

Клиническая, липид-нормализующая и плеiotропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY

А.Н. Бритов*, М.П. Чупина

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Clinical, lipid-lowering, and pleiotropic effectiveness of rosuvastatin: a review of the GALAXY programme results

A.N. Britov*, M.P. Chupina

State Research Centre for Preventive Medicine

В статье представлен обзор результатов законченной международной программы GALAXY, представляющей собой серию клинических, как правило, сравнительных исследований, сопоставляющих различные статины. Эти исследования показали преимущество розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных артериях и магистральных артериях головы. Лекарственные формы розувастатина весьма перспективны для профилактики тяжелых органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях его развития.

Ключевые слова: статины, розувастатин, липид-снижающее и плеiotропное действия, международная программа GALAXY.

The paper reviews the results of the GALAXY international programme, a series of clinical (mostly comparative) studies of various statins. It has demonstrated the benefits of rosuvastatin in terms of normalization of lipid profile, inflammatory markers, and coronary or cerebrovascular atherosclerosis regression. This makes rosuvastatin medications promising for the prevention of severe organ complications at all atherosclerosis stages.

Key words: Statins, rosuvastatin, lipid-lowering and pleiotropic effects, GALAXY international programme.

В 70-х годах XX столетия атеросклероз стали рассматривать как воспалительное заболевание. По мнению авторитетного ученого Ross R. 1986 атеросклеротическое поражение представляет собой серию специфических клеточных и молекулярных реакций на воздействие высоких концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или связанного с ними апопротеина В (апо В), что в совокупности можно рассматривать как воспалительное заболевание. Он предложил, что своеобразное “оголение” (денудация) эндотелия артерий является первым шагом атеросклеротического поражения [1,2].

В более поздних работах признавалось, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это более сложный патогенетический процесс. Так или иначе, атеросклероз — это процесс хронического воспаления стенок артерий, развивающийся стадийно. Будучи чрезмерным и неингибируемым, этот воспалительный процесс способен привести к весьма серьезным осложнениям, главным из которых является повреждение поверхности атеросклеротической бляшки (АБ) с последующим тромбозом соответствующей артерии. Возможными причинами ЭД считают свободные радикалы, образующиеся, например, при курении табака, артериальная гипертензия (АГ), гиперинсулинемия при метаболиче-

ском синдроме (МС) и сахарном диабете (СД), высокая концентрация сывороточного гомоцистеина, некоторые инфекционные агенты (вирус герпеса, *Chlamydia pneumoniae* и др.), но главными повреждающими факторами остаются повышение сывороточной концентрации и модификация ЛНП.

Характерная реакция образованных из моноцитов макрофагов и Т-лимфоцитов практически на каждой стадии патологического процесса подтверждает воспалительный характер заболевания [3,4]. Активация этих клеток в зоне поражения, в местах формирования АБ, приводит к высвобождению гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут индуцировать дальнейшие повреждения вплоть до локального некроза [5-7]. Таким образом, циклическое накопление мононуклеаров, наряду с миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток, формируют фиброз (склероз) сосудистой стенки с образованием АБ, которая с одной стороны может увеличиваться в просвет артерии, затрудняя кровоток, а с другой стороны может в силу продолжающегося воспаления становиться уязвимой с последующим повреждением ее покрышки. Последнее обстоятельство приводит к наиболее грозным осложнениям — тромбозу и, как следствие,

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: abritov@gnicpm.ru

[Бритов А.Н. (*контактное лицо) — профессор отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, Чупина М.П. — клинический ординатор, врач терапевтического отделения].

инфаркту миокарда (ИМ), ишемическому мозговому инсульту (МИ) и другим органным поражениям.

Основываясь на холестериновой теории атеросклероза, велись многолетние поиски средств, блокирующих всасывание ХС в кишечнике (секвестранты, станолы и пр.) и/или блокирующих синтез эндогенного ХС в печени (никотиновая кислота, фибраты, статины). В настоящее время наиболее применимыми лекарственными средствами оказались статины, являющиеся ингибиторами кофермента — ГМГ-коэнзим А — редуктазы. Все новые поколения статинов (в настоящее время имеется четыре их генерации) оказывались более эффективными в плане торможения, а подчас обратного развития атеросклеротического процесса. В конечном счете, это оказалось одним из наиболее действенных методов профилактики таких грозных осложнений как ИМ и МИ. Нет сомнений в том, что эффективность статинов новых генераций обусловлена не только и даже не столько гиполипидемическим действием, сколько их плеiotропными эффектами, главный из которых противовоспалительный, стабилизирующий АБ и защищающий их от повреждений [8]. Эта статья посвящена статину четвертого поколения — розувастатину.

