

Кухарчук В. В., Малышев П. П.

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
отдел проблем атеросклероза,
г. Москва, Россия

Kukharchuk V. V., Malyshev P. P.

THE CONCERNS OF ROSUVASTATIN CLINICAL EFFICACY AND SAFETY

Russian Cardiology Research Complex,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы клинической эффективности и безопасности розувастатина – наиболее мощного представителя группы статинов. Приводятся результаты проведённых клинических исследований розувастатина, демонстрирующие его высокую гиполипидемическую эффективность, влияние на суррогатные и твёрдые конечные точки в исследованиях по первичной и вторичной профилактике. Обсуждаются также вопросы безопасности лечения этим препаратом, возможные побочные эффекты. Представлены данные о сравнительной эффективности и переносимости Мертенила (розувастатин компании «Гедеон Рихтер»), полученные российскими и зарубежными исследователями, свидетельствующие о сопоставимости терапевтической эффективности и безопасности генерика оригиналу.

Ключевые слова: атеросклероз, Мертенил, розувастатин, статины.

SUMMARY

In the article the authors consider some concerns of clinical efficacy and safety of rosuvastatin – the most powerful representative of the group of statins. The review contains the results of clinical trials, demonstrating its high lipid-lowering efficacy, impact on surrogate and primary endpoints in studies on primary and secondary prevention. They also discuss safety treatment concerns with this drug, and its possible side effects. The authors present data on the comparative efficacy and tolerability of generic form of rosuvastatin (Mertenil, Gedeon Richter) which had been received by Russian and foreign researchers, the evidence about the comparability of therapeutic efficacy and safety of the generic to the original form.

Key words: atherosclerosis, rosuvastatin, Mertenil, statins.

Контактная информация:

Кухарчук
Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, руководитель
отдела проблем атеросклероза НИИ клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Малышев
Павел Прокопьевич

д.м.н., старший научный сотрудник того же отдела.
Тел.: раб. (495) 414 67 89, моб. 916 133 05 82.
E-mail: ppmal@rambler.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а именно: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания, т.е. болезни, обусловленные атеросклерозом, остаются основной причиной инвалидизации и смертности населения в Российской Федерации, и эти показатели значительно выше, чем в странах Западной Европы и Северной Америки. ССЗ часто развиваются в возрасте < 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин, т.е. среди лиц трудоспособного возраста, и представляют большую финансовую нагрузку для здравоохранения и общества. Точная причина возникновения атеросклероза до сих пор неизвестна, однако, известны факторы, наличие которых значительно увеличивает вероятность развития этого заболевания – так называемые факторы риска (ФР). К основным ФР атеросклероза относятся возраст \geq 55 лет, дислипидемия, артериальная гипертония (АГ), курение и сахарный диабет (СД). Большинство мер по первичной и вторичной профилактике атеросклероза представляет собой коррекцию имеющихся у данного больного ФР немедикаментозными и медикаментозными способами. Среди средств лекарственного воздействия на атеросклероз особое место занимают ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Эти препараты, применяющиеся в клинической практике уже свыше 20 лет, в настоящее время являются базисными как при лечении, так и в профилактике атеросклеротических ССЗ, что закреплено в международных и национальных рекомендациях.

Одним из наиболее мощных и широко используемых статинов является розувастатин – статин IV-го поколения. Как и другие статины, розувастатин снижает концентрацию холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме благодаря подавлению биосинтеза ХС внутри гепатоцитов с последующим увеличением экспрессии рецепторов к ЛПНП на поверхности клетки. Крупномасштабные клинические исследования показали, что по степени снижения ХС ЛПНП розувастатин превосходит все другие статины, тем самым увеличивая число больных, достигающих так называемых «целевых» уровней липидов крови.

