

# Современная позиция розувастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н. Б. Горнякова, А. Б. Сумароков, Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва

## Абстракт

*Ингибиторы синтеза холестерина (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, статины) показали себя реальным инструментом терапевтического воздействия на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Именно с появлением данного класса препаратов появилась возможность активного влияния на течение атеросклероза. Проведено большое количество экспериментальных, клинических исследований и мета-анализов, показавших достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности под влиянием статинов. В данном обзоре мы остановимся на наиболее значимых клинических исследованиях с применением оригинального розувастатина, наиболее эффективного в отношении снижения липопротеидов низкой плотности.*

**Ключевые слова:** статины, розувастатин, атеросклероз, липопротеиды низкой плотности, ишемическая болезнь сердца.

## The modern position of the Crestor® in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

N. B. Gornyakova, A. B. Sumarokov, Yu. A. Prus, I. V. Sergienko  
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

*Inhibitors of cholesterol synthesis (inhibitors of HMG-CoA reductase, statins) have proved to be a real tool of therapeutic effect on the course of cardiovascular diseases. It was with the advent of this class of drugs that an active influence on the course of atherosclerosis appeared. A large number of experimental, clinical studies and meta-analyses showed a significant reduction in cardiovascular and total mortality under the influence of statins. In this review, we will focus on the most significant clinical studies using the original rosuvastatin, the most effective in reducing low-density lipoproteins.*

**Keywords:** statins, rosuvastatin, atherosclerosis, low-density lipoproteins, ischemic heart disease.

Способность статинов реально снижать вероятность неблагоприятных событий была показана уже очень скоро после начала их изучения в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, которые продемонстрировали возможность снижения сердечно-сосудистых осложнений под влиянием терапии статинами примерно на 40%, что явилось уже на заре внедрения этих препаратов большим прогрессом для консервативных методов лечения. Снижение с помощью статинов уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме больного ишемической болезнью сердца (ИБС) на 30% позволяет на треть снизить вероятность развития осложнений коронарной болезни [1–2]. Известно 7 лекарственных препаратов – статинов. Это ловастатин, самый первый препарат в этой группе, симвастатин, правастатин, флувастатин, розуваста-

тин и питавастатин. Последние два относятся к так называемой четвертой генерации статинов и обладают наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, понижая уровень ХС ЛПНП на 45–50%.

## Гиполипидемический эффект розувастатина (Крестор, «АстраЗенека») и его воздействие на маркеры воспаления

Розувастатин привлекает свое внимание как одно из наиболее мощных средств для изменения неблагоприятных сдвигов липидного спектра в организме больного с гиперлипидемией. Патологические механизмы при атеросклерозе имеют существенный липидный и иммунный компоненты. По мнению P. Ridker риск дальнейшего неблагоприятного течения заболевания на фоне интенсивной терапии статинами зависит от выра-

женности каждой из составляющих резидуального риска – липидной и воспалительной [3]. Недостаточное внимание к эффективности лечения по отношению к каждой составляющей может сказаться на дальнейшем течении заболевания.

Розувастатин обладает отчетливым гиполипидемическим эффектом, что проявляется в снижении концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Уровень ОХ, ХС ЛПНП, ХС-не-ЛПВП под влиянием розувастатина снижается линейно в зависимости от дозы [4].

На фоне приема розувастатина отмечается снижение уровня триглицеридов, аполипопротеина В, изменение размеров частиц ХС ЛПНП, подъем концентрации ХС ЛПВП [5]. По данным исследования JUPITER концентрация липопротеина Lp(a) не претерпевала изменений на терапии розувастатином; было отмечено лишь некоторое позитивное изменение в его распределении [6]. Влияние на степень снижения сосудистого риска было одинаковым при высоких и низких значениях концентрации Lp(a).

В 6-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании STELLAR, был отслежен эффект разных дозировок розувастатина (10, 20, 40, и 80 мг в сутки) в сравнении с другими статинами (аторвастатин 10, 20, 40, и 80 мг, симвастатин 10, 20, 40, и 80 мг; и правастатин 10, 20, и 40 мг). В этом исследовании наблюдали 2431 больной с гиперлипидемией (уровень ХС ЛПНП не выше 6,5 ммоль/л, а триглицеридов – не выше 4,5 ммоль/л).