На Европейском кардиологическом конгрессе (2004) были представлены результаты крупнейшего популяционного исследования INTERHEART, которые показали, что 9 потенциально модифицируемых факторов на 90 % определяют риск развития ИМ, причем наиболее значимым из них является соотношение АпоВ/АпоА. На втором месте по значимости стоит курение, затем следуют СД, АГ, абдоминальный тип ожирения, психосоциальные факторы, недостаточное потребление фруктов и овощей, гиподинамия и злоупотребление алкоголем [9].

Тот факт, что наиболее значимым являлось отношение АпоВ — единственного белка, входящего в состав ЛНП, к апоА1 — белку липопротеидов высокой плотности (ЛВП), — еще раз подтверждает особую важность поддержания этой фракции липопротеидов на оптимальном уровне, но, несмотря на применение статинов первых генераций, целевые уровни липидов (прежде всего, атерогенных фракций) достигаются далеко не всегда. В то же время снижение частоты осложнений коронарного атеросклероза связывают с коррекцией именно этого фактора риска (ФР).

Попытки комбинировать статины с другими гиполипидемическими препаратами не всегда удачны, т. к. могут приводить к развитию выраженных побочных эффектов (ПЭ), как это было в случае с церивастатином, который в комбинации с фибратами привел к развитию большого числа случаев рабдомиолиза. Неудачей заканчивались попытки совместного использования статинов и никотиновой кислоты (НК), т. к. сама НК, эффективная в отношении липидного обмена только в больших дозах (~ 3 г), обладает весьма широким спектром ПЭ.

Это создало предпосылки для создания препарата нового поколения — розувастатина. Для полного понимания его влияния на организм человека, его плеiotропных эффектов, как и возможных ПЭ, была разработана программа GALAXY. Это большая, многоэтапная, долговременная научная программа по изучению эффективности, переносимости и безопасности розувастатина у пациентов с различной патологией, связанной с атеросклерозом [10]. Основные задачи этой программы — проведение клинических исследований со статинами для изучения связи между оптимальным контролем липидов, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью; всего 18 многоцен-

тровых, рандомизированных, контролируемых исследований. В названии каждого исследования используется имя собственное космического объекта, что и послужило основанием назвать всю программу “Galaxy”. Из них следует отметить исследования, посвященные оценке суррогатных конечных точек (к.т.), которые разделены на три большие категории:

– Исследования розувастатина для изучения его эффектов на липиды и маркеры воспаления: COMETS (Comparative study with rosuvastatin in subjects with Metabolic Syndrome), DISCOVERY (Direct Statin Comparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy Alpha), ECLIPSE (Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subject: a Prospective Study of Efficacy and tolerability), EXPLORER (Examination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone), LUNAR (Limiting Undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin), MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), MERCURY II, ORBITAL (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives Linked To Achievement of LDL Goals), POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolaemia), PULSAR (Prospective study to evaluate the Utility of Low dose of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin), STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin);

– Исследования влияния розувастатина на различные проявления атеросклероза: ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation);

– Исследования с “твердыми” к.т. по изучению влияния розувастатина на сердечно-сосудистую и общую смертность: AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure), JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

Исследования, оценивающие эффект лечения атеросклероза розувастатином по показателям различных инструментальных методов. Чаще используются такие показатели, как толщина комплекса интима-медиа (КИМ), определение коронарного кальция и внутрикоронарный ультразвук [11].

В рамках проекта GALAXY выполнены 4 исследования с инструментальными к.т., в которых изучалась эффективность и безопасность розувастатина в дозах 20 и 40 мг/сут.: METEOR, ORION, ASTEROID и SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) [12,13], 3 из которых посвящены исследованию эффекта лечения розувастатином больных атеросклерозом с привлечением внутрисосудистого ультразвука (ASTEROID), доплерографии (измерение толщины КИМ) — (METEOR) и метода ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) — (ORION). Однако и оценка влияния розувастатина на “твердые” к.т. также дала обнадеживающие результаты. В рандомизированных исследованиях показано 30 % снижение уровня ХС ЛНП, при этом количество осложнений также снизилось на ~ 1/3 [14].

