными средствами, снижающими уровни холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы статины [1-3]. Этот класс препаратов появился в середине 1980-х гг. Первоначально статины были выделены из плесени грибов, а затем синтезированы химическим путем. Статины на ранней стадии процесса образования мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА конкурентно ингибируют один из важнейших ферментов синтеза ХС – редуктазу ГМГ-КоА. В результате печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на своей поверхности дополнительное количество рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность, что ведет в итоге к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. Статины при назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут) могут реализовать свой гиполипидемический эффект также за счет снижения синтеза ЛПОНП в печени. ЛПОНП, как известно, являются предшественниками ЛПНП.

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений (ССО), снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС), увеличение продолжительности жизни является основной целью лечения статинами. Они оказывают выраженный гиполипидемический эффект, безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных. Рациональное применение статинов в клинической практике позволяет на 25-45% снизить частоту различных ССО, включая смертельные исходы, связанные в первую очередь с коронарной патологией.

Розувастатин. Розувастатин является синтетическим статином III генерации (табл. 1).

Генерация	Статины	Изменение ЛПНП, %	Изменение ЛПВП, %	Изменение общего ХС, %	Изменение ТГ, %
1-я	Ловастатин Правастатин Флувастатин	- 21-42	+ 2-12	- 16-34	- 6-27
2-я	Симвастатин Аторвастатин	- 26-60	+ 5-16	- 19-45	- 12-53
3-я	Розувастатин	- 45-63	+ 8-14	- 33-46	- 10-35

Примечание: (-) – снижение, (+) – повышение, ТГ – триглицериды

Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Розувастатин – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП аполипопротеина (апо) АI: он повышается на разных дозах от 5 до 15%.

В Российской Федерации розувастатин зарегистрирован в 2004 г. для применения у пациентов с гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Препарат применяется в дозах 5-40 мг. Стартовая доза 5-10 мг. Терапевтический эффект розувастатина появляется в течение недели после начала терапии, через 2 нед лечения достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4-й неделе и поддерживается при постоянном приеме.

Повышать дозу любого статина следует, соблюдая интервал в 2-3 нед, так как за этот период достигается оптимальный эффект препарата. Увеличение АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК) до 3 раз выше нормы не считается клинически значимым. Только более высокие значения требуют повышенного внимания врача. Профиль безопасности розувастатина не отличается от других статинов. Частота повышения печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), которую рекомендуется определять через 3 мес после начала лечения розувастатином, составляет менее 0,2%. Длительное лечение розувастатином в дозе 10 и 40 мг/сут не оказывает влияния на исходную протеинурию.

В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. Так, в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared

Across doses to Rosuvastatin) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатином 10, 20, 40 или 40 мг/сут у пациентов с гиперхолестеринемией [6]. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52-63% для доз 10-40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов (ТГ) на 34% и повышал уровень

ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

В исследовании MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy – изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина) – в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10-20 мг/сут по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейского общества по атеросклерозу) [7].

Розувастатин при первичной профилактике. Многоочисленные исследования показали, что розувастатин является самым эффективным статином в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, также значительно повышающим уровень ХС ЛПВП и замедляющим прогрессирование атеросклеротического процесса – основной причины сердечно-сосудистых заболеваний.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER проводилось в рамках большой научно-исследовательской программы Galaxy (Галактика), которая включает более 69 тыс. пациентов в 55 странах по всему миру и посвящена изучению эффектов розувастатина при различных ССЗ и у практически здоровых людей с повышенным сердечно-сосудистым риском [8]. Исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin – «обоснование использования статинов для первичной

профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина») – длительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое крупное клиническое исследование с участием 17 802 пациентов (мужчины в возрасте 50 лет и старше, женщины – 60 лет и старше) без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания. Исследование было спланировано для изучения гипотезы, может ли применение розувастатина в дозе 20 мг 1 раз в сутки приводить к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и других крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП (менее 130 мг/дл или 3,36 ммоль/л) и повышенным сердечно-сосудистым риском, связанным с высоким уровнем С-реактивного белка (2,0 мг/л или выше). С-реактивный белок признан маркером воспаления и ассоциируется с возможностью повышать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Большинство пациентов имели еще один фактор риска, включая артериальную гипертензию, низкий уровень ХС ЛПВП, метаболический синдром, семейный анамнез ранней ИБС или курение. Результаты исследования пациентов, принимавших розувастатин, показали: 1) комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти снизился почти в 2 раза (47%, $p < 0,00001$); 2) риск инфаркта миокарда уменьшился более чем в 2 раза (54%, $p = 0,0002$); 3) риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%, $p = 0,002$); общая смертность значительно снизилась (на 20%, $p = 0,02$). Эти результаты сопровождалось достоверным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ($p < 0,0001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,42 ммоль/л (55 мг/дл). На 37% снизился уровень С-реактивного белка, измеренного методом высокой чувствительности. Частота нежелательных побочных эффектов в сравниваемых группах достоверно не различалась, за исключением новых случаев сахарного диабета, которые достоверно чаще наблюдались у получавших розувастатин (3,0% против 2,4%; $p = 0,01$). Предполагалось, что исследование продлится 5 лет, однако оно было досрочно приостановлено после того, как исследователи обнаружили значительные различия в частоте исходов между сравниваемыми группами больных в пользу розувастатина. Медиана наблюдения составила 1,9 года (максимально 5,0). Таким образом, исследование JUPITER показало, что у практически здоровых мужчин и женщин без гиперлипидемии, но с повышенными концентрациями высокочувствительного С-реактивного белка, длительная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут значительно снижает риск развития ССЗ [9-12].

Применение статинов в РФ. По сравнению с США, развитыми странами Европы и Азии в РФ сохраняется низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связано с различными причинами [13]: плохой приверженностью к терапии (отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии); стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально

неверно, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно; назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты.

Согласно рекомендациям ВНОК [14], целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: общий ХС $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л.

В России, по данным Шальноной С.А. и соавт. [15], статины в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех, кому они были назначены). Дозировка статинов в нашей стране недостаточна, так как только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП.

При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидоснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с очень высоким риском менее 2,0 ммоль/л, а для больных с высоким риском менее 2,5 ммоль/л.

Стандартные дозы статинов для достижения существенного снижения уровня ХС ЛПНП представлены в таблице 2.

Статины	Доза, мг/сут	Снижение уровня ХС ЛПНП, %
Розувастатин	5-10	39-45
Аторвастатин	10	39
Ловастатин	40-80	31-42
Правастатин	40	34
Симвастатин	20-40	35-41
Флувастатин	80	36

Влияние розувастатина на регрессию атеросклероза. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) показана возможность обратного развития толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (с помощью ультразвукового исследования в В-режиме) под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 24 мес у лиц с умеренным повышением уровня ЛПНП и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, относящихся к группе относительно низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным измерения толщины интима-медиа (ТИМ) до лечения и к концу исследования, было отмечено прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином [17, 18]. Исследование показывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС.

В 24-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) [8] при лечении розувастатином в дозах 5 и 40 мг/сут изучались размер и качественное состояние атером в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования

и магнитно-ядерного резонанса у пациентов с повышенным уровнем ХС и бессимптомным течением болезни. Было получено уменьшение количества «опасных» (богатых липидами) атеросклеротических бляшек в сонных артериях более чем на 40%.

Препарат розувастатин обладает выраженным гиполипидемическим действием. По данным исследования ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) показана его возможность вызывать умеренную регрессию коронарного атеросклероза. В этом открытом несравнительном исследовании показано, что значительное уменьшение содержания ХС ЛПНП (в среднем до 1,6 ммоль/л) с помощью розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет вызвало статистически значимую регрессию атеросклеротической бляшки. В исследовании ASTEROID [19] в качестве контроля применялся метод внутриконтрастного УЗИ высокого разрешения. У 507 больных из 53 центров США, Канады, Европы и Австралии исследования проводились с интервалом в 24 мес. Было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 130,4 мг/дл до 60,8 мг/дл (снижение на 53,2%, $p < 0,001$), значительно выросло содержание ХС ЛПВП (на 14,7%, $p < 0,001$). Относительный объем атероматозных бляшек в оцениваемом сегменте коронарной артерии через 24 мес у 349 пациентов в среднем уменьшился на 0,79% (медиана) ($p < 0,001$). В месте наибольшего сужения артерии объем бляшки уменьшился на 6,1 мм³ ($p < 0,001$), а средний нормализованный общий объем атеромы снизился на 6,8% (медиана) ($p < 0,001$). Таким образом, розувастатин оказался достаточно эффективным антиатеросклеротическим средством. Эффект препарата не зависел от возраста и пола пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме.

