

Интенсивная гиполипидемическая терапия: фокус на розувастатин

Ю.А. Карпов, К.А. Талицкий

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности высокоинтенсивной гиполипидемической терапии у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Акцентируется внимание на розувастатине как наиболее мощном статине, применяемом в клинической практике, с хорошим профилем безопасности и широко представленном на российском рынке.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистый риск, статины, розувастатин.

Сердечно-сосудистый риск и задачи гиполипидемической терапии

Осложнения атеросклероза остаются ведущей причиной смерти в развитых странах. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) хорошо поддаются первичной и вторичной профилактике. Эффективная профилактика ССО привела к значительному снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в странах Западной Европы и Северной Америки за последние 35 лет. Это стало возможным за счет сознательных усилий в масштабах национального здравоохранения, направленных на коррекцию модифицируемых факторов риска атеросклероза, таких как борьба с курением и нездоровыми пищевыми привычками (фаст-фуд), пропаганда здорового образа жизни, раннее выявление и коррекция повышенного артериального давления (АД), нарушений углеводного и липидного обмена. Гиперлипидемия является наиболее значимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе таких ее острых форм, как инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная коронарная смерть. На сегодняшний день основными показателями эффективности лечения гиперлипидемии у пациента служат уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХС), а статины остаются главным средством гиполипидемической терапии. Можно считать, что статины – наиболее хорошо изученные средства сердечно-сосудистой профилактики. В многочисленных клинических исследованиях было убедительно доказано, что снижение уровней ОХС и ЛПНП приводит к уменьшению риска ССО в рамках первичной и вторичной профилактики. При снижении уровня ЛПНП на 50% и более удается остановить рост атеросклеротических бляшек и даже в некоторых случаях добиться их регрессирования. Действующие европейские и американские рекомендации предусматривают интенсивную терапию статинами у больных высокого сердечно-сосудистого риска, с необходимостью снижения

уровня ЛПНП на 50% и более, или менее 1,8 ммоль/л [1, 2]. У больных высокого риска ССО рекомендуется снижение уровня ЛПНП на 30–50% (менее 2,6 ммоль/л) и при умеренном риске – менее 3,0 ммоль/л (до 30%). Для определения риска ССО в рамках первичной профилактики используется ряд клинических шкал; в европейских рекомендациях расчет риска производится на основании шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска), по которой определяется 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти. В США используется шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) Risk Evaluation (шкала оценки сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с атеросклерозом), позволяющая рассчитывать 10-летний риск коронарных и церебральных событий и разработанная на основе объединенных данных, полученных в крупных обсервационных исследованиях: Фремингемском, ARIC, CARDIA и др. При наличии в анамнезе ССО или приравненных к ним состояний (сахарный диабет, почечная недостаточность, периферический атеросклероз, аневризма аорты) риск считается очень высоким. Таким образом, в практике кардиолога значительное число больных нуждаются в назначении интенсивной гиполипидемической терапии.

Уровень холестерина ЛПНП и эффективность профилактики осложнений

Снижение риска ССО у больных ИБС на фоне терапии статинами было продемонстрировано в многочисленных исследованиях по вторичной профилактике. В исследовании 4S у больных с гиперлипидемией, перенесших ИМ, на фоне снижения уровня ЛПНП на 36% (с 4,87 до 3,11 ммоль/л) в группе симвастатина 20–40 мг/сут было достигнуто снижение сердечно-сосудистой смертности на 44% по сравнению с группой плацебо [3]. В исследовании CARE у больных, перенесших ИМ и имевших исходный уровень ОХС менее 6,2 ммоль/л, снижение уровня холестерина ЛПНП с 3,59 до 2,5 ммоль/л на фоне терапии правастатином 40 мг/сут уменьшало риск ССО на 24% в сравнении с плацебо [4]. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 у больных, перенесших ИМ, средний уровень ЛПНП в группе интен-

Отдел ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва.

Юрий Александрович Карпов – профессор, рук. отдела.
Константин Александрович Талицкий – канд. мед. наук, науч. сотр.