Если антиатеросклеротический эффект терапии розувастатином неизменно подтверждался, то позитивное его

влияние при тяжелых поражениях сердца не имело успеха. В этом плане характерно исследование CORONA.

В многоцентровом, международном (20 стран) исследовании принимали участие и ряд российских центров [<http://cardioline.ru/index.php/news/228/24/zakoncheno-issledovanie-CORONA>, 15]. В этом исследовании изучалось влияние розувастатина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо на комбинированную к.т.: сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ или МИ, операция реваскуляризации и т. д., у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ишемической этиологии. Это долгосрочное, рандомизированное, двойное слепое исследование у 4950 больных с ХСН > 60 лет. Исследование было спланировано таким образом, чтобы подтвердить или опровергнуть возможность применения статинов для повышения выживаемости пожилых больных с ХСН. Однако смертность больных с ХСН на фоне применения розувастатина не уменьшилась. В то же время частота развития ИМ и МИ в обеих группах (гр.), в т.ч. плацебо, оказалась неожиданно небольшой, а основной причиной смерти, очевидно, были фатальные аритмии у больных с выраженной ХСН. Частота госпитализаций по всем кардиологическим поводам была достоверно меньшей на фоне применения розувастатина. Важная проблема, которая решалась в этом исследовании, — безопасность у столь тяжелой категории пациентов. Показано, что назначение розувастатина у этой категории больных по безопасности не отличалось от плацебо.

Основной вывод исследования CORONA заключается в том, что при необходимости больному с ХСН может быть назначен розувастатин, который обладает высокой степенью безопасности [15].

Исследование AURORA [16] проведено у лиц с терминальной почечной недостаточностью (ХПН) (n=2776), 50–80 лет, находящихся на гемодиализе не < 3 мес. Основная задача этого исследования — оценить эффект розувастатина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события (ССС): нефатальный МИ, нефатальный ИМ, и сердечно-сосудистую смертность у больных с ХПН на гемодиализе независимо от исходных значений липидов. Вторичные к.т.: время от начала исследования до сердечно-сосудистой или несердечной смерти; время от начала исследования до операции реваскуляризации коронарных или периферических сосудов; переносимость и безопасность лечения, и экономический анализ. Хотя уровень ХС ЛНП снизился на 43 %, первичные к.т. в обеих гр. не различались за период наблюдения 3,8 года.

Особое значение для оценки плейотропных эффектов имело исследование JUPITER [17], в которое были включены ~ 15 тыс. пациентов > 55 лет из 500 центров в Великобритании и Канаде. Это были лица с низким сердечно-сосудистым риском (ССР), но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). В данном исследовании проводилась первичная профилактика атеросклероза у лиц без клиники ишемической болезни сердца (ИБС) с исходным уровнем ХС ЛНП не > 130 мг/дл (3,40 ммоль/л), но с повышением уровня СРБ > 2 мг/дл. Это первое столь крупное исследование со статинами, где маркер воспаления вынесен в критерии включения. В этом исследовании больные рандомизированы на прием розувастатина 20 мг/сут. или плацебо на период лечения до 5 лет (зарегистрировано 540 СССР). Как и в предыдущих проектах, в исследовании JUPITER использована комбинированная

к.т.: время первого большого СССР — коронарная смерть, МИ, ИМ, нестабильная стенокардия (НС) или операция реваскуляризации сосудов сердца. Из вторичных к.т. большой практический интерес представила оценка появления новых случаев СД 2 типа (СД-2), тромбогенных осложнений, а также риска переломов на фоне лечения розувастатином. Профессор Barter P, обсуждая проект, сказал: *“Уже на этапе оценки эффекта розувастатина у экспериментальных животных стало ясно, что синтезирована молекула, обладающая огромным потенциалом. Для полномасштабного овладения этим потенциалом потребуются скоординированная, многоплановая программа. Главной идеей этой программы станет идея, основанная на том, что успех в достижении суррогатных точек (снижение уровня ЛНП, общего ХС, триглицеридов) перерастет в улучшение исходов коронарной болезни сердца”*.