Розувастатин – это полностью синтетический конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, блокирующий фермент селективно и обратимо. Сродство розувастатина к участку связывания фермента в четыре раза выше, чем сродство ГМГ-КоА к ферменту, и наиболее высокое среди всех статинов. Розувастатин является гидрофильной формой, и поэтому его транспорт зависит от транспортёра органических анионов OATP-1B1,

который в значительной степени экспрессируется на мембране гепатоцита. Биодоступность розувастатина при приёме внутрь составляет 20%, что сравнимо с другими статинами, однако, пиковая концентрация препарата в плазме достигается к 5-му часу, что существенно дольше, чем у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у которых время достижения максимальной концентрации в плазме < 3 часов. Приём пищи снижает скорость всасывания розувастатина на 20%, но не его количество, поэтому препарат можно принимать независимо от приёма пищи и времени суток. Розувастатин является менее липофильным по сравнению с другими статинами, кроме правастатина. Проникновение статинов в другие ткани (помимо печени) происходит благодаря пассивной диффузии и зависит от их липофильности, что имеет значение для развития мышечных эффектов, поскольку учащение случаев рабдомиолиза отмечалось у пациентов, принимавших липофильные формы препаратов (церивастатин, ловастатин). Он лишь в незначительной степени метаболизируется системой цитохрома P450, без какого-либо существенного участия фермента 3A4, что определяет отсутствие у него клинически значимого лекарственного взаимодействия с препаратами, ингибирующими ферменты цитохрома P450. Период полужизни розувастатина составляет 19 часов, что значительно больше, чем у остальных статинов, включая аторвастатин (15 часов). Приблизительно 72% абсорбированного розувастатина удаляется с желчью, а 28% выводится почками [1].

Розувастатин появился в клинической практике позднее других статинов, и наиболее важной его сравнительной оценкой (по отношению к другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) явилось сопоставление с аторвастатином – наиболее мощным статином к моменту появления розувастатина. Высокая липидкорректирующая эффективность розувастатина, не уступающая или превосходящая действие аторвастатина, была подтверждена в целом ряде сравнительных исследований. Наиболее важной характеристикой всех статинов является способность снижать содержание ЛПНП плазмы, и по этому эффекту розувастатин превосходит другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Так, в двойном слепом, рандомизированном исследовании у больных с гиперхолестеринемией (ГХС) розувастатин в дозах 10 и 80 мг/сут снижал уровень ХС ЛПНП в большей степени (47 и 35%), чем аторвастатин (60 и 52%, соответственно). По влиянию на триглицериды (ТГ) отличий между препаратами выявлено не было [2]. Влияние розувастатина на липопро-

теины (ЛП), содержащие аполипопротеин (апо) В, оценено в исследовании STELLAR, где розувастатин был эффективнее других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, по снижению уровней ХС не-ЛПВП и апо В. В зависимости от дозы, приём розувастатина сопровождался снижением ХС не-ЛПВП на 42-51%, апо В – на 37-45% [3]. Хорошо известно, что пациенты с наследственной (семейной) ГХС обычно хуже реагируют на терапию статинами. Для достижения адекватного гиполипидемического эффекта, т.е. снижения ХС ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного уровня, у этих больных обычно требуется использование максимальных доз наиболее мощных статинов, нередко в комбинации с гиполипидемическими препаратами других классов (ингибиторами абсорбции ХС, секвестрантами желчных кислот и т.д.). Так, в работе Stein et al. сравнивали розувастатин с аторвастатином у 623 пациентов с гетерозиготной формой семейной ГХС. Розувастатин в эквивалентных дозах приводил к существенно большему снижению ХС ЛПНП (57,9% против 50,4%) и повышению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (12,4% против 2,9%), что сопровождалось достижением целевого уровня ХС ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л) у большего количества пациентов как на дозе 40, так и 80 мг/сут [4].