Таблица 1. Эффективность статинов в первичной профилактике ССО

Исследование	Препарат	Исходный уровень ЛПНП, ммоль/л	Снижение уровня ЛПНП в сравнении с контрольной группой, %	ЧБНЛ	Снижение частоты первичной конечной точки, %
WOSCOPS (Shepherd J. et al., 1995)	Правастатин 40 мг/сут либо плацебо	4,97	26	42	31
AFCAPS/TexCAPS (Downs J.R. et al., 1998)	Ловастатин 20–40 мг/сут либо плацебо	3,88	27	50	38
MEGA (Nakamura H. et al., 2006)	Правастатин 10–20 мг/сут либо диета	4,04	15	119	33
ASCOT-LLA (Sever P.S. et al., 2003)	Аторвастатин 10 мг/сут либо плацебо	3,39	35	99	36
JUPITER (Ridker P.M. et al., 2008)	Розувастатин 10 мг/сут либо плацебо	2,79	50	25	44

Обозначения: ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного ССО.

сивной статинотерапии составил 62 мг/дл (1,60 ммоль/л), а в исследовании TNT у больных стабильной ИБС – 77 мг/дл (1,99 ммоль/л) [5, 6]. Таким образом, в этих исследованиях наблюдалось значимое снижение риска ССО в группах больных, получавших более интенсивную терапию статинами и имевших в итоге более низкие среднегрупповые уровни ЛПНП.

Результаты исследований эффективности статинов в рамках первичной профилактики ССО наглядно демонстрируют преимущества применения наиболее активных препаратов (табл. 1).

Интересно провести наблюдение, как применение более активного статина изменяло парадигму гиполипидемической терапии. В исследование WOSCOPS включали пациентов с гиперлипидемией без анамнеза ССЗ [7]. Применение относительно “слабого” статина – правастатина позволило снизить уровень ЛПНП в среднем на 26%, и при этом отмечалось значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – на 30% в сравнении с плацебо. Стало очевидным, что с повышенным уровнем холестерина ЛПНП нельзя мириться и при недостаточном эффекте гиполипидемической диеты (т.е. в большинстве случаев, поскольку диета позволяет снизить уровень ЛПНП лишь на 10–15%) следует не откладывая назначать статины. В исследовании ASCOT-LLA были включены больные артериальной гипертензией, имевшие не менее трех факторов сердечно-сосудистого риска и уровень ОХС менее 6,5 ммоль/л [8]. Как видно из табл. 1, средний исходный уровень ЛПНП в этом исследовании составил 3,39 ммоль/л против 4,97 ммоль/л в WOSCOPS. На фоне терапии аторвастатином было достигнуто снижение уровня ЛПНП на 35% и риска ССО на 36% в сравнении с плацебо. Постепенно сложился новый консенсус: показания к назначению статинов определяются не только показателями липидного профиля, но прежде всего величиной сердечно-сосудистого риска. Тем не менее ряд важных дополнительных факторов риска не учитывается в большинстве шкал оценки риска ССО, что может приводить к существенной его недооценке. Одним из таких факторов является уровень С-реактивного

белка крови, измеренный высокочувствительным методом (вч-СРБ). Этот показатель отражает активность субклинического воспаления в сосудистой стенке – одного из звеньев патогенеза атеросклероза. При уровне вч-СРБ менее 1,0 мг/л риск ССО считается низким, значения более 3,0 мг/л соответствуют высокому риску. Необходимо помнить, что при уровне более 5–10 мг/л показатель теряет специфичность, поскольку этот диапазон соответствует уже не субклиническому, а клиническому воспалению, и наблюдаемое повышение, вероятнее всего, связано с каким-либо сопутствующим состоянием (инфекция, травма, ревматическое, онкологическое заболевание) или с острой сердечно-сосудистой патологией, относящейся к категории ССО (что также делает показатель бессмысленным для целей первичной профилактики). Вместе с тем ценность вч-СРБ как самостоятельного диагностического критерия в оценке риска ССО долгое время оставалась неясной.