При приеме розувастатина (10–40 мг) отмечено снижение целевого уровня ХС ЛПНП, согласно NCEP ATP III у 82–89% больных, что превосходило соответствующий показатель при терапии другими примененными статинами. При этом, на фоне приема розувастатина в дозе 10–40 мг, отмечено также наибольшее повышение концентрации ХС ЛПВП. Уровень триглицеридов удалось понизить с помощью розувастатина на 20–26%, что превосходило эффекты других использованных статинов. Аналогичное снижение на фоне розувастатина было получено в отношении концентрации Апо В с повышением уровня Апо-А-I на 8,8% в группе больных, принимавших 20 мг препарата. Спектр гиполипидемического действия в подгруппе больных метаболическим синдромом не отличался от эффектов, достигнутых в группе целом [7].

Сравнение эффективности розувастатина в стартовой дозе 10 мг с другими статинами (аторвастатин, симвастатин, правастатин) было проведено в исследовании MERCURY-I у больных первичной гиперхолестеринемией. Лечение розувастатином привело к существенному увеличению числа больных, достигших Европейских целевых уровней ЛПНП, принятых эталоном в то время (менее 116 мг/дл, или менее 3,0 ммоль/л). Так, к 16-й

неделе лечения эта цель была достигнута у 86% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, у 80% пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг ( $p < 0,05$ ), у 72% пациентов, получавших симвастатин 20 мг ( $p < 0,0001$ ), и только у 66% пациентов, принимавших правастатин в дозе 40 мг ( $p < 0,0001$ ). Безопасность и переносимость лечения розувастатином в этом исследовании были хорошими [8]. В последовавшем затем исследовании MERCURY-II был осуществлен переход с лечения симвастатином и аторвастатин на прием розувастатина, что позволило добиться значительного дополнительного снижения уровня липидов. Так к 16-й неделе исследования отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 32,1 до 53,7%, апоВ с 25,0 до 42,6%. Эти международные многоцентровые исследования наглядно показали наиболее выраженный по сравнению с другими препаратами липид-снижающий эффект розувастатина и утвердили его на позиции “наиболее мощного” статина [9].

Помимо способности снижать уровень липидов плазмы статины обладают рядом дополнительных, нелипидных эффектов, получивших название плейотропных, включая противовоспалительный, которые также способствуют эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Наиболее последовательный и значимый шаг в изучении влияния розувастатина на провоспалительные изменения плазмы крови было продемонстрировано в исследовании JUPITER. В исследование включались больные старше 60 лет без гиперлипидемии, но имевшие повышенный уровень С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом. Уровень ХС ЛПНП не превышал 3,4 ммоль/л, а уровень С-реактивного белка превышал 2,0 мг/л. В группе, получавшей розувастатин 20 мг/с наблюдалось 8901 человек, столько же вошло в группу сравнения. Применение розувастатином характеризовалось достоверным снижением частоты регистрации конечных точек, в том числе фатальный/нефатальный инфаркт миокарда зарегистрирован с частотой 0,17/100 человеко-лет наблюдения в группе вмешательства против 0,37 в референтной группе,  $p = 0,0002$ . Уровень С-реактивного белка снижался с исходного 4,2 мг/л до 1,8 (1,1–3,7) у больных, пролеченных на протяжении 48 месяцев. Наиболее успешным в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий было применение розувастатина в группе с повышенным уровнем С-реактивного протеина, даже при близких к норме показателях ХС ЛПНП [11].

В литературе последнего периода уточняются механизмы этих эффектов (например, роль генетически обусловленных полиморфизмов), выраженность нежелательных явлений при особых состояниях (например, у больных сахарным диабетом, хроническая болезнь почек (ХБП)), значение возрастного фактора, различия в эффективности

терапии в зависимости от расовых особенностей.

Представления об эффективности и безопасности розувастатина в основном сформировались на основе начальных исследований и не претерпели изменений в последующем. Лечение розувастатином характеризуется низкой частотой тяжелой миопатии, рабдомиолиза и почечной недостаточности. Новые случаи миопатии и рабдомиолиза по данным длительных клинических исследований составляет  $<0,1\%$  и  $<0,01\%$  соответственно [12]. Протеинурия, которая иногда встречается на фоне терапии розувастатином, вероятно вызвана ингибированием реабсорбции белков в канальцевом аппарате почек.

На фоне розувастатина возможен рост регистрации новых случаев сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина, особенно у пожилых и лиц с воспалительными заболеваниями.

В проведенных масштабных клинических вмешательствах не было отмечено роста онкопатологии по сравнению с плацебо.