Антиатерогенное действие статинов, установленное в указанных выше исследованиях, приводит в конце концов к самому главному эффекту лечения больных атеросклерозом – к достоверному снижению смертности от ишемической болезни сердца и головного мозга. Причем статины эффективны как при первичной профилактике

у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

В исследованиях со статинами как при первичной, так и при вторичной профилактике, расхождение кривых выживаемости между больными основной и контрольной групп выявлялось уже через 1,5 года. Иначе говоря, статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом на липиды низкой плотности. Эти эффекты, не связанные со снижением уровня липидов, называются плейотропными, т.е. дополнительными и, как выясняется, играют существенную роль в формировании ранних и поздних эффектов статинов [20].

Если приведенные выше результаты клинических исследований показали, что статины по сравнению с другими сугубо гиполипидемическими методами лечения имеют большую и более раннюю эффективность, то с помощью исследований с динамическим коронарографическим контролем удалось установить, что прекращение прогрессирования коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев атероматоза и даже частичный регресс атероматозных бляшек в венечных и других крупных артериях также происходит на 2 года раньше, чем при применении чисто гиполипидемических воздействий [21]. Плейотропные свойства обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы.

Монотерапия розувастатином оправдана для достижения новых целей по ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у лиц очень высокого риска коронарной болезни сердца: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, операции реваскуляризации на сосудах, имеющие сочетание нескольких факторов риска.

В 6-недельном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании EXPLORER (EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) [22] в параллельных группах оценивались потенциальные липидомодулирующие эффекты розувастатина 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг у 469 пациентов высокого риска (с ИБС или ее эквивалентами) и с исходным уровнем ХС ЛПНП 160-250 мг/дл. Комбинированная терапия снижала уровень ХС ЛПНП (до цифр <100 мг/дл) соответственно у 94 и 79,1% пациентов ($p < 0,001$) и до целевого уровня (<70 мг/дл) у 79,6 и 35,0% пациентов ($p < 0,001$). Переносимость лечения была хорошей.

Розувастатин у больных с сердечной недостаточностью. Исследование CORONA (COntrolled ROsuvastatin in multiNAtional Trial in Heart Failure) – первое крупное одновременное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование статинов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Основной целью исследования была оценка влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут на сердечно-сосудистую и общую смертность. Более 5 тыс. пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (средний возраст 73 года) были рандомизированы на прием розувастатина в суточной дозе 10 мг или плацебо. Исследование продолжалось чуть меньше трех лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, однако количество «атеросклеротических» событий при приеме розувастатина снижалось достоверно [23]. Была отмечена хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина в дозе 10 мг/сут в популяции больных с сердечной недостаточностью III-IV классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов

высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает его перспективным в профилактике органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях развития процесса.

Недавно в России и Украине появился генерик розувастатина Мертенил («Гедеон Рихтер», Венгрия). Это генерический воспроизведенный лекарственный препарат, содержащий то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат. Обе формы препарата по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству должны быть сравнимы. Появление генерических форм розувастатина на российском и украинском фармацевтическом рынке вселяет надежду на то, что это эффективное средство станет доступным широкому кругу пациентов [24]. Показаниями к применению Мертенила являются: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение веса) оказываются недостаточными. Мертенил – розувастатин с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям больных с гиперхолестеринемией. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес приема (30 табл.), повышает приверженность пациента к лечению, а доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препарата. Большинство предприятий, создающих генерики, ответственно относятся к их производству, имеет оборудованные по всем правилам GMP производства, получает сертификаты на свою продукцию в авторитетных европейских организациях, поэтому не следует ограничивать применение эффективных генериков.

Список литературы вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

«Русский медицинский журнал», т. 19, № 5, 2011 г.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«Медична газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151.

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район

область

улица

дом

корпус

квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?