
Гавриленко Л.Н.¹, Кравченко Е.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Минск, Беларусь

Gavrilenko L.¹, Kravchenko E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² State Enterprise «ACADEMPHARM», Minsk, Belarus

Розувастатин (Розутатин®): перспективы применения нового отечественного статина 3-й генерации

Rosuvastatin (Rosutatin®): prospects of application of new
domestic 3 generation statin

Резюме

Статинотерапия способствует эффективному предотвращению сердечно-сосудистых осложнений (ССО), снижению общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС), увеличению продолжительности жизни. Рациональное применение статинов в клинической практике позволяет на 25–45% снизить частоту различных ССО, включая смертельные исходы, связанные в первую очередь с коронарной патологией.

Цель исследования: обобщение данных о клинической эффективности розувастатина (гиполипидемической активности, возможности использования для первичной и вторичной профилактики развития ССЗ, а также влияния на регрессию атеросклеротической бляшки) и оценка перспектив применения отечественного генерика (РОЗУТАТИН®, Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск).

Материалы и методы. Проведен библиографический поиск рандомизированных клинических исследований, данных метаанализов и систематических обзоров по эффектам розувастатина в международных базах данных.

Результаты. По опубликованным данным, розувастатин – статин 3-й генерации, оказывает более выраженный (в сравнении с другими статинами) гипохолестеринемический эффект, безопасен при длительном применении и хорошо переносится большинством пациентов.

Заключение. Перспективно применение розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в профилактике органических поражений у лиц с атеросклерозом на всех стадиях развития процесса, особенно у пациентов с ССО. Недавно зарегистрированное генерическое лекарственное средство РОЗУТАТИН® (Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск) произведено по стандартам GMP из высококачественной субстанции производства Teva Assia Chemical Industries Ltd., Израиль; доступная стоимость РОЗУТАТИНА® способствует высокой приверженности пациентов к статинотерапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, статинотерапия, розувастатин, клиническая эффективность.

Abstract

Statin therapy contributes to the effective prevention of cardiovascular complications (CVC), reducing total and cardiovascular mortality (CM), the increase in life expectancy. Rational use of statins in clinical practice allows for a 25–45% reduction in the frequency of different CVC, including deaths, associated primarily with coronary artery disease. The purpose of the study: compilation of data on the clinical effectiveness of rosuvastatin (lipid-lowering activity, the possibility of using for primary and secondary prevention of CVC, as well as the effects on regression of atherosclerotic plaques) and assessment of prospects of use of domestic generic (ROSUTATIN®, State enterprise "ACADEMPHARM", Minsk, Belarus). Materials and methods: we conducted a bibliographic search of randomized clinical trials, data of meta-analyses and systematic reviews on the effects of rosuvastatin in international databases. Results: according to published data, rosuvastatin is the statin 3 generation. Rosuvastatin has a more pronounced (in comparison with other statins) cholesterol-lowering effects. Rosuvastatin is safe for long-term use and it is well tolerated by most of the patients. Conclusion: the use of rosuvastatin is promising in patients with hypercholesterolemia, for the prevention of dysfunction of the organs in individuals with atherosclerosis at all stages of the process development. Rosuvastatin is most promising especially in patients with CVC. Newly registered generic drug ROSUTATIN® (State enterprise "ACADEMPHARM", Minsk) is produced according to GMP standards from high-quality substance production (Teva Assia Chemical Industries Ltd., Israel); affordable cost ROSUTATIN® helps high patients' adherence to statin therapy.

Keywords: cardiovascular disease, statin therapy, rosuvastatin, ROSUTATIN®. clinical efficacy.

По данным современной медицинской статистики, основной причиной преждевременной смерти и утраты лет жизни являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), вызванные атеросклерозом и тромбозом [1]. Статинотерапия способствует эффективному предотвращению сердечно-сосудистых осложнений (ССО), снижению общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС), увеличению продолжительности жизни. Рациональное применение статинов в клинической практике позволяет на 25–45% снизить частоту различных ССО, включая смертельные исходы, связанные в первую очередь с коронарной патологией [2].