Возможны лекарственные взаимодействия, связанные прежде всего с метаболическими превращениями в печени. Розувастатин не проходит предварительного метаболизма (стадия prodrug) и имеет минимальное количество активных метаболитов. Препарат характеризуется биосвоемостью около 20%, он в основном связывается с белками (88%), почечная экскреция составляет 10%. Метаболизируется розувастатин на цитозоме CYP2C9 и в меньшей степени CYP2C19. Ингибирующее влияние могут оказать амиодарон, флуконазол, флувастатин, кетоконазол, в то время как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал оказывают активирующее влияние на эти процессы. Другой значимой для розувастатина точкой является органический трансмембранный анион-транспортный протеин OATP1B3, который ответственен за перенос лекарства из венозных синусов печени в гепатоцит. Ингибиторами этих процессов являются кларитромицин, циклоспорин, эритромицин, сакубитрил, телтромицин, рифампин; активаторы неизвестны [13].

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном приеме розувастатина и антагонистами витамина К, циклоспорином, гемфиброзилом, и антиретровирусными агентами из-за повышения токсичности. Отсутствуют сообщения о клинически значимых взаимодействиях розувастатина и амиодарона. Комбинации с фенофибратом, эзетимибом, омега-3-жирными кислотами представляются безопасными.

### **Розувастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**

Сахарный диабет (СД) 2 типа и метаболический синдром относятся к основным факторам риска ИБС, и характеризуются серьезными изменениями, наблюдаемыми в липидном обмене больных этой патологией. Однако терапия статинами сопрово-

ждается увеличением частоты новых случаев сахарного диабета 2 типа. Больные, получавшие статины и у которых развился сахарный диабет часто имели еще до начала терапии статинами нарушенную толерантность к углеводам, инсулинорезистентность, метаболический синдром. Инсулинорезистентность и СД 2 типа связаны с изменениями липидного профиля, часто встречается гипертриглицеридемия. В наблюдательных исследованиях прослеживалась ассоциация сахарного диабета 2 типа и повышенной концентрацией частиц малого размера ХС ЛПНП и обратная связь с частицами большого размера ХС ЛПВП, что говорит о несомненной общности механизмов развития атеросклероза при сахарном диабете. Появление новых случаев заболевания вследствие проводившейся терапии требует длительного, специально организованного наблюдения за большой группой. В 2010 году был опубликован мета-анализ N Sattar et al, в котором было обнаружено на статистическом материале незначительное повышение частоты новых случаев диабета при лечении статинами. Авторы проанализировали данные 91140 обследованных лиц: один случай заболевания диабетом II типа возникал после четырех лет терапии у 253 наблюдаемых практически здоровых лиц [14]. В работе Preiss D et al, проанализировавших данные липидных исследований TNT, PROVE-IT, A to Z, IDEAL, SEARCH, были рассмотрены данные 32 752 больных, определялось более выраженное влияние интенсивной гиполипидемической терапии на возникновение новых случаев диабета по сравнению с средне дозой терапией [15]. Опубликованный вскоре мета-анализ Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators [16] "взвесил" риски возникновения диабета и риски основного сердечно-сосудистого заболевания. Польза от гиполипидемического действия статинов в виде снижения ХС ЛПНП была несравнимо выше, поскольку снижение концентрации липидов на 1 ммоль предотвращало 5,4 сердечно-сосудистых осложнений. Польза, таким образом, значительно превысила потенциальное нежелательное влияние. Эти данные были получены на больших массивах включенных в различные исследования лиц, принимавших препараты класса статинов. В мета-анализе Navarese F [17] произведена попытка вычлнить значение отдельных статинов. Наиболее выраженное диабетогенное действие было отмечено у симвастатина, наименее выраженное – у правастатина; розувастатин занимал среднее положение, повышая вероятность появления диабета примерно на 25% по сравнению с плацебо. Carter et al сравнили влияние аторвастатина и розувастатина на возникновение диабета. Абсолютный риск развития диабета составил соответственно 31 и 34 новых случаев заболевания в расчете на 1000 человеко-лет [18].

Очевидно, что изучение подобных отсроченных побочных эффектов зависит от времени экспозиции и дозировок препаратов. Необходимо

дальнейшее изучение этого вопроса и организации новых очень масштабных исследований. Тем не менее, больные, получающие статины, нуждаются в наблюдении за состоянием углеводного обмена и слежении за возможным возникновением отклонений в углеводном обмене.