В исследовании JUPITER было включено 17 092 пациента старше 50 лет (мужчины) и 60 лет (женщины), без анамнеза ССЗ или сахарного диабета, имевших уровень холестерина ЛПНП менее 3,36 ммоль/л, но повышенный уровень вч-СРБ (2 мг/л и более) [9]. Фактически в исследование включались больные без гиперлипидемии, средний уровень ЛПНП до лечения составил 2,79 ммоль/л. При этом более чем у 6000 участников исследования повышенный уровень С-реактивного белка был единственным фактором риска ССО. Больных рандомизировали в группы розувастатина 20 мг/сут либо плацебо. Эффект терапии был впечатляющим: снижение уровня ЛПНП на 50% и вч-СРБ – на 37%, частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, любая реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) уменьшалась на 44% в сравнении с плацебо (рис. 1). Для предотвращения 1 сердечно-сосудистого события в течение 5 лет достаточно было назначить розувастатин всего 25 пациентам. Средний уровень ЛПНП на фоне терапии розувастатином составлял 1,43 ммоль/л. Результаты этого исследования стали весомым аргументом в пользу высоко-

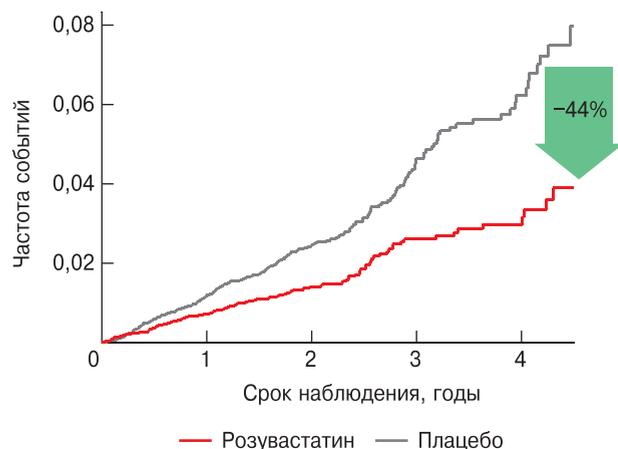


Рис. 1. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, любая реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) в исследовании JUPITER [9]. В группе розувастатина она была отмечена у 142 из 8901 больного, в группе плацебо – у 251 из 8901 больного (относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,46–0,69; $p < 0,00001$).

коактивной статинотерапии не только во вторичной, но и в первичной профилактике.

В апреле 2016 г. опубликованы результаты исследования HOPE-3, включавшего более 12,5 тыс. пациентов с умеренным риском ССО [10]. Из них 37% больных страдали артериальной гипертензией, у 12,7% регистрировалось нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак, 27% участников курили, чуть менее 6% страдали сахарным диабетом, в 36% случаев выявлялся низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и в 26% – отягощенный семейный анамнез по ИБС. Средний уровень ОХС составил 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 3,3 ммоль/л, медиана вч-СРБ – 2,0 мг/л. В исследовании тестировали концепцию “polyrill”: больным назначали комбинацию из гипотензивного препарата (кандесартан + гидрохлоротиазид) и розувастатина 10 мг/сут; в группах сравнения один или оба препарата заменяли плацебо. Снижение риска ССО на фоне гипотензивной терапии наблюдалось только среди пациентов с исходным уровнем систолического АД более 143,5 мм рт. ст. и в среднем составляло 27%, в целом же во всех группах существенного влияния гипотензивной терапии на частоту конечных точек отмечено не было. При этом среди получавших розувастатин был ниже на 24% комбинированный риск ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти и на 25% – число госпитализаций по поводу ССЗ. У получавших розувастатин уровень ЛПНП в среднем снижался на 22% (до 2,3 ммоль/л), а вч-СРБ – на 0,19 мг/л. Результаты исследования демонстрируют важность назначения статинов пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском, рассчитанным на основании клинических шкал. Интересно, что у этих пациентов эффективность гиполипидемической терапии в отношении риска ССО оказалась выше, чем гипотензивной терапии.

В метаанализе 26 исследований с участием более 170 тыс. больных, получавших статины, было выявлено, что снижение риска ССО прямо пропорционально степени снижения уровня ЛПНП. Снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождалось уменьшением общей смертности на 10% и риска ССО – на 22% [11]. На сегодняшний день нет данных о существовании какого-либо “нижнего предела” уровня ЛПНП, после которого дальнейшее снижение риска ССО прекратится. В метаанализе S.M. Boekholdt et al. наибольшее снижение риска ССО отмечалось в подгруппе пациентов, у которых был достигнут уровень ЛПНП менее 50 мг/дл (1,30 ммоль/л) [12]. Таким образом, в настоящее время есть основания считать, что при назначении статинов больному с повышенным сердечно-сосудистым риском преобладающей является концепция “чем ниже ЛПНП, тем лучше”, что для практического врача логичным образом сдвигает приоритеты в сторону более мощного статина.