Многочисленные клинические исследования статинов, а также многолетний опыт пострегистрационного применения позволили сформулировать основные принципы гиполлипидемической терапии. Важнейшим контролируемым показателем липидного обмена и основной «целью» гиполлипидемической терапии является уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – параметр, тесно коррелирующий с величиной сердечно-сосудистого риска. Отмечено, что уменьшению уровня ХС ЛПНП в процессе лечения сопутствует достоверное улучшение прогноза и уменьшение частоты основных ССО. Исследование 4S (1994 г.) впервые выявило улучшение прогноза пациентов с ИБС на фоне длительной терапии статинами [3]. Согласно проведенному метаанализу Cheung B et al. (2004) [4], в который вошло 79,5 тыс. пациентов, использование статинов позволило снизить риск ССС на 27% (доверительный интервал (ДИ) 95% – 23,30%), инсультов – на

18% (95%-й ДИ – 10,25%), общую смертность – на 15% (95%-й ДИ – 8,21%) [4, 5]. При этом эффекты статинов в отношении заболеваний ССС не имели гендерных различий, не зависели от наличия/отсутствия артериальной гипертензии и сахарного диабета (СД) [4].

Результаты клинических исследований подтвердили максимальное снижение риска кардиоваскулярных событий при условии «агрессивной» гиполипидемической терапии [6]. Этот факт, а также выход на фармацевтический рынок новых статинов с мощным гиполипидемическим действием (в том числе розувастатина) позволили более жестко обозначить целевые значения ХС ЛПНП по принципу «чем меньше, тем лучше». Европейские рекомендации по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий (2011) для пациентов с ССЗ рекомендуют в качестве целевых значений [7]:

- <1,8 ммоль/л для ХС ЛПНП;
- <4,0 ммоль/л для общего холестерина (если определение ХС ЛПНП невозможно).

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным органом-мишенью для снижения уровня ХС является печень. Розувастатин увеличивает число рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП. Он также ингибирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени, тем самым уменьшая общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенный уровень ХС-ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает уровень аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Показания к применению розувастатина:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гиперлипопротеинемическую гиперхолестеринемическую) или смешанная дислипидемия (тип IIb) как дополнение к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физическая нагрузка, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна.

Сравнительные данные оценки гиполипидемической активности показывают, что розувастатин является наиболее «сильным» из статинов.

По данным многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования (РКИ) с дизайном параллельных групп STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin, 2003), гиполипидемическая активность розувастатина выше, чем аторвастатина и симвастатина [8]. В исследование были включены пациенты с гиперхолестеринемией, в том числе пациенты с ише-

мической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, транзиторными ишемическими атаками, заболеваниями периферических и коронарных артерий, СД, была продемонстрирована высокая гиполипидемическая эффективность всех доз розувастатина в сравнении с аторвастатином, симвастатином, правастатином [5]. Пациентам назначали розувастатин в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут и правастатин – 10, 20 или 40 мг/сут. Розувастатин (10–80 мг) более эффективно снижал ХС ЛПНП в сравнении с аторвастатином (10–80 мг) – на 8,2%, правастатином (10–40 мг) – на 26%, симвастатином (10–80 мг) – на 12–18% (для всех вариантов различия статистически значимы, $p < 0,001$). В среднем различия по влиянию на ХС ЛПВП в группах лиц, получавших розувастатин, составили от +7,7 до +9,6% в сравнении с уровнем повышения ХС ЛПВП от +2,1 до +6,8% во всех остальных группах сравнения. Целевой уровень ХС ЛПНП согласно критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина) был достигнут у 82–89% пациентов, получавших терапию розувастатином (10–40 мг), и лишь у 69–85% – аторвастатином (10–80 мг). Целевой уровень ХС ЛПНП в соответствии с критериями EAS (Европейского общества по атеросклерозу) достигался в группах лиц, которым назначали розувастатин, в 7–92% случаев в сравнении с 52–81% в группах с аторвастатином. Переносимость лекарственных средств в группах сравнения не отличалась. Эти данные демонстрируют превосходство розувастатина над остальными статинами [5].