Высокая гиполипидемическая эффективность розувастатина также была подтверждена у пациентов с метаболическим синдромом (МС), характерной особенностью которого является наличие атерогенной дислипидемии, проявляющейся триадой липидных отклонений: повышением ТГ, мелких плотных ЛПНП-частиц и снижением ХС ЛПВП. Установлено, что атерогенная дислипидемия часто связана с развитием ранней ИБС, а её коррекция приводит к снижению риска. Среди популяции пациентов ранее цитированного исследования STELLAR почти треть ($n=811$) удовлетворяла критериям МС. Из оцениваемых статинов розувастатин оказывал наиболее благоприятные эффекты на липидный профиль: снижение ХС ЛПНП (до 55%), ТГ (до 34%), повышение ХС ЛПВП (до 11%) [5]. Механизм, посредством которого розувастатин повышает ХС ЛПВП, до настоящего времени не ясен. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании, посвящённом этому вопросу, в частности, было показано, что у больных с МС повышение содержания в плазме ХС ЛПВП и апо А-I-содержащих ЛП под влиянием розувастатина носило дозозависимый характер. Авторы полагают, что этот эффект препарата мог быть связан со снижением ТГ плазмы с ремоделированием ЛПВП-частиц и снижением катаболизма апо А-I-содержащих ЛП [6]. Другим

компонентом атерогенной дислипидемии, как уже указывалось выше, являются мелкие плотные ЛПНП-частицы, представляющие собой высокоатерогенную подфракцию ЛПНП, которая часто повышается при увеличении содержания ТГ. Ai et al. при проведении субанализа открытого сравнительного исследования эффектов суточных доз 40 мг розувастатина и 80 мг аторвастатина показали, что розувастатин был более эффективен, чем аторвастатин, не только в снижении ХС ЛПНП, но и ХС мелких плотных ЛПНП (53% против 46%) [7].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что розувастатин является одним из наиболее эффективных статинов, доступных клинической практике, для снижения ХС ЛПНП. Препарат оказывает благоприятное воздействие на липидный спектр в целом и позволяет достичь рекомендованных липидных уровней большему числу пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Проведены также контролируемые исследования розувастатина с оценкой влияния на сосудистую систему. С помощью современных инструментальных методов исследования сосудистой стенки, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), изучено влияние препарата как на течение коронарного атеросклероза, так и атеросклеротических поражений других локализаций. Так, в плацебо-контролируемом исследовании МЕТЕОР оценивали динамику толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий при приёме 40 мг розувастатина в сутки на протяжении 2-х лет. Было установлено, что по сравнению с плацебо, лечение розувастатином лиц с низким показателем сердечно-сосудистого риска по Фрамингемской шкале и наличием субклинического каротидного атеросклероза сопровождалось статистически значимым замедлением прогрессирования процесса по показателю ТИМ, однако, регрессии атеросклероза получено не было [8]. Оценка возможности регрессии коронарного атеросклероза под действием розувастатина была проведена в исследовании ASTEROID с использованием методики ВСУЗИ и количественного анализа коронарограмм. После 2-летнего лечения розувастатином в анализ были включены данные 349 пациентов. Терапия позволила достичь очень низкого уровня ХС ЛПНП (1,57 ммоль/л), повысила уровень ХС ЛПВП на 14,7% и сопровождалась регрессией объёма бляшки по данным ВСУЗИ [9], а также уменьшением степени стенозирования по диаметру сосуда и увеличением минимального диаметра просвета по данным количественного анализа корона-

рограмм [10]. Таким образом, было показано, что терапия высокими дозами розувастатина (40 мг/сут) не только замедляет, но и способна вызывать регрессию атеросклеротических поражений.

В настоящее время при оценке клинической значимости нового препарата в кардиоваскулярной медицине особое внимание уделяется его влиянию на частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность. Применительно к розувастатину, такие данные были получены в крупнейшем рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании JUPITER. Объектом вмешательства послужили лица повышенного сердечно-сосудистого риска вследствие повышенного содержания в плазме маркера воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). В исследование было включено 17802 пациента с уровнем ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л и вч-СРБ >2 мг/л с рандомизацией в группу розувастатина (доза – 20 мг/сут) или плацебо. Исследование было остановлено в ранние сроки, с медианой наблюдения 2 года, в связи с тем, что терапия розувастатином показала высокозначимое уменьшение ССО по сравнению с группой плацебо. Окончательные результаты были следующими: розувастатин снизил уровни ХС ЛПНП на 50% и вч-СРБ – на 37%, а показатель первичной комбинированной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, реваскуляризацию, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, смерть от сердечно-сосудистых причин, – на 44% [11].