Испытание было остановлено, когда медиана длительности наблюдения была равна 1,9 годам (максимальная длительность наблюдения — 5 лет). Розувастатин снизил уровни ХС ЛНП на 50 % и уровни вЧСРБ на 37 %. Частоты первичной к.т. составили 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет наблюдения, соответственно, в группе розувастатина и плацебо: отношение рисков для розувастатина 0,56; 95 % доверительный интервал [ДИ]; 0,46–0,69 ($p<0,00001$), с соответствующими частотами 0,17 и 0,37 для ИМ ($p=0,0002$); 0,18 и 0,34 для МИ ($p=0,002$); 0,41 и 0,77 для реваскуляризации или НС ($p<0,00001$); 0,45 и 0,85 для комбинированной к.т. ($p<0,00001$); 1,00 и 1,25 для смерти от любой причины (ОС) ($p=0,02$). В группе розувастатина не было достоверного увеличения миопатии или рака, но была более высокая частота СД (по сообщениям врачей). Таким образом, у относительно здоровых людей без гиперлипидемии, но с повышенными уровнями вЧСРБ розувастатин достоверно уменьшил частоту основных СССР при достаточно неплохой переносимости. Информация по СД требует проверки.

И все же есть мнение, что исследование JUPITER предоставило только непрямую информацию о роли определения вЧСРБ для принятия клинических решений, т. к. в нем не сравнивались люди с известным и неизвестным уровнем вЧСРБ, и не проводилось сравнения терапии, основанной на СРБ, с терапией, руководствующейся другими ФР. Осталось также неизвестным, не оказывает ли статин такое же положительное действие у людей с уровнем вЧСРБ < 2 мг/л. Исследование продемонстрировало существенное (достоверное) уменьшение сердечных приступов и МИ при лечении этой группы, отобранной из первоначально скринированных > 89 тыс. человек. Однако оно не было спланировано для ответа на вопрос, было ли влияние на риск обусловлено уменьшением воспаления (по вЧСРБ) или уменьшением ЛНП. Статины снижают как ХС ЛНП, так и СРБ. Поэтому представленные сегодня результаты не могут определить, что — снижение ХС, уменьшение воспаления, или и то и другое, ответственны за эффекты, показанные в этой работе [18,19].

MERCURY I [20] — 16-недельное, открытое, рандомизированное исследование эффективности розувастатина в дозах 10–20 мг/сут. у пациентов, получавших ранее правастатин, аторвастатин и симвастатин в часто используемых дозировках; оценивался % достижения целевого уровня ЛНП согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) & NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel).

Одной из основных целей MERCURY I была оценка безопасности приема разных доз розувастатина.

Из 3140 пациентов 2492 были приглашены в открытую фазу исследования, где они получили розувастатин 10–40 мг/сут. и другие статины. На последнем визите 1939 (78 %) больных получали 10 мг/сут., 351 (14 %) больной — 20 мг/сут., 8 % — 40 мг/сут. розувастатина или другую гиполипидемическую терапию. К концу исследования 91 % больных достиг на фоне лечения розувастатином целевых уровней ХС ЛНП <3,0 ммоль/л. Увеличение доз розувастатина не привело к увеличению количества ПЭ. Только у 3 (<0,1 %) больных был зарегистрирован подъем активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 верхних пределов нормы (ВПН). У 4 (0,15 %) больных из 2837 было отмечено повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) > 10 ВПН. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая миопатии и рабдомиолиза. К 16 нед. лечения цель была достигнута у 86 % пациентов, получавших 10 мг/сут. розувастатина, у 80 % пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут. ($p<0,05$), у 72 % пациентов, получавших симвастатин 20 мг/сут. ($p<0,0001$), и только у 66 % пациентов, принимавших правастатин в дозе 40 мг/сут. ($p<0,0001$). Таким образом, в исследовании MERCURY I продемонстрирован больший гиполипидемический эффект применения розувастатина в стартовой дозе 10 мг/сут. для достижения целевого уровня ЛНП в ходе 16-недельного лечения по сравнению с другими статинами [20].

Более высокая эффективность применения розувастатина по 10 мг/сут. по сравнению с аторвастатином по 10 мг/сут., симвастатином по 20 мг/сут. и правастатином по 40 мг/сут. для достижения желаемого уровня липидов были подтверждены и в исследовании COMETS [21]. 18-недельное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование розувастатина и аторвастатина в дозе 10 мг/сут. (с повышением дозы до 20 мг/сут. через 6 нед. терапии) у пациентов с МС, повышенным уровнем ЛНП и 10-летним риском ССС >10 %.