Во многом исходя из этих соображений из рекомендаций ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association – Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация кардиологов) в 2013 г. были исключены целевые уровни ЛПНП [1]. Вместо них предлагается выбрать один из режимов статинотерапии, интенсивность которой зависит от величины 10-летнего риска ССО по шкале ASCVD. Пациентам высокого риска (7,5% и более) показана высокоинтенсивная терапия, обеспечивающая снижение уровня ЛПНП более чем на 50%. У больных высокого риска старше 75 лет, а также при явлениях непереносимости статинов назначается терапия умеренной интенсивности (снижение уровня ЛПНП на 30–50%). Такая же терапия рекомендована при значениях риска по шкале ASCVD от 5,0 до 7,5%. Статины также рекомендуются всем больным сахарным диабетом 40–75 лет с уровнем холестерина ЛПНП 1,81–4,89 ммоль/л: при риске менее 7,5% показана терапия умеренной интенсивности, при риске 7,5% и более – высокоинтенсивный режим. Кроме того, высокоинтенсивная терапия показана всем лицам старше 21 года с уровнем холестерина ЛПНП 4,91 ммоль/л и более. В рекомендациях обозначены дозы статинов, соответствующие тому или иному режиму интенсивности лечения. При использовании описанного подхода более мощный статин оказывается удобнее, предоставляя врачу больший “запас эффективности”, позволяя выбирать желаемый режим терапии в широком диапазоне доз и увереннее достигать необходимой степени снижения уровня ЛПНП.

Однако не все исследователи согласны с таким подходом: в американских рекомендациях NLA (National Lipid Association – Национальная липидная ассоциация США) [13] и рекомендациях Европейского общества кардиологов [2] целевые уровни ЛПНП сохраняются. Один из аргументов в пользу этого – невозможность достаточного снижения уровня ЛПНП с помощью статинов у значительной части больных. В метаанализе S.M. Boekholdt et al. у 40% пациентов в груп-

Таблица 2. Сравнительная эффективность различных доз статинов (в мг) [15]

Снижение уровня ЛПНП, %	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Флувастатин	Ловастатин	Правастатин	Эзетимиб/симвастатин
<24	5	–	–	20	10	10	–
25–32	10	–	–	40	20	20	–
31–39	20	10	–	80	40	40	–
37–45	40	20	–	–	80	80	10/10
48–52	80	40	10	–	–	–	10/20
55–60	–	80	20	–	–	–	10/40
60–63	–	–	40	–	–	–	10/80

пах высокоинтенсивной статинотерапии не были достигнуты целевые значения ЛПНП 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) и ниже [12]. В недавнем консенсусе АСС по гиполипидемической терапии признается, что в большинстве клинических исследований, продемонстрировавших эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике, авторы стремились снизить уровень ЛПНП до целевых значений [14]. Недостижение этих показателей даже при условии снижения уровня ЛПНП на нужный процент от исходного может приводить к сохранению резидуального риска ССО, и такому пациенту может быть назначена более интенсивная терапия. Исследователи рекомендуют ориентироваться не только на относительные показатели эффективности терапии (снижение от исходного уровня), но и на абсолютные, т.е. рекомендован возврат к целевым уровням ЛПНП и явно обозначен приоритет высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. Например, больным ССЗ предписывается назначать максимально интенсивную терапию, переносимую пациентом. При отсутствии снижения ЛПНП на 50% и более следует оценить приверженность пациента к лечению, выявить возможные явления непереносимости статинов, скорректировать диету и образ жизни пациента. При неэффективности этих мероприятий рекомендуется рассмотреть такие меры, как добавление эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или мипомерсена; в ряде случаев может быть назначен аферез ЛПНП.

Розувастатин и интенсивная гиполипидемическая терапия

Розувастатин обладает наибольшей гиполипидемической эффективностью среди всех статинов, применяемых в клинической практике. В табл. 2 представлена сравнительная эффективность различных доз статинов в снижении уровня ЛПНП. Очевидно, что диапазон доз розувастатина от 5 до 40 мг/сут перекрывает весь спектр необходимых лечебных воздействий, от умеренного риска (снижение уровня ЛПНП на 30%, доза 5 мг/сут) до очень высокого (доза 20–40 мг/сут, снижение уровня ЛПНП на 55–63%). Ближайший по активности статин – аторвастатин в максимальной дозе снижает уровень ЛПНП не более чем на 60%. Комбинированный препарат эзетимиб/симвастатин обладает сравнимой с розувастатином гиполипидемической эффективностью, однако, чтобы получить такой же эффект, как от дозы розувастатина 40 мг/сут, необходимо назначать

симвастатин в наивысшей дозе 80 мг/сут, широкое применение которой не рекомендовано FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) из-за высокого риска миопатии и рабдомиолиза [16]. Кроме того, и эзетимиб, и его комбинация с симвастатином – оригинальные препараты, а для розувастатина существует большое количество дженериков, что делает лечение доступным для широкого круга пациентов.