Другой не менее важной проблемой снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных артериальной гипертонией на фоне приема статинов. В международном многоцентровом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) у 12705 больных из 21 страны с разных континентов, со средним значением систолического артериального давления  $136,6 \pm 14,6$  мм. рт. ст., ДАД  $81,6 \pm 9,3$  мм.рт.ст, общим холестерином  $5,2 \pm 1,0$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $3,2 \pm 0,9$  ммоль/л, ХС ЛПВП  $1,3 \pm 0,4$  ммоль/л в течение 5,6 лет была проведена оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых (СС) событий у пациентов без ССЗ, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов снижающих АД (комбинация: кандесартан 16мг и гидрохлортиазид 12,5мг). Уровень ХС ЛПНП снизился на 26,5% в группе активного лечения. Частота первой первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульты была значительно ниже у тех, кто принимал розувастатин 3,7%, чем у тех кто принимал плацебо 4,8%, а так же второй первичной комбинированной конечной точки наступления СС смерти, не фатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), не фатального инсульта, реваскуляризации, сердечной-недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца также были ниже в группе розувастатина 4,4% против 5,7%. Таким образом, применение розувастатина у пациентов без ССЗ, но со средним (промежуточным) риском их возникновения снижает риск ССЗ. [19].

### **Исследования возможности обратного развития изменений сосудистой стенки (регрессия атеросклероза) с помощью терапии розувастатином**

Первым исследованием с поставленной целью изучения возможности обратного развития изменений сосудистой стенки (регрессия атеросклероза) явилось рандомизированное клиническое исследование REVERSAL. Сегодня это исследование ценно тем, что оно впервые показало возможность замедления развития коронарного атеросклероза с помощью статинов (использовался аторвастатин) Результаты данного исследования заложили фундамент для основного положения тактики гипополипидемической терапии “чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше” [20]. Стало ясно, что для решения столь сложной задачи необходимо применить весь

комплекс методов визуализации – дуплексное сканирование артерий, внутрисосудистый ультразвук, ангиографию, инфракрасную спектроскопию, некоторые другие методики. При этом процесс обратного развития атеросклероза легче всего зарегистрировать, исследуя богатые липидами мягкие бляшки, которые, несмотря на свое недавнее появление несут серьезную угрозу из-за возможности внезапного подрыва основания, образования тромба [21]. Поскольку розувастатин и аторвастатин показали себя наиболее действенными средствами в обеспечении целевого уровня снижения ХС ЛПНП, именно с участием этих препаратов было выполнено большинство исследований с инструментальной оценкой регрессии атеросклероза.

Возможная роль розувастатина в реальном вкладе в процесс стабилизации и регрессии изменений сосудистой стенки рассматривалось, в частности, в рамках программы ГАЛАКТИКА. Это широкомасштабная программа клинических исследований с применением розувастатина, включившая 29 исследований, в которые вошли более 170 000 пациентов.

Внутрисосудистый ультразвук высокого разрешения (ВСУЗИ) позволяет диагностировать коронарный атеросклероз в тех случаях, когда при использовании «золотого стандарта» – коронароангиографии – результаты показывают чистые коронарные артерии. Применение ВСУЗИ позволило на качественно более высоком уровне оценить действие гипополипидемических препаратов еще на стадии необструктивного поражения артерий. В исследовании ASTEROID по данным ВСУЗИ оценивалось влияние интенсивной терапии розувастатином (40 мг/с) на прогрессирование коронарного атеросклероза. Исследовались сегменты коронарных артерий в которых имелся стеноз 20–50 мм, протяженностью не менее 40мм. У 349 больных были получены данные парных ВСУЗИ исследований – исходно и через 24 месяца. Под влиянием розувастатина удалось понизить уровень ХС ЛПНП на 53,2% от исходного, причем у 75% больных среднее значение его было ниже 1,8 ммоль/Л. В тоже время, несмотря на выраженный гипополипидемический эффект, у 21,9% больных объем бляшки продолжал свой рост. Значение исследования ASTEROID состоит том, что оно явилось в числе первых строгих доказательств возможности регрессии атеросклероза. Терапия розувастатином хорошо переносилась, не было отмечено случаев рабдомиолиза [22].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR ультразвуковым методом изучали динамику толщину слоя интима-медиа (ТИМ) в 12 участках сонных артерий на фоне длительного приема розувастатина лицами без ИБС с относительно низким сердечно-сосудистым риском (10-летний фатальный риск менее 10% по Фрамингемской шкале. По результатам 2-летнего наблюдения 984 пациентов без ИБС с исходно

умеренной гиперхолестеринемией в группе розувастатина отмечали регресс атеросклеротического поражения стенки сонных артерий и уменьшение ТИМ на 0,0014 мм в год, в то время как у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно увеличивался на 0,0131 мм в год ( $p < 0,001$ ). Таким

образом, в исследовании METEOR было доказано влияние терапии розувастатином на динамику показателей среднего значения толщины слоя интима-медия в сонных артериях [23, 24].