Основной гипотезой этого исследования было сравнение гиполипидемической эффективности, переносимости и безопасности розувастатина и аторвастатина у больных с МС. В исследование был включен 401 пациент с МС согласно критериям NCEP АТР III. Исходный уровень ХС ЛНП во всех трех группах был довольно высоким (в среднем 4,4 ммоль/л). К 6 нед. исследования в группе больных на фоне приема 10 мг/сут. розувастатина было достигнуто достоверно большее снижение уровня ХС ЛНП (–42,7 %) по сравнению с группой, получавшей аторвастатин (–36,6 %) ($p<0,001$). Соответственно, существенно большее количество больных, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛНП: 83 % — на розувастатине, 72 % — на аторвастатине. В этом исследовании розувастатин несколько превосходил аторвастатин и по степени снижения СРБ — –18,2 % vs –16,1 %, хотя эти различия не были достоверными.

Лечение обоими препаратами переносилось одинаково хорошо. Частота развития ПЭ, при которых требовалось неотложное вмешательство, встречались с одинаковой частотой. Через 6 нед. наиболее частыми ПЭ были головные боли, боли в спине и миалгии, а через 12 нед. — миалгии, артралгии и боли в спине. Тяжелые несмертельные ПЭ отмечались у 3 больных (чувство дурноты, хондропатия — на фоне приема аторвастатина по 10 и 20 мг/сут., а также миалгия — при использовании розувастатина по 10 и 20 мг/сут.). Во всех случаях указанные ПЭ были преходящими. Во время исследования от осложнений ССЗ умерли 2 больных, оба в группе применения аторвастатина по 10 и 20 мг/

сут., но смерть в обоих случаях не была связана с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, применение розувастатина по сравнению с аторвастатином в одинаковых дозах у больных с МС приводит к статистически значимо более выраженному снижению ХС ЛНП в крови и в целом большему положительному влиянию на липидный состав плазмы крови; такая терапия хорошо переносится больными. Полученные в ходе выполнения исследований MERCURY I и COMETS данные могут повлиять на тактику применения гиполипидемических средств для коррекции дислипидемии при МС.

О гиполипидемической эффективности розувастатина в дозе 20 мг/сут. в сравнении с аторвастатином (10, 20 мг/сут.) и симвастатином (20, 40 мг/сут.) у 1993 пациентов с высоким риском ИБС проведено 16-недельное, рандомизированное, открытое исследование MERCURY II. После вводного периода больные были переведены с лечения симвастатином и аторвастатином на прием розувастатина в дозах 10 или 20 мг/сут. на последующие 8 нед. Число пациентов, достигших уровня ХС ЛНП, по рекомендациям NCEP-АТР III, ранее применявших 10 мг/сут. аторвастатина и переведенных на аналогичную дозу розувастатина, увеличилось с 39 % до 70 %. При переводе больных с 20 мг/сут. аторвастатина на 20 мг/сут. розувастатина достижение целевых уровней ХС ЛНП увеличилось с 61 % до 81 %, с 20 мг/сут. симвастатина на 20 мг/сут. розувастатина — с 33 % до 70 % [22]. К 16-й нед. исследования отмечено снижение уровня ЛНП с 32,1 % до 53,7 %, апоВ с 25,0 % до 42,6 %. Эти результаты сопоставимы с более агрессивными целями снижения ХС, предложенными для пациентов с коронарной болезнью сердца [23].

В 6-недельном, открытом, рандомизированном исследовании STELLAR по оценке гиполипидемической эффективности различных доз розувастатина и других статинов также была подтверждена более высокая эффективность розувастатина в стартовой дозе 10 мг/сут. по сравнению с другими статинами. Розувастатин снижал уровень ЛНП; значимо увеличивал ЛВП, этот эффект сохраняется при увеличении дозы препарата; частота развития ПЭ была статистически неразличима в изучаемых группах.

Максимальный процент повышения уровня ХС ЛВП у больных, получавших розувастатин, составил 9,6 %, в то время как на фоне приема других статинов — 6,8 %. Достижение целевых уровней ХС ЛНП было максимальным и колебалось в пределах 82–89 %. В группе лечения аторвастатином 80 мг/сут. максимальный процент достижения целевых уровней ХС ЛНП составил 85 %.