В исследовании STELLAR сравнивалась эффективность разных доз правастатина, симвастатина, аторвастатина и розувастатина у 2268 больных с гиперлипидемией в течение 6 нед. Розувастатин был значительно эффективнее своих конкурентов в отношении снижения уровня ЛПНП (рис. 2). При этом розувастатин 20 мг/сут гораздо эффективнее повышал уровень ЛПВП (на 8,8%; $p < 0,002$), чем аторвастатин 40 и 80 мг/сут [18].

Высокоинтенсивная терапия статинами не только снижает клинический риск ССО, но и позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и даже добиться регрессии атероматозных поражений. В исследовании METEOR было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интима–медиа в брахиоцефальных артериях в сравнении с группой плацебо у больных, получавших максимальную дозу розувастатина – 40 мг/сут – в течение 2 лет [19]. При этом средний уровень ЛПНП снижался с 4,01 до 2,02 ммоль/л (на 49%).

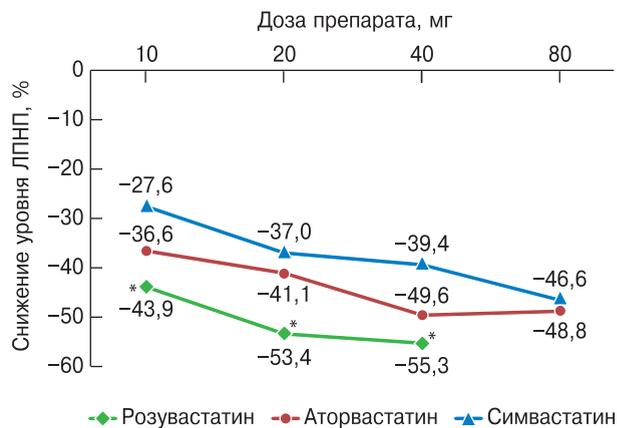


Рис. 2. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в исследовании STELLAR [17]. * $p < 0,002$.

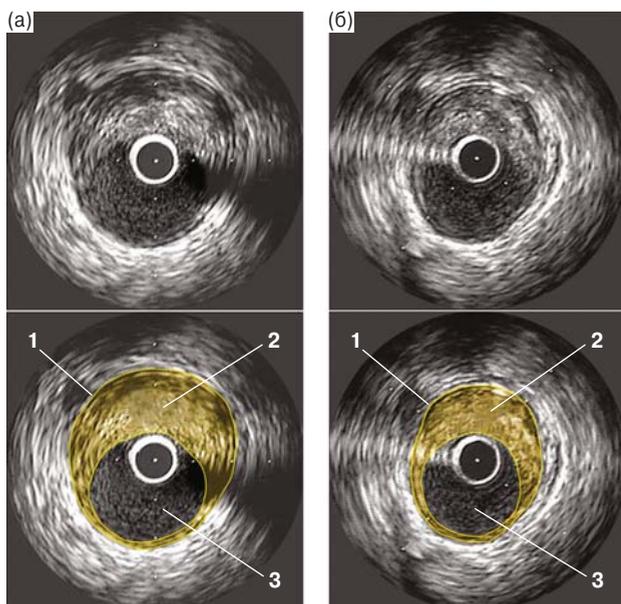


Рис. 3. Уменьшение объема атеромы на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут по данным ВКУЗИ в исследовании ASTEROID [20]. а – исходно; б – через 24 мес. 1 – площадь комплекса интима–медиа (а – 16,35 мм²; б – 11,77 мм²), 2 – площадь атеромы (а – 10,16 мм²; б – 5,81 мм²), 3 – площадь просвета сосуда (а – 6,19 мм²; б – 5,96 мм²).