**Таблица 1.** Исследования по оценке регрессии атеросклероза.

Акроним Автор, год	Характеристика исследования	Препарат, длит. курса, методы льных	Число больных	Основная цель	Итоги
METEOR, Boots ML et al, 2009 [23, 24]	Без ИБС, больные с низким риском, ТИМ каротидных артерий	РОЗУВ. 20–40 мг 24 мес; ТИМ сонных артерий	n = 984, осн. группа – n=702, плацебо – n=282	Оценка прогрессии атероскле – роза сонных артерий по индексу ТИМ	Показаны достоверные различия в скорости развития изменений стенки сосуда на фоне розувастатина
ORION Underhill HR et al, 2008 [27]	Больные с умеренной гиперхолес – теринемией	РОЗУВ 40 vs РОЗУВ 5 мг 24 мес, МРТ сонных артерий	N=43	Оценка прогрессии АСБ в сонных артериях по данным МРТ	Показано уменьшение индекса некротического ядра АСБ на фоне приема низких и высоких доз розувастатина по данным МРТ
ASTEROID, Nissen et al, 2006 [22]	Ангиографио – ванные б-е ИБС со стенозом КА 20–50%	РОЗУВ. 40 мг 24 мес; ВСУЗИ, КАГ	N=349 парных исследо- ваний	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показана возможность регрессии при снижении ХС ЛПНП на 40%; преимущества ВСУЗИ перед КАГ
ASTEROID, Nissen et al, 2006 [22]	Ангиографио – ванные б-е ИБС со стенозом КА 20–50%	РОЗУВ. 40 мг 24 мес; ВСУЗИ, КАГ	N=349 парных исследо- ваний	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показана возможность регрессии при снижении ХС ЛПНП на 40%; преимущества ВСУЗИ перед КАГ
SATURN, Puri Ret al, [25]	Ангиографио – ванные б-е ИБС со стенозом КА > 50%	РОЗУВ 40 мг/с vs АТОРВА 80мг/с. ВСУЗИ	N=1039	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показано уменьшение объема АСБ, более выраженное у больных ОКС
YELLOW Kini A et al, 2013 [26]	Ангиографио – ванные больные под контролем и ИКС и ВСУЗИ	РОЗУВ 40 мг/ КАГ, ВСУЗИ, ИКС	N=87	Оценка регрессии АСБ по данным ИКС и ВСУЗИ	Показано уменьшение плотности АСБ мягких бляшек

Примечание: ВСУЗИ – внутрисосудистый ультразвук, РОЗУВ – розувастатин; АТОРВ – аторвастатин; ИКС – инфракрасная спектроскопия. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография; АСБ – атеросклеротическая бляшка; КАГ – коронароангиография; КА – коронарная артерия; ОКС – острый коронарный синдром.

Применение высоких доз статинов в 104 недельном исследовании SATURN (n=1039) аторвастатина, в дозе 80 мг в день, или розувастатина в дозе 40 мг в день позволило не только стабилизировать процесс за счет уменьшения воспалительной реакции в области атеросклеротической бляшки (АСБ), улучшения функции эндотелия, но вызвать уменьшение объема самой бляшки [25], 2011). В другом исследовании YELLOW интенсивная терапия розувастатином (40 мг/сут на протяжении семи недель) позволила снизить индекс некротического ядра (LCBI 4 мм), что указывает на снижение липидного содержимого атеромы [26]. Сопоставление данных внутрисосудистого ультразвукового исследования, инфракрасной спектроскопии и коронарной ангиографии позволило авторам говорить о изменении в составе ядра желтой бляшки.

В рандомизированном, двойном слепом исследовании ORION оценка изображения сонных атеросклеротических бляшек исходно и через 24 месяцев лечения низкой (5 мг/сут) или высокой (40/80 мг/сут) дозами розувастатина проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациентов с умеренной гиперхолестеринемией, терапия и низкими и высокими дозами розувастатина была эффективна в снижении холестерина липопротеинов низкой плотности. Кроме того, розувастатин был связан со снижением индекса некротического ядра. Эти данные свидетельствуют о том, что терапия статинами может иметь положительный эффект на объем, плотность бляшек и их состава [27].