В исследовании STELLAR у больных, лечившихся розувастатином 20 мг/сут., имело место несколько большее повышение уровня антиатерогенного белка апо А-1 (+8,8 %) по сравнению с аторвастатином. Существует несколько вероятных причин различного эффекта статинов на уровень ХС ЛВП, в частности, разное влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы на активность гликопротеина CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) и относительное повышение уровня ЛВП из-за снижения ЛНП [24].

Представляет интерес результаты исследования ASTEROID — 24-месячное, открытое, несравнительное исследование влияния розувастатина в дозе 40 мг/сут. на коронарную АБ с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Основной задачей исследования было — возможность регрессии объема АБ в коронарных артериях (КА) [25]. Исследование у 508 пациентов с коронарным атеросклерозом, которые

получали розувастатин 20 или 40 мг/сут. У больных, которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл, к лечению розувастатином была добавлена ионно-обменная смола колесевелам. Первичная к.т. исследования — процент изменения объема АБ в КА; в статистический анализ были включены результаты ВСУЗИ 349 пациентов.

Уменьшение относительного объема АБ в оцениваемом сегменте КА на 0,79 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 63,3 % пациентов. Уменьшение абсолютного объема АБ в наиболее пораженном сегменте КА протяженностью 10 мм на 9,1 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 78,1 % пациентов. Уменьшение общего объема АБ в оцениваемом сегменте КА на 6,8 % (медиана) ($p < 0,001$); регресс атеросклеротических изменений по этому показателю наблюдался у 77,9 % пациентов. Эффект терапии не зависел от пола и возраста, отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме.

Получены результаты исследования ORION, в котором была показана возможность качественного изменения АБ в сонных артериях (СА) на фоне лечения розувастатином в разных дозах (5 мг/сут. и 40 мг/сут.). Это было 24-месячное, рандомизированное, двойное слепое исследование по оценке прогрессирования каротидного атеросклероза у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), получавших 5 мг/сут. или 40 мг/сут. розувастатина. Основным методом оценки эффективности гипوليлипидемической терапии разными дозами розувастатина — ЯМР АБ в СА. 33 пациента полностью завершили исследование. За 24 мес. лечения снижение уровня ХС ЛНП составило 38,2 % в гр. терапии розувастатином в дозе 5 мг/сут. и 59,9 % — в гр. агрессивной терапии 40 мг/сут. ($p < 0,001$). По данным ЯМР терапия розувастатином привела к значимому сокращению количества богатых липидами АБ на 41,4 % ($p = 0,05$), тогда как объем АБ в СА остался без изменений. На фоне терапии розувастатином в течение 2 лет отмечено существенное увеличение количества фиброзной ткани на $1,8 \pm 0,7$ % ($p = 0,02$) [26]. Вывод исследования ORION заключается в том, что лечение даже небольшими дозами розувастатина (5 мг/сут.) ассоциировано с уменьшением количества опасных, богатых липидами, АБ в СА, что связано со снижением риска развития ишемического МИ.

Влияние розувастатина на толщину КИМ изучалось в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, международном, клиническом исследовании МЕТЕОР, в котором розувастатин назначали в дозе 40 мг/сут. у 984 пациентов с ГХС, начальными признаками атеросклероза, отсутствием клинических симптомов этого заболевания и низким риском развития ИБС (10-летний ССР по Фремингемской шкале < 10 %). Субклинический атеросклероз в этом исследовании диагностировали при выявлении утолщения стенки СА (толщина КИМ $> 1,2$ и $< 3,5$ мм). Продолжительность исследования составила 2 года. Для оценки динамики толщины КИМ использовалось УЗИ в В-режиме. Для того чтобы обеспечить соблюдение этических норм при проведении данного плацебо-контролируемого исследования, в него включали пациентов из гр. низкого риска коронарных осложнений, которым обычно не назначают статины [27].

По результатам выше изложенных исследований можно сделать вывод о высокой эффективности розувастатина в снижении уровня ХС ЛНП уже в начальной дозе 5–40 мг/сут.; процент снижения составлял 47–51 %. В срав-

нительных исследованиях розувастатин несколько превосходит другие статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Переносимость и безопасность приема розувастатина по всему диапазону применяемых доз были хорошими.

Дополнительными исследованиями послужили: ANDROMEDA (A raNdomised, Double blind, double dummy, multicentre phase IIIb parallel group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin (10 mg and 20 mg) and atOrvastatin (10 Mg and 20 mg) in subjEcts with type II DiAbetes mellitus) и URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atrovastatin iN type 2 diabetes mellitUS subjects).