В исследовании ASTEROID в течение 2 лет 507 больных ИБС получали розувастатин 40 мг/сут либо плацебо, на фоне чего в группе активной терапии средний уровень ЛПНП снизился на 53,2%: с 130,4 мг/дл (3,39 ммоль/л) до 60,8 мг/дл (1,58 ммоль/л), что сопровождалось уменьшением средней величины стеноза с 35,7 до 34,5% диаметра сосуда по данным количественной коронароангиографии и уменьшением объема атеромы на 14,7% по данным внутрикoronарного ультразвукового исследования (ВКУЗИ) (рис. 3) [20]. Также было отмечено значительное повышение уровня холестерина ЛПВП (на 13,8%) – до 1,25 ммоль/л. При анализе результатов ASTEROID была выявлена значимая корреляция между показателями холестерина ЛПНП и ЛПВП и динамикой изменения параметров проходимости сосуда. Интересно отметить, что двумя годами ранее были опубликованы результаты исследования REVERSAL, в котором больные ИБС были рандомизированы в группы правастатина 40 мг/сут либо аторвастатина 80 мг/сут [21]. Средний уровень ЛПНП снизился с 3,88 до 2,85 ммоль/л в группе правастатина и до 2,05 ммоль/л в группе аторвастатина. Средний объем атеромы по данным ВКУЗИ за 18 мес лечения у получавших правастатин увеличился на 5,4% по сравнению с исходными значениями, а в группе аторвастатина достоверно не изменился. Динамика объема атеромы достоверно различалась между группами ($p = 0,02$), однако регрессии объема бляшки отмечено не было. Важно подчеркнуть, что достигнутый уровень ЛПНП в исследовании REVERSAL был выше, чем в исследовании ASTEROID (2,05 против 1,58 ммоль/л), что может объяс-

нять разницу в результатах лечения. Данные более раннего метаанализа 11 исследований с использованием количественной коронароангиографии в качестве метода контроля продемонстрировали прямую взаимосвязь между величиной снижения уровня холестерина ЛПНП и динамикой показателей просвета стенозированной артерии [22, 23]. Результаты сравнения данных, полученных в исследованиях ASTEROID и REVERSAL, свидетельствуют о важности использования высокоинтенсивного режима статинотерапии и максимально возможного снижения уровня ЛПНП для достижения стабилизации и регрессирования атеросклеротического процесса.

Безопасность интенсивной гиполипидемической терапии

Одним из ведущих факторов, влияющих на эффективность гиполипидемической терапии, является невозможность назначения необходимой дозы статинов из-за развития явлений непереносимости. Во французском исследовании PRIMO из более чем 7000 пациентов первичного звена, получавших высокоинтенсивную терапию статинами (за исключением розувастатина), “мышечные симптомы” наблюдались у 10,5% больных [24]. В американском исследовании NHANES (1999–2004) мышечно-скелетные боли отмечались у 23% лиц, получавших статины, – достоверно чаще, чем у тех, кто статины не получал ($p = 0,02$; относительный риск 1,33). При анализе более 63 000 историй болезни было установлено, что явления непереносимости статинов в среднем встречаются у 20% получавших их больных высокого риска [25]. На этом фоне розувастатин отличается хорошей переносимостью. В исследовании ASTEROID в течение 2 лет приема розувастатина в наибольшей дозе 40 мг/сут были зарегистрированы редкие случаи повышения уровня аланинаминотрансферазы (0,2%) или креатинфосфокиназы (0,2%); значительного повышения уровня креатинфосфокиназы (более 10 норм) выявлено не было, не зарегистрировано ни одного случая рабдомиолиза. Мышечно-скелетные жалобы отмечались в 3,7% случаев, т.е. значительно реже, чем в среднем на фоне терапии статинами.

В исследовании CORONA принимало участие более 5000 больных с хронической систолической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса [26]. Оценивалось влияние добавления розувастатина в дозе 10 мг к стандартной терапии на сердечно-сосудистую смертность. Розувастатин хорошо переносился, а профиль его безопасности был сопоставим с таковым у плацебо. В исследовании впервые была доказана безопасность назначения статинов у больных с тяжелой декомпенсацией кровообращения ишемической природы. В группе больных, принимавших статин, отмечалась тенденция к снижению на 8% частоты первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) ($p = 0,12$). Вместе с тем наблюдалось значительное снижение частоты госпитализаций в результате обострения любых ССЗ (на 15,5%; $p < 0,001$).