Дополнительный анализ данных, полученных в исследовании STELLAR, основывался на показателях аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП и др. В анализ включены результаты по 2268 пациентам, среди которых 51% составили женщины. Эффективность розувастатина превосходила таковую всех остальных сопоставляемых статинов ($p < 0,002$). Розувастатин снижал ХС-нелПВП на 42,0–50,9%, тогда как аторвастатин – на 34,4–48,1%, симвастатин – на 26,0–41,8%, правастатин – на 18,6–27,4%. Розувастатин снижал уровень АпоВ на 36,7–45,3% в сравнении с достигнутым уровнем 29,4–42,9% на фоне применения аторвастатина, 22,2–34,7% – в случае назначения симвастатина, 14,7–23,0% – правастатина. Наиболее высокий уровень возрастания АпоА1 (8,8%) отмечен в группе лиц, получавших розувастатин в дозе 20 мг, что статистически значимо превосходило уровни, достигнутые в группах терапии аторвастатином – 40 мг и 80 мг (в обоих случаях $p < 0,002$) [9].

На Конгрессе Европейского кардиологического общества 2004 г. были доложены результаты крупного международного (межконтинентального) эпидемиологического исследования INTERHEART. Показано, что 9 потенциально модифицируемых факторов на 90% определяют риск развития ИМ, причем наиболее значимым из них является соотношение АпоВ/АпоА1. На 2-м месте по значимости стоит курение, затем следуют сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, психосоциальные факторы, количество потребляемых фруктов и овощей, гиподинамия и потребление алкоголя [10]. Тот факт, что наиболее значимым являлось отношение АпоВ – единственного белка, входящего в состав ЛПНП, к АпоА1 – белку ЛПВП,

еще раз подтверждает особую важность поддержания этой фракции липопротеидов на оптимальном уровне. В вышеописанном исследовании STELLAR показано, что различия между розувастатином и аторвастатином в действии на ЛПВП проявлялись уже при применении этих препаратов в дозе 10 мг, а на фоне приема статинов в дозе 20 мг различие становилось высокодостоверным. При использовании розувастатина в дозе 10 мг уровень АпоВ снижался на 38%, а концентрация АпоА1 повышалась на 5%. В результате отношение АпоВ/АпоА1 уменьшалось на 40% [10].

В исследовании MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) проведено изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина. В двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III и EAS [11–14].

В частности, в исследовании MERCURY I показано следующее: достижение целевого уровня ХС-ЛПНП было статистически значимо выше при переводе пациентов на терапию розувастатином 10 мг в сравнении с лицами, продолжавшими получать лечение аторвастатином 10 мг (86% против 80%, $p < 0,05$), симвастатином 20 мг (86% против 72%, $p < 0,0001$) и правастатином 40 мг (88% против 66%, $p < 0,0001$), а также пациентами, переведенными на розувастатин 20 мг, в сравнении с теми, кому была продолжена терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут (90% против 84%, $p < 0,01$) – как по критериям NCEP ATP III, так и по критериям EAS. Переносимость всех статинов была хорошей на протяжении 16 нед. наблюдения. Полученные данные показывают, что перевод на прием более эффективного статина (розувастатин) является эффективной стратегией для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП у лиц, получающих гиполипидемическую терапию [11].

В MERCURY II целевого уровня ХС-ЛПНП по критериям NCEP ATP III к 16-й нед. терапии удалось достичь:

- а) в 42% случаев – у лиц, принимавших аторвастатин в суточной дозе 10 мг (8 нед.) + аторвастатин в дозе 10 мг (8 нед.) и в 66% случаев – при назначении аторвастатина в дозе 10 мг (8 нед.) + розувастатин в дозе 10 мг (8 нед.);
- б) в 64% случаев – на фоне терапии аторвастатином в дозе 20 мг (8 нед.) + терапия аторвастатином в дозе 20 мг (8 нед.) и в 79% случаев – при назначении аторвастатина в дозе 20 мг (8 недель) + розувастатин в дозе 20 мг (8 нед.);
- в) в 32% случаев – при лечении симвастатином в дозе 20 мг (8 нед.) + назначение симвастатина в дозе 20 мг (8 нед.) и в 73% случаев – при назначении симвастатина в дозе 20 мг (8 нед.) + розувастатин в дозе 10 мг (8 нед.);
- г) в 56% случаев – на фоне терапии симвастатином в дозе 40 мг (8 нед.) + терапия симвастатином в дозе 40 мг (8 нед.) и в 83% случаев – при назначении симвастатина в дозе 40 мг (8 нед.) + розувастатин в дозе 20 мг (8 нед.) [12].