### Розувастатин и исходы ишемической болезни сердца

К моменту выхода розувастатина на рынок было показано благоприятное влияние статинов на прогноз жизни больных ИБС на примере препаратов более ранних поколений. Исследования CORONA, AURORA, JUPITER, в которых применялся розувастатин, уточняли некоторые аспекты обнаруженных эффектов на группах больных с конкретной патологией, например, при наличии сердечной недостаточности.

В исследовании CORONA наблюдали 5 тысяч больных (средний возраст 73 года) с систолической дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью II-IV класса NYHA. Ретроспективный анализ результатов исследования продемонстрировал тенденцию в снижении количества фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов (отношение шансов 16%; p=0,05). К интересным результатам работы CORONA следует отнести достоверное уменьшение количества госпитализаций по всем причинам.. Прием 10 мг/с

розувастатина на протяжении до 33 месяцев привел к четкому снижению концентрации ХС ЛПНП (от 3,54 ммоль/л до 1,96 ммоль/л – 43,8%), снижению уровня триглицеридов от 2,01 до 1,56 ммоль/л, С-реактивного белка от 3,1 мг/л до 2,1 мг/л. К интересным результатам работы CORONA следует отнести достоверное уменьшение количества госпитализаций по всем причинам. Не было отмечено каких-либо проблем с безопасностью терапии. Наоборот, «побочные явления» чаще регистрировались в группе плацебо [28].

Похожий результат был получен и в исследовании GISSI-HF [29]. Ожидаемого авторами снижения неблагоприятных исходов не удалось показать, поскольку прогноз в этой тяжелой группе больных определялся прежде всего проявлениями дисфункции левого желудочка, а не тяжестью поражения коронарного русла.

Переносимость лечения розувастатином 10 мг, как и в исследовании CORONA, у пациентов находившихся на регулярном гемодиализе была хорошей. Согласно основным выводам исследования AURORA лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут больных с терминальной почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, не влияло на комбинированную первичную конечную точку, включавшую сердечно-сосудистую смертность, а также не приводило к смерти от ИМ или инсульта [30].

Зато влияние розувастатина на течение коронарной болезни удалось четко продемонстрировать в исследовании JUPITER [11], в котором у 17802 пациентов в течение 2х лет изучали эффективность длительного приема розувастатина в дозе 20 мг/сут на сердечно-сосудистые исходы и общую смертность у лиц низкого риска. Время до смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений либо первого инсульта, ИМ, нестабильной стенокардии или реваскуляризации достоверно снизилось в группе активной терапии розувастатином на 44% (p<0,00001), общая смертность – на 20% (p<0,02). Максимальная польза от лечения была зарегистрирована у пациентов, достигших двойную цель: снижение ХС ЛПНП <70 мг/дл (<1.8 ммоль/л) и С-реактивного белка (СРБ) <2 мг/л. Согласно вторичному анализу исследования показано, что лечение розувастатином приводило к достоверному и существенному снижению риска венозных тромбозмболических осложнений на 43% (p=0,007) по сравнению с плацебо. По мнению авторов исследования, результаты JUPITER открыли большие возможности в первичной профилактике средней дозой розувастатина у лиц низкого риска, с нормальным уровнем ХС и высоким уровнем высокочувствительного СРБ. Данные в измерении уровня СРБ под влияние терапии

**Таблица 2.** Результаты некоторых исследований прогноза жизни с использованием терапии препаратом розувастатин

Акроним, автор, год, ссылка	Обследованный контингент	Длительность наблюдения	Ведущий итоговый результат	комментарий
JUPITER, Ridker PM et al, [11]	17802 практически здоровых лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП и повышением СРБ (в/ч)	1,9 года	44% снижения комбинированной конечной точки	Основное исследование по влиянию на прогноз
CORONA Kjekshus J et al 2007 [28]	5011 больных с старше 60 лет с ИБС и ХСН II–IV NYHA класса	33 мес	Уменьшение числа госпитализаций по ССЗ	Доминирующее влияние сердечной недостаточности на прогноз жизни
GISSI-HF Tavazzi L et al, 2008 [29]	4574 больных с ХСН II–IV NYHA класса	3,9 года	Влияния на исходы не отмечено	Доминирующее влияние ХСН на прогноз
AURORA, Fellström BC et al, [30]	2776 больных, наблюдаемых на гемодиализе	3,8 года	Влияния на конечные точки не обнаружено	Доминирующее влияние болезни почек на прогноз