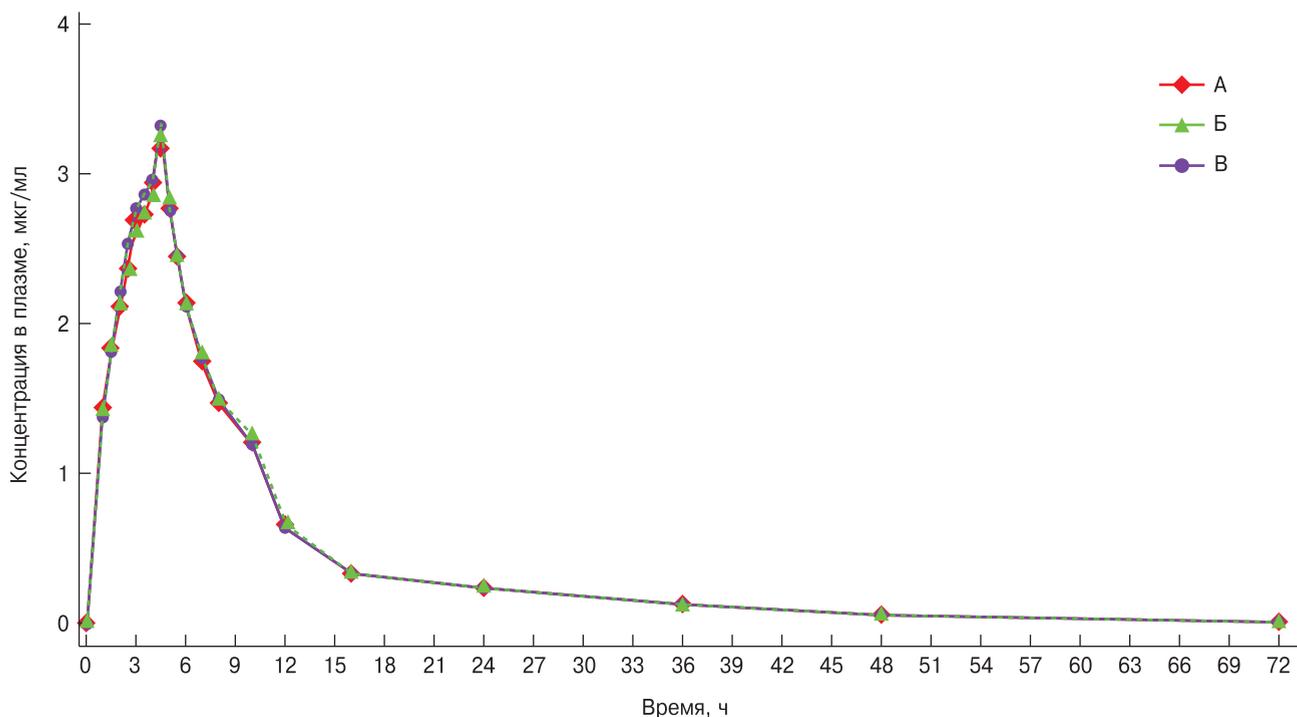


Рис. 4. Биоэквивалентность Тевастора и оригинального розувастатина. А – розувастатин таблетки 5 мг (“Тева”), Б – Крестор таблетки 5 мг (“АстраЗенека”, Канада), В – Крестор таблетки 5 мг (“АстраЗенека”, Бельгия).

В исследовании JUPITER впервые всерьез был поставлен вопрос о риске развития сахарного диабета на фоне терапии статинами. Несмотря на очевидное снижение риска ССО, в группе розувастатина было отмечено увеличение числа случаев сахарного диабета на 27%: 270 случаев против 216 в группе плацебо [9]. С учетом численности каждой группы – 8901 участник, абсолютный риск был невелик и 1 новый случай сахарного диабета приходился на 165 пролеченных больных. Помня о том, что в этом исследовании на каждые 25 пролеченных больных приходилось 1 предотвращенное сердечно-сосудистое событие, можно легко оценить баланс пользы и риска при назначении высокоинтенсивной гиполипидемической терапии.