Клинические испытания эффективности розувастатина для первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Возможности розувастатина, назначаемого с целью первичной профилактики ССЗ, изучали в исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [5].

В исследование было включено 17 802 бессимптомных пациента (женщины в возрасте ≥ 60 лет, мужчины ≥ 50 лет) без ИБС, инсульта или СД с уровнем ХС ЛПНП < 130 мг/дл, высокочувствительного С-реактивного белка $\geq 2,0$ мг/л и триглицеридов < 500 мг/дл, которых рандомизировали в 2 группы – получавшую терапию розувастатином 20 мг/сут и получавшую плацебо. Средний период наблюдения составил 1,8 года, максимальная продолжительность динамического наблюдения – 5 лет. В результате было отмечено достоверное снижение частоты развития фатального/нефатального ИМ, фатального/нефатального инсульта [15].

Кроме того, применение розувастатина с целью первичной профилактики развития ИБС у пациентов низкого риска изучали в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [16]. В указанном исследовании в течение 2 лет изучали влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях [5, 16]. В исследование было включено 984 пациента до манифестации ИБС (10-летний риск по Фремингемской шкале менее 10%) с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП (среднее значение – 154 мг/дл) и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2–3,5 мм. Первичной конечной точкой в исследовании была скорость изменения (мм/год) максимальной ТКИМ, оцениваемая суммарно в 12 сегментах сонных артерий. В результате лечения розувастатином наблюдалось уменьшение максимальной ТКИМ на 0,0014 мм/год (95%-й ДИ от –0,0041 до 0,0014), а в группе плацебо – увеличение на 0,0131 мм/год (95%-й ДИ от 0,0087 до 0,0174), разница – 0,0145 мм/год, различия с плацебо статистически значимы, $p < 0,001$. В сегменте общей сонной артерии изменения составили +0,0084 мм/год в группе плацебо и –0,0038 мм/год (95%-й ДИ от –0,0064 до –0,0013) – в группе розувастатина, что указывало на регресс атеромы: разница – 0,0122, различия с плацебо статистически значимы, $p < 0,001$ [5, 17]. Таким образом, прием розувастатина замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса.

У пациентов, получавших терапию розувастатином, средний уровень ХС ЛПНП от исходного $155 \pm 24,1$ мг/дл снизился до $78 \pm 27,5$ мг/дл, т.е. снизился в среднем на 48,8% (различия с плацебо статистически значимы, $p < 0,001$). На фоне терапии розувастатином отмечено повышение концентрации ХС-ЛПВП на 8%, а апо-А1 – на 6,7%. В целом отмечена хорошая переносимость розувастатина; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечались нечасто (у 6 участников (0,86%) отмечено 8 событий (1,1%) за 2 года). Такие изменения происходили на фоне снижения уровня ХС-ЛПНП на 48,8% и повышения концентрации ХС-ЛПВП на 8%, а АпоА1 – на 6,7%. Результаты исследования METEOR показали, что «активная» терапия розувастатином на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению

количества пациентов высокого риска ССЗ в будущем [17]. Полагают, что абсолютное снижение риска выше у более тяжелых пациентов (например, у пациентов с острым коронарным синдромом, (ОКС)), которые и получают максимальную пользу от приема препаратов данной группы [18]. Так, метаанализ РКИ показал, что интенсивная терапия статинами пациентов после недавнего ОКС (наблюдение в течение двух лет) обеспечивает достоверное снижение смертности (отношение шансов – 0,75; 0,61–0,93) [17, 19].