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СРБ – С – реактивный белок; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

розувастатином включено в американские рекомендации (NCEP ATP IV). Розувастатин при острой коронарной патологии

Кардиопротективное действие розувастатина на течение и исходы острого инфаркта миокарда показано в исследовании AVATAR [31], работе Yun KH, 2011 [32]. По мнению авторов это свидетельствует, что примененная высокая доза розувастатина (40 мг) эффективно перипроцедурный некроз. В исследовании AVATAR 153 больных ОИМ находились на терапии розувастатином, Повышение уровня МВ фракции креатинкиназы и тропонина I после ангиопластики в группе, получавшей розувастатин отмечалось достоверно реже, чем в контроле. Благоприятных клеточных реакций у больного острым инфарктом миокарда на фоне приема розувастатина изучалось в работе [31] Прием розувастатина 40 мг больными ОИМ благотворно воздействовал на клеточные

взаимодействия, активацию тромбоцитов, провоспалительную реакцию [21]. Автор показал подавление образования агрегатов моноцит-тромбоцит и нейтрофил-тромбоцит, оказывающие влияние на течение атеротромбоза, снижение уровня VEGF, P-селектина, sCD40L, RANTES, PF4 через 8 и 24 часа после начала болевого приступа.

### Розувастатин при онкологических заболеваниях

В настоящее время активно изучается возможность благотворного влияния статинов на течение некоторых видов онкологической патологии, таких как рак молочной железы, коло-ректальный рак. Такое явление связывается с установленным влиянием статинов на пролиферацию и миграцию клеток, что отвечает задачам терапии опухолевых заболеваний. Обсуждение данной темы началось

после опубликования работы датских исследователей, обнаруживших по статистическим данным снижение смертности от онкологического заболевания. Было проведено сопоставление частоты онкозаболеваний в датской популяции за 1995–2007 годы среди лиц, принимавших статины до установления онкологического диагноза ( $n=18721$ ), и среди никогда не принимавших статины лиц, также заболевших в указанный период раком ( $n=277204$ ). Кумулятивная частота общей смерти среди лиц, лечившихся статинами (без разделения на отдельные препараты) до постановки онкодиагноза, оказалась ниже на 15% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с никогда не принимавшими статины. Данное исследование явилось основанием для дальнейшего поиска [33]. Например, в 2015 году началось сравнительное исследование влияния терапии розувастатином на фоне стандартной схемы радио – и химио – терапии онкозаболевания на течение болезни (исследование NCT02569645) [34], а также исследование терапии высокой дозой розувастатина в нарастающей дозировке 5–40 мг/с и эрлотиниба (противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR) [35]. В тоже время связь между благоприятным влиянием применения статинов и исходами онкозаболеваний подвергается сомнению японскими исследователями [36], проводивших статистический анализ баз данных за 2004–2012 с многомиллионным количеством наблюдений. Таким образом, исследования роли розувастатина в кардиоонкологии находятся в стадии становления, что настоятельно требует дальнейших исследований в этой области [37].

## Заключение

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) сегодня являются основными препаратами для лечения и профилактики ИБС и атеросклероза. За последние 30 лет эти препараты достаточно хорошо изучены в рандомизированных клинических исследованиях. В широкомасштабных клинических исследованиях со статинами продемонстрировано, что снижение числа сердечно-сосудистых ослож-

нений прямо пропорционально степени снижения уровня ХС ЛПНП. В современных рекомендациях по диагностике и лечению нарушений липидного обмена установлены новые низкие целевые уровни ХС ЛПНП. В идеале целью лечения должно быть по крайней мере 50 %-ное снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме с последующим снижением до  $< 2,5$  ммоль/л (при отсутствии ИБС и других факторов риска) и  $< 1,8$  ммоль/л (при наличии ИБС и других факторов риска) [38]. Эти новые цели требуют более решительной политики назначения практикующими врачами естественных и синтетических статинов в адекватных дозах.

Розувастатин (Крестор) – полностью синтетический статин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы. В начальной дозе 10 мг/сут способен снижать уровень ХС ЛПНП на 50% от исходных значений. С начала 2000-х годов и до сегодняшнего дня накоплен колоссальный опыт применения этого препарата. По результатам сравнительных исследований продемонстрировано преимущество розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП во многих популяциях, включая больных ИБС, пациентов с МС, АГ и СД 2 и т.д. В этих работах еще раз продемонстрирована безопасность применения розувастатина по всему спектру применяемых доз (10–40 мг/сут). Накоплена большая информационная база влияния розувастатина в снижении уровня высокочувствительного СРБ.