Тем не менее, в исследованиях по вторичной профилактике позитивных результатов по влиянию розувастатина на конечные точки выявлено не было, правда, эти данные были получены в специфических группах больных – с сердечной и почечной недостаточностью. Так, в плацебо-контролируемых исследованиях CORONA [12] и GISSI HF [13], терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут не влияла на клинические исходы у больных с сердечной недостаточностью. В исследовании AURORA также не было выявлено значимого эффекта приёма розувастатина в дозе 10 мг/сут у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, на комбинированную первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) [14].

Интересные данные получены по применению высокой нагрузочной дозы розувастатина перед коронарным вмешательством у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Показано, что такой подход позволяет снизить частоту осложнений, связанных как с заболеванием, так

и с процедурой. Так, в рандомизированном исследовании у 445 пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST приём 40 мг розувастатина за 16 часов до чрескожного коронарного вмешательства приводил к снижению риска ИМ, ассоциированного с вмешательством, на 53%, и к снижению риска основных ССО к 30-му дню на 63% [15]. При последующем наблюдении за этими пациентами оказалось, что разница в числе осложнений между пациентами контрольной группы и группы с розувастатином сохранялась на протяжении года [16]. Полагают, что эти благоприятные эффекты розувастатина могли быть связаны с подавлением воспалительной реакции, ассоциированной с вмешательством.

Мировой клинический опыт по использованию розувастатина у большого числа пациентов различных этнических групп свидетельствует о безопасности препарата в дозах, не превышающих 40 мг/сут. В целом, отмечена хорошая переносимость розувастатина, аналогичная другим статинам. Риск мышечной токсичности розувастатина сопоставим или даже несколько меньше риска у других статинов. Так, в плацебо-контролируемых исследованиях миопатия, возможно связанная с проводимым лечением, наблюдалась не более чем у 0,1% пациентов, принимавших розувастатин в дозах до 40 мг/сут [17]. Хорошо известно, что все статины могут вызывать повышение ферментов печени, особенно аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз; при применении розувастатина частота гиперферментемии не превышает 0,4% [18]. Таким образом, серьёзные побочные эффекты при терапии розувастатином, как и другими статинами, являются редкими, а риск их развития увеличивается при повышении дозы препарата и совместном назначении с некоторыми лекарствами, разделяющими одинаковый метаболический путь.

В последние годы особый интерес проявляется к возможной связи терапии статинами, в частности, розувастатином, с развитием СД. Так, небольшое увеличение риска развития СД при лечении розувастатином отмечено в исследовании JUPITER [11]. В мета-анализе 13 основных плацебо-контролируемых исследований со статинами, включавшем данные JUPITER, было выявлено увеличение риска развития СД на 9% за 4 года наблюдения [19]. Необходимо отметить, что риск развития диабета в исследовании JUPITER отмечался лишь у тех пациентов, у которых уже присутствовали признаки нарушения углеводного обмена, а также у лиц с МС [22]. В другом мета-анализе было показано, что у пациентов, получавших высокие дозы статинов, наблюдалось

повышение риска новых случаев диабета при снижении риска ССО по сравнению с терапией средними дозами за средний период наблюдения почти 5 лет с отношением шансов 1,12 и 0,84, соответственно [20].

Известно, что показания для использования статинов в настоящее время намного шире, чем несколько лет назад, в связи с чем весьма актуальной становится проблема доступности лечения статинами, особенно для лиц пожилого возраста. Решить эту задачу помогает более широкое внедрение генериков – воспроизведённых копий оригинального препарата, стоимость которых значительно ниже, чем оригинала. Тем не менее, по клиническому эффекту и профилю безопасности генерические продукты должны соответствовать, или, во всяком случае, не сильно отличаться от оригинала. Проведение клинических исследований с использованием генериков весьма существенно для внедрения этих лекарственных препаратов в клиническую практику, поскольку позволяет оценить их реальную переносимость и эффективность. Первым биоэквивалентным розувастатином, появившемся на российском фармацевтическом рынке 3 года назад, стал препарат Мертенил (компания «Гедеон Рихтер»). Ниже будут представлены результаты исследований этого препарата, полученные российскими и венгерскими исследователями.