Возможности розувастатина, назначаемого с целью вторичной профилактики ССЗ, оценены в исследовании ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden). В соответствии с дизайном исследования пациентам назначали розувастатин в дозе 40 мг сроком на 2 года. Критерием включения в основную группу было наличие подтвержденной ИБС, всем пациентам в начале исследования была проведена коронароангиография. Каждая пара измерений объема атеромы (до и после лечения) анализировалась слепым методом. В качестве целевого был принят уровень ХС ЛПНП менее 70 мг/дл. В результате лечения наблюдалось снижение концентрации ХС ЛПНП на 53,2% (от 130,4±34,3 мг/дл до 60,8±20,0 мг/дл, $p<0,001$). Отмечено увеличение концентрации ХС ЛПВП на 14,7% (от 43,1±11,1 мг/дл до 49,0±12,6 мг/дл, $p<0,001$). Кроме того, отмечались такие ангиографические признаки регресса коронарного атеросклероза, как снижение процента стеноза по диаметру и увеличение минимального диаметра просвета артерий. Доказательства регрессии коронарного атеросклероза получены при помощи количественной коронарной ангиографии – общепризнанной методики визуализации атеросклеротических поражений. Так, при повторной ангиографии было выявлено уменьшение объема атеромы в наиболее суженном сегменте в среднем на 9,1% [5, 20, 21]. В связи с вышеизложенным авторами обзора [17] отмечается, что в Российских рекомендациях (Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», 2011) сделан акцент: «при вторичной профилактике у пациентов с ССЗ и/или СД медикаментозное лечение дислипотеинемии следует начинать сразу же независимо от уровня ХС ЛПНП».

Продолжительное применение розувастатина способствует уменьшению размеров липидного ядра атеросклеротической бляшки. Так, в исследовании YELLOW (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy) [22, 23] показано существенное уменьшение индекса содержания липидов в ядре атеросклеротической бляшки после терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут уже через 6–8 нед. у пациентов с множественным поражением коронарных артерий, перенесших стентирование. Снижение указанного показателя было более выраженным в группе интенсивной терапии розувастатином (40 мг/сут) в сравнении с группой лиц, получавших стандартную терапию по поводу дислипотеинемии ($p=0,01$) [23].

В проспективном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) одна группа пациентов получала аторвастатин в дозе 80 мг/сут, а вторая –

розувастатин в дозе 40 мг/сут. Оценивали влияние этих лекарственных средств на объем атеросклеротической бляшки. На фоне приема розувастатина в сравнении с аторвастатином был достигнут более низкий уровень ХС ЛПНП ($62,64 \pm 1,00$ и $70,18 \pm 0,99$ мг/дл соответственно, средняя разница 7,53 мг/дл; $p < 0,0001$) и более высокий уровень ХС ЛПВП ($50,43 \pm 0,54$ и $48,64 \pm 0,53$ мг/дл соответственно, средняя разница – 1,79 мг/дл; $p = 0,0149$) [5]. В качестве первичной конечной точки оценивали объем атеромы, который снизился при применении аторвастатина на 0,99%, а при применении розувастатина – на 1,22% (разница между группами не достигла уровня статистической значимости) [5, 24]. Однако при анализе изменения общего объема атеромы по сравнению с исходным было выявлено достоверное преимущество розувастатина перед аторвастатином: общий нормализованный объем атеромы (total atheroma volume; TAV) был более благоприятным у розувастатина ($6,39$ мм³) по сравнению с аторвастатином ($4,42$ мм³) [5, 24]. Розувастатин индуцировал регресс атеромы у большего числа пациентов (68,5%), чем аторвастатин (63,2%). Оба препарата имели благоприятный профиль безопасности, низкую частоту лабораторных и клинических (миопатия) отклонений [5, 24].

Опубликованы данные метаанализа (Cochrane Database Syst Rev. 2015), на основании которого авторы делают выводы о сравнительной эффективности аторвастатина и розувастатина [25]. Осуществлялась количественная оценка влияния различных доз аторвастатина на уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ у лиц с и без признаков ССЗ. Авторами Кокрановского обзора использованы следующие источники: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Issue 11, 2013), MEDLINE (с 1966 г. по декабрь 2013 г.), EMBASE (с 1980 г. по декабрь 2013 г.), Web of Science (с 1899 г. по декабрь 2013 г.) и BIOSIS Previews (с по декабрь 2013 г.). Обзор опирался на данные рандомизированных контролируемых и неконтролируемых исследований с оценкой эффективности статина до и после испытаний, а также с определением зависимости «доза-эффект» для различных фиксированных доз аторвастатина в отношении липидного состава плазмы крови (продолжительностью от 3 до 12 нед.). Обновленная версия Кокрановского обзора (2015) [25] включает результаты дополнительно 42 клинических испытаний, добавленных к первоначальным 254 исследованиям [26]. Всего включено 296 клинических испытаний, в которых принимало участие 38 817 лиц. В 242 исследованиях собирали данные до и после испытаний; в метаанализ включали также и 54 плацебо-контролируемых РКИ. Данное обновление не принесло изменений в основные выводы обзора, но значительно увеличило силу доказательств. Показано, что аторвастатин является в ≥ 3 раза менее «мощным», чем розувастатин (atorvastatin is more than three-fold less potent than rosuvastatin) [25].