Современные регрессионные исследования, вошедшие в программу ГАЛАКТИКА, где были использованы разные дозировки розувастатина – 5–40 мг/сут где изучались измерения ТИМ, с помощью высокотехнических методов диагностики, таких как МРТ, ВСУЗИ, ИКС позволившие диагностировать и мониторировать течение атеросклероза на разных этапах у лиц с низким и умеренным и высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, показали возможность остановки и даже обратного развития атеросклероза.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;8934(344):1383–9.
2. Athyros VG, Mikhailidis DP, Paapgeorgiou AA, Symeonidis AN, Mercouris BR, Pehlivanidis A, Bouloukos VI, Elisaf M; GREACE Collaborative Group. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(5):627–37.
3. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerotic prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720–2.
4. Adams SP1, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.

5. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e495. Epub 2016 Oct 17.
6. Khera AV, Everett B, Caulfieldt MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein (a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy and Residual Vascular Risk: An Analysis from the JUPITER Trial. *Circulation*. 2014;129(6):635-42.
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
8. Schuster H, Barter P, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, Watkins C, Kallend D, Raza A; Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004;147:705-13.
9. Ballantyne C, Raichlen J, Cain V, Nul D, Stein EA, Theroux P, Weiss R, Cain VA, Raichlen JS. Effect of switching high- and very high-risk patients to rosuvastatin from atorvastatin or simvastatin on achievement of new ATP III goals: MERCURY II. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):975.e1-9.
10. Baygent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadden GJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
12. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive-low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefit versus risks. *Am J Cardiol*. 2005;148:60E-66E.
13. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e495. Epub 2016 Oct 17.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohasbi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
15. Preiss D, Seshasai S, Welch P, Murphy S, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatini MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.
16. Mihalova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C, Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: a meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
17. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesek G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
18. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.
19. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lpez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters R, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini J, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032-43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
20. Jacobson TA. «The lower the better» in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med*. 2000;133(7):549-54.

21. Sexton T, Wallace EL, Macaulay TE, Charnigo RJ, Evangelista V, Campbell CL, Bayley A Smyth SS. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome, *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:186–95.
22. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenbagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis? The ASTEROID trial *JAMA*. 2008;295(13):1536–65.
23. Crouse JR III, Raichlen J. S, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344–53.
24. Peters SAI, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML. The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time: the METEOR study. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(9):784–95.
25. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al, Effect of two intensive regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*, 2011;365:2078–87
26. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, Maebara A Mebran R, Dangas G, Mintz GS, Fuster V, Narula J, Sharma SK, Moreno PR. Changes in Lipid Content After Short -Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21–9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
27. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, Chu B, Takaya N, Liu F, Polissar NL, Neradilek B, Raichlen JS, Cain VA, Waterton JC, Hamar W, Hatsukami TS. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584e1–8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018. Epub 2008 Jan 18.
28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Buhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jónosi A, Kamenskø G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248–61.
29. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231–9. doi: 10.1016/S0140–6736(08)61240–4.
30. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönbagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Soleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395–407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
31. Cay S, Cagirci G, Sen N, Balbay Y, Durmaz T, Aydogdu S, Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovascular Drugs Ther*. 2010;24(1):41–7.
32. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2011;41(8):458–63. doi: 10.4070/kcj.2011.41.8.458.
33. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2011;41(8):458–63. doi: 10.4070/kcj.2011.41.8.458.
34. ClinicalTrials.gov Phase 2 Trial of Rosuvastatin (Crestor®) Combined With Standard Chemoradiation Therapy in the Treatment of High-Risk Locally Advanced Rectal Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02569645.
35. Goss GD, Jonker DJ, Laurie SA, Weberpals JI, Oza AM, Spaans JN, la Porte C, Dimitroulakos J. A phase I study of high-dose rosuvastatin with standard dose erlotinib in patients with advanced solid malignancies. *J Transl Med*. 2016;14:83. doi: 10.1186/s12967-016-0836-6.
36. Fujimoto M, Higuchi T, Hosomi K, Takada M, Association between Statin Use and Cancer: Data Mining of Spontaneous Reporting Database and a Claims Database. *Int J of Medical Sciences*. 2015;12(3):223–33.
37. Atef H. Statins and Cancer Mortality: Do We Need Randomized, Controlled Trials? *J of Cancer Prevention & Current Research*. 2017;8(1):1–3.
38. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner , Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.