Наиболее крупное исследование по изучению гиполипидемической эффективности и переносимости Мертенила было проведено в Венгрии (торговое название Мертенила в Венгрии – «Хетер»). В этом исследовании (под аббревиатурой TIGER) участвовало 2564 пациента обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет с дислипидемией (уровнем общего ХС (ОХС) >5, ХС ЛПНП >3, ТГ >1,7 ммоль/л). Кроме гиперлипидемии, у части пациентов были АГ, СД 2 типа, МС, т.е. это были лица с высоким сердечно-сосудистым риском. Через 6 мес. терапии на фоне приёма розувастатином в дозах 10-40 мг/сут достоверно снизились ОХС, ХС ЛПНП, ТГ (на 29%, 35% и 27%, соответственно) и повысился ХС ЛПВП плазмы (на 16%). Уровень вч-СРБ уменьшился в среднем на 40,5%. Целевые уровни липидов (ОХС ≤4,5, ХС ЛПНП ≤2,5 и ТГ ≤1,7 ммоль/л) были достигнуты у 52-54% больных. Положительный эффект был продемонстрирован и в группе пациентов с СД. Среди лиц с повышенным уровнем вч-СРБ изменения липидов были более выражены. Частота развития побочных эффектов была очень низкой, препарат был отменён у 15 больных из-за развития побочных эффектов (появления жалоб на боли в мышцах или незначительного повышения ферментов) [23].

В российском исследовании «40x40» проводилась оценка гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости Мертенила в высшей дозе 40 мг/сут у 40 больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (у 92,5% пациентов была диагностирована ИБС), которые не достигали целевых уровней ХС ЛПНП на фоне текущей терапии статинами в повседневной клинической практике. Дополнительное воздействие монотерапии розувастатином в течение 12 нед. привело к достоверному снижению уровней ОХС и ХС ЛПНП на 15,8% и 22,4%, соответственно. Показатели активности АЛТ и АСТ не отличались от исходных и не превышали верхних пределов нормы (ВПН). Активность креатинкиназы (КК) была повышена в 2-х случаях, но не превышала 2-х ВПН [24].

В исследовании Драпкиной О.М. и соавт. было исследовано влияние терапии аторвастатином (в дозе 10-20 мг/сут) и розувастатином (Мертенилом в дозе 5-10 мг/сут) на протяжении 5 нед. на эластические свойства артерий у пациентов с АГ и дислипидемией (39 – в группе аторвастатином, 43 – в группе розувастатином). Уровень липидов на фоне статиновой терапии был ниже у принимавших розувастатин. Отмечено достоверное снижение индекса жёсткости, более выраженное в группе розувастатином. При оценке эндотелиальной функции выявлен прирост амплитуды пульсовой волны, также более выраженный у пациентов на розувастатине [25].

Мертенил исследовали также у больных с ОКС. Так, в работе Задионченко В.С. и соавт. была проведена оценка лабораторно-инструментальных показателей эффективности и безопасности Мертенила в дозе 40 мг/сут, а также неблагоприятных исходов у больных с ОКС на протяжении одного месяца наблюдения. На фоне терапии розувастатином все пациенты (n=31) достигли целевых значений ОХС и ХС ЛПНП. Выявлено достоверное снижение уровней ОХС на 43,5%, ХС ЛПНП – на 59,1%, ТГ – на 32,5%. По сравнению с группой контроля, не получавшей статинов, у больных на розувастатине по данным суточного мониторирования ЭКГ уменьшились: частота выявления наджелудочковых нарушений ритма, общая частота ишемических событий, продолжительность болевой и безболевой ишемии и максимальное смещение сегмента ST. Через 1 мес. терапии розувастатином больные имели лучшую динамику структурно-функциональных параметров сердца. Лечение розувастатином приводило также к более выраженной положительной динамике показателей микроциркуляции. Отмечено улучшение самочувствия больных и умень-