В многоцентровом, двойном слепом исследовании ANDROMEDA [28], проведенном в Великобритании, сравнивались эффекты розувастатина 10 мг/сут. и аторвастатина 20 мг/сут. на уровни липидов, апобелков и СРБ у 509 больных СД-2. В гр. больных, получавших розувастатин, было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 51,3 % (10 мг/сут.) и 57,4 % (20 мг/сут.) достоверно большее, чем на фоне приема аторвастатина на 39 % (10 мг/сут.) и 46 % (20 мг/сут.). Соответственно большее число больных СД достигли целевых уровней ХС ЛНП в гр. уже на начальной дозе розувастатина 10 мг/сут. (96 %) в сравнении с терапией аторвастатином 10 мг/сут. (79 %).

У больных, получавших розувастатин 10 мг/сут., было достигнуто достоверно большее снижение уровня СРБ — -34 %, по сравнению с больными, принимавшими 10 мг/сут. аторвастатина — -21,6 %. Не было зафиксировано ни одного случая клинически значимого подъема активности аспаратаминонотрансферазы (АСТ)/АЛТ/КФК за период активной 16-недельной терапии.

В Шведском исследовании URANUS [29], в котором участвовали 442 больных СД-2, также сравнивалась эффективность розувастатина 10–40 мг/сут. ($n = 221$) и аторвастатина 10–80 мг/сут. ($n = 221$). Период активной терапии продолжался 16 нед. Как и в исследовании ANDROMEDA, в этой работе большее число больных СД достигали целевых уровней ХС ЛНП уже на начальной дозе препаратов 10 мг/сут.: 81 % (розувастатин) и 65 % (аторвастатин). Лечение розувастатином и аторвастатином переносилось хорошо.

Таким образом, результаты законченной международной программы клинических, сравнительных исследований розувастатина GALAXY показали его преимущество в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в КА и магистральных артериях головы. Это делает розувастатин весьма перспективным лекарственным средством в профилактике тяжелых органических поражений у больных атеросклерозом, на всех стадиях его развития. Появление генерических форм розувастатина на российском фармацевтическом рынке вселяет надежду на то, что это эффективное средство станет доступным широкому кругу пациентов. Однако для этого необходимы клинические исследования с конкретными препаратами.

В России появился препарат — Мертенил® (ЗАО «ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС», Венгрия), единственный розувастатин в России с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям пациентов. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес. приема (30 табл.), повышает приверженность пациента лечению Мертенилом®. Доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препаратов у широких слоев пациентов. Назначение Мертенила® в эквивалентной дозе может сэкономить больному до 40 % стоимости лечения оригинальным препаратом.

Литература

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis — an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
2. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
3. Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
4. Van der Wal AC, Das PK, Bentzvan de Berg D, et al. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61: 166-70.
5. Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 585-94.
6. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 539-55.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 492-510.
8. Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. *Кардиоваск тер профил* 2009; 5: 92-102.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; 364(9438): 937- 52.
10. Сусеков А.Н. Программа клинических исследований розувастатина GALAXY. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2005; 4(4): 214-9.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. (REVERSAL Investigators). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(10): 1071-80.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-65.
13. Crouse JR III, Raichlen JS, 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: 1344-53,8.
14. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. *Lancet* 2005; 757-67.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
16. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder MD et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395-407.
17. Ridker PM and Jupiter Study. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108(19): 2292-7.
18. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Eng J Med* 2008; 359: 2195-207.
19. Hlatky MA. Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2.
20. Schuster H, Barter PJ, Cheung RC, et al. for the MERCURY 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.
21. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metabol* 2005; 7: 430-8.
22. Ballantyne C, Raichlen J, Cain VA, et al. Effect of switching high- and very high-risk patients to rosuvastatin from atorvastatin or simvastatin on achievement of new ATP III goals: MERCURY II. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6(1): W16-P-003.
23. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin Therapy Alters the Relationship Between Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in High-Risk Patients The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) Trial. *JACC* 2008; 52: 626-32.
24. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.). 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.
25. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-65.
26. Kjekshus J, Apetrei E, Barrion V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Eng J Med* 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201.
27. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. for the METEOR Study Group 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. Published online March 25, 2007
28. Betteridge DJ, Gibson M. Effect of rosuvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of ANDROMEDA study. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 107-8.
29. Berne C, Siewert-Delle A, URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 3: 4-7.

Поступила 30/09-2010