Повышение риска развития сахарного диабета является класс-эффектом статинов, и в этом отношении розувастатин как минимум не хуже других представителей своего класса. В исследовании PROSPER (правастатин у пожилых) риск сахарного диабета возрастал на 30% в сравнении с плацебо, в исследовании SPARCL (аторвастатин 80 мг/сут после острого нарушения мозгового кровообращения) – на 37% [27, 28]. По данным метаанализа, включавшего более 57 тыс. больных, риск развития сахарного диабета возрастает на фоне терапии статинами в среднем на 13% [29]. При этом, по данным другого метаанализа, высокоинтенсивная терапия дополнительно повышает риск на 12% по сравнению с терапией умеренной интенсивности [30]. Однако этот дополнительный прирост риска (1 случай на 498 больных) компенсируется снижением риска ССО: 1 предотвращенный исход на 155 пациентов. Выявленная

взаимосвязь между применением статинов и риском новых случаев сахарного диабета не привела к изменению показаний к назначению статинов. Высокоинтенсивная терапия статинами, назначенная по показаниям, обладает хорошим соотношением польза–риск, хотя практический врач, без сомнения, всегда должен сохранять бдительность в отношении побочных эффектов лечения.

Доступность высокоинтенсивной гиполипидемической терапии: фокус на дженерики

Как уже отмечалось выше, имеется большое количество дженериков розувастатина, что делает высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию доступной для большинства пациентов. Важным качеством дженерика является доказанная биоэквивалентность. Один из таких препаратов – Тевастор продемонстрировал эквивалентность оригинальному розувастатину (Крестор) в фармакокинетическом исследовании (рис. 4). Клиническая эффективность Тевастора изучалась в работе Ю.А. Бочениной и соавт. у 89 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. На фоне 12-недельной терапии Тевастором 20 мг/сут у пациентов наблюдалось улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и улучшение показателей диастолической функции миокарда [31, 32].

Таким образом, розувастатин на сегодняшний день представляет собой предпочтительный выбор для широкого круга пациентов в практике кардиолога. Эффективность и безопасность препарата в сочетании с его доступностью

для пациентов вселяют надежду на достижение целевых показателей липидного обмена у большинства больных, нуждающихся в высокоинтенсивной гиполипидемической терапии.

Список литературы

- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. V. 129. № 25. Suppl. 2. P. S1–45.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. № 14. P. 1769–1818.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. V. 344. № 8934. P. 1383–1389.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. № 14. P. 1001–1009.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. № 15. P. 1495–1504.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 352. № 14. P. 1425–1435.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 333. № 20. P. 1301–1307.
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2003. V. 361. № 9364. P. 1149–1158.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. № 21. P. 2195–2207.
- Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. V. 376. № 9753. P. 1670–1681.
- Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 64. № 5. P. 485–494.
- Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary // *J. Clin. Lipidol.* 2014. V. 8. P. 473–488.
- Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M. et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
- Statins (HMG-CoA Reductase Inhibitors) // http://www.globalrph.com/statins_comparisons.htm
- FDA: Limit Use of 80 mg Simvastatin // <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm257884.htm>
- Deedwania P.C., Hunninghake D.B., Bays H.E. et al.; STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 95. № 3. P. 360–366.
- Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C. et al.; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. 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. V. 26. № 9. P. 1388–1399.
- Crouse J.R., 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. V. 297. № 12. P. 1344–1353.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *JAMA*. 2006. V. 295. № 13. P. 1556–1565.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., 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. V. 291. № 9. P. 1071–1080.
- Thompson G.R., Hollyer J., Waters D.D. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 1995. V. 6. № 6. P. 386–388.
- Ballantyne C.M., Herd J.A., Dunn J.K. et al. Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 1997. V. 8. № 6. P. 354–361.
- Bruckert E., Hayem G., Dejager S. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005. V. 19. P. 403–414.
- Saeed B., Wright E., Evans M. et al. PS1-45: prevalence of statin intolerance in a high risk cohort and management strategies in contemporary cardiology // *Clin. Med. Res.* 2013. V. 11. № 3. P. 136.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 357. № 22. P. 2248–2261.
- Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al.; PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 1623–1630.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 355. P. 549–559.
- Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2009. V. 32. № 10. P. 1924–1929.
- 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. V. 305. № 24. P. 2556–2264.
- Боченина Ю.А., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р. Динамика изменения сосудодвигательной функции эндотелия и показателей ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения розувастатином // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 10. С. 98–102.
- Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачев А.В. Полиморфизм гена *SLCO1B1*, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями // *Креативная кардиология*. 2015. № 4. С. 40–45.