шение функционального класса стенокардии. Суммарная частота случаев смерти, рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии была ниже на 8,3% в группе вмешательства. Больные хорошо переносили терапию, клинически значимых побочных явлений отмечено не было [26]. В другой работе Гиляревский С.Р. и соавт. при назначении больным с ОКС (n=21) Мертенила в дозе 20 мг/сут на протяжении 2-х недель отмечали снижение концентрации ХС ЛПНП на 46,3% или на 1,84 ммоль/л в среднем по группе. В ходе наблюдения за больными не отмечено увеличения уровней АЛТ и АСТ более чем в 3 раза, а КК – более чем в 10 раз от ВПН. Не отмечено также случаев развития миопатии [27].

Исследования прямого сравнения генерика с оригиналом представляют особую ценность для клинической практики, т.к. демонстрируют степень соответствия копии оригиналу. Рандомизированное открытое сравнительное исследование оригинальной и генерической форм розувастатина (Мертенил) было проведено научной группой из Беларуси. В исследование, продолжавшееся 12 нед., было включено в общей сложности 60 пациентов с первичной гиперлипидемией. Было показано, что приём препаратов в одинаковой суточной дозе (10 мг) приводил к одинаковому снижению ХС ЛПНП плазмы (на 42,6 и 46,7%, соответственно) и сопровождался достижением целевых уровней ХС ЛПНП у одинакового числа больных (71 и 82%, соответственно). Не было выявлено также отличий по профилю безопасности и переносимости терапии. Авторы делают вывод о сопоставимости Мертенила по клинико-лабораторной эффективности оригинальному розувастатину [28].

Плейотропные эффекты статинов, напрямую не связанные с собственно гиполипидемическим действием препарата, а именно: противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный и др., оказывают влияние не только на состояние сосудистой стенки, но и способны влиять на течение других заболеваний, в частности, связанных с воспалением. Так, имеются данные о положительном влиянии статинов на течение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). В работе Саморуковой Е. И. и соавт. применение Мертенила в дозе 5-10 мг/сут на протяжении 6 мес. показало высокую эффективность и безопасность препарата у больных ХОБЛ (n=40). Уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ на фоне терапии розувастатином достоверно снизились на 33%, 45% и 32%, соответственно. Были отмечены противовоспалительный и эндотелий-корректирующий эффекты препарата, а также способность розу-

вастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОБЛ – уменьшение количества обострений заболевания, улучшение лёгочной функции и оксигенации [29].

Известно, что болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, или васкулопатия трансплантата, является наиболее тяжёлым отдалённым осложнением после трансплантации сердца. Благодаря комплексному действию статинов, включая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, применение этих препаратов у реципиентов сердца может оптимизировать посттрансплантационную терапию, предотвращая развитие васкулопатии трансплантата и увеличивая выживаемость больных. В исследовании Шевченко О.П. и соавт. были изучены нелипидные эффекты Мертенила у пациентов после трансплантации сердца, оцениваемые по динамике уровней СРБ и биомаркёров риска развития васкулопатии трансплантата. Препарат в суточной дозе 10 мг/сут получали 15 реципиентов с 3-4-й нед. после трансплантации сердца. Было показано, что у реципиентов сердца Мертенил оказывал, помимо гиполипидемического, противовоспалительное действие (снижение уровня СРБ); его приём также способствовал снижению уровня биомаркёров риска васкулопатии сердечного трансплантата (PAPP-A и sCD40L). Авторы заключают, что полученные положительные результаты позволяют надеяться на углубление исследований Мертенила у больных после трансплантации сердца с привлечением большего числа пациентов [30].

Таким образом, исследования, проведённые в России и Венгрии, показали, что Мертенил достоверно снижает уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, повышает уровень ХС ЛПВП плазмы, эффективно снижает биомаркёры воспаления (СРБ). Благодаря более высокой гиполипидемической эффективности по сравнению с аторвастатином, препарат увеличивает число пациентов, достигших целевых уровней липидов. Мертенил безопасен и характеризуется минимальной частотой побочных эффектов. Доказана сопоставимость терапевтической эффективности Мертенила с оригинальным розувастатином, что позволяет надеяться на сопоставимый клинический эффект, выражающийся в уменьшении частоты ССО при лечении данным препаратом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin P.D., Warwick M.J., Dane A.L., et al. *Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin*

- Ther.* 2003;25:2822-2835
2. Schwartz G.G., Bolognese M.A., Tremblay B.P., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. *Am Heart J.* 2004;148(1):e4.
 3. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004;26(9):1388-1399
 4. Stein E.A., Strutt K., Southworth H., et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003;92:1287-1293
 5. Deedwania P.C., Hunninghake D.B., Bays H.E., et al. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95(3):360-366
 6. Ooi E.M., Watts G.F., Nestel P.J., et al. Dose-dependent regulation of high-density lipoprotein metabolism with rosuvastatin in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:430-437
 7. Ai M., Otokozawa S., Asztalos B.F., et al. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol.* 2008;101:315-318
 8. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-1353
 9. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-1565
 10. Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Nicholls S.J., et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008;117:2458-2466
 11. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(2):2195-2207
 12. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-2261
 13. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239
 14. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-1407
 15. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K., et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;137:246-251
 16. Yun K.H., Oh S.K., Rhee S.J., et al. 12-month follow-up results of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2011;146:68-72
 17. Shepherd J., Vidt D.G., Miller E., et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107(4):433-443
 18. Hu M., Tomlinson B. Current perspectives on rosuvastatin. *Integr Blood Press Control* 2013;6:15-25
 19. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
 20. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P., et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564
 21. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F., et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1123-1130
 22. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-571
 23. Kékes E., Császár A. Testing the anti-lipid properties of rosuvastatin – a non-interventional, observational clinical study (TIGER). *Cardiologia Hungarica* 2012;42:61-67
 24. Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. и соавт. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией (предварительные результаты исследования «40x40»). *Врач* 2012;№12:61-65
 25. Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на

- жѣсткость сосудов. *Врач* 2012;№9:5-8
26. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и соавт. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum* 2011;13(5):85-89
27. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Батурина О.В. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приѣма статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. *Кардиол и сердечно-сосуд хир* 2012;5(4):36-41

28. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л., Гуменюк А.Г. Сравнительная эффективность и безопасность Мертенила® (розувастатин) у пациентов с гиперлипидемией. *Медицинские новости* 2013;№3:51-56
29. Саморукова Е.И., Ли В.В., Задионченко В.С. и соавт. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью лѣгких. *Лечащий врач* 2013;№7:103-107
30. Шевченко О., Халилулин Т., Шевченко А. и соавт. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца. *Врач* 2013;№5:76-79

Конкор® АМ
Бисопролол + Амлодипин

Синергизм усилий в борьбе с артериальной гипертонией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией^{1*}
- 24-часовая эффективность при хорошем профиле переносимости¹
- Кардиопротекция за счет эффективного контроля АД и ЧСС¹⁻⁴
- Четыре дозировки – 5/5; 5/10; 10/5; 10/10 (бисопролол/амлодипин, мг)²



1. Rana R and Patil A. *Indian Practitioner* 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. *Drugs* 2006;66:133-144.

* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

Конкор® АМ

Сокращенная информация по применению.

Лекарственная форма: таблетки Бисопролола фумарат + Амлодипин 5 мг/5 мг; 10 мг/5 мг; 5 мг/10 мг; 10 мг/10 мг.

Показания: Артериальная гипертензия; замещение терапией монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

Противопоказания: По комбинации амлодипин/бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. Побочное действие: По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. Меры предосторожности: У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. У пожилых пациентов осторожность требуется только при увеличении дозы. Прекращение лечения не должно быть внезапным. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность в управлении транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами.

Способ применения и дозы: Таблетки для приема внутрь. Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. Подбор и титрация дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

Полную информацию о препарате смотрите, пожалуйста, в инструкции по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы – ноябрь 2013 г.

000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru

Takeda