В дополнение к вышесказанному необходимо перечислить еще ряд преимуществ розувастатина. Период полувыведения правастатина, флувастатина, ловастатина и симвастатина короткий (1–5 часов). Период полувыведения розувастатина длиннее и составляет около 20 часов [20]. Фармакодинамика розувастатина не зависит от времени приема препарата в течение суток, таким образом, он выигрывает в плане комплаентности [20].

Клиническое использование розувастатина врачами Республики Беларусь регламентировано Клиническим протоколом диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (утверждено Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 № 117). Протоколом рекомендовано применение розувастатина («РОЗУТАТИН») как можно ранее в дозе 10–20 мг/сут, независимо от уровня показателей липидного спектра. Розувастатин назначается при оказании медицинской помощи как в условиях амбулаторно-поликлинических организаций здравоохранения, так и в стационарных условиях при:

- острым коронарным синдроме со стойким подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда I.21-, повторный инфаркт миокарда I.22-);
- острым коронарным синдроме без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда I.21-, повторный инфаркт миокарда I.22-, нестабильная стенокардия I22.0).

Терапия розувастатином продолжается с последующей коррекцией дозы до достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

Недавно зарегистрированное генерическое лекарственное средство РОЗУТАТИН® (Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск) произведено по стандартам GMP из высококачественной субстанции производства Teva Assia Chemical Industries Ltd., Израиль. Доступная стоимость РОЗУТАТИНА® способствует высокой приверженности пациентов к статинотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Allender S., Scarborough P., Peto V. (2008) *European cardiovascular disease statistics. European Heart Network.* (in English).
2. Lupanov V. (2011) Primenenie rozuvastatina u bol'nyh IBS dlya korrekcii narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza []. *Russkij medicinskij zhurnal*, vol. 19, no 5, pp. 334.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, vol. 344, pp. 1383–1389.
4. Cheung B., Lauder I., Lau C., Kumana C. (2004) Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 57, no 5, pp. 649–651.
5. Karpov Yu. (2014) Rozuvastatin: pervichnaya i vtorichnaya profilaktika serdechno-sosudistykh oslozhnenij []. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, no 1, pp. 22–28.
6. Lysenko A., Moiseenko O. (2013) Statiny dlya lecheniya kardiologicheskikh pacientov vysokogo riska []. *Zdorov'ya Ukraїni*, pp. 54–55.
7. ESC/EAS (2011) Guidelines for management of dyslipidaemias. *Europ Heart J*, vol. 32, pp. 1769–1818.
8. Jones P., Davidson M., Stein E. (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.*, vol. 92 (2), pp. 152–160.
9. Jones P., Hunninghake D., Ferdinand K. (2004) 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.*, vol. 26, no 9, pp. 1388–1399.

10. Zatejshnikov D. (2004) Rozuvastatin: novye vozmozhnosti bor'by s aterosklerozom. *Farmateka*, no 14, pp. 12–18.
11. Schuster H., Barter P., Stender S. (2004) Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am. Heart. J.*, vol. 147, no 4, pp. 705–713.
12. Izzat L. (2006) The MERCURY II trial: benefits of rosuvastatin. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, vol. 6, no 4, pp. 171–176.
13. Stender S., Schuster H., Barter P. (2005) 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 Metab*, vol. 7, no 4, pp. 430–438.
14. Schuster H., Palmer M., Ditmarsch M. for the Mercury I Study Group (2008) The MERCURY I Open-Label Extension Study – Subgroup Analysis in Patients With Diabetes. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, vol. 8, no 3, pp. 142–147.
15. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. (2008) JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med*, vol. 359, no 21, pp. 2195–2207.
16. Crouse J., Raichlen J., Riley W. (2007) METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, vol. 297, no 12, pp. 1344–1353.
17. Duplyakov D., Popova I. (2012) Rozuvastatin v pervichnoj i vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Lechashhij vrach*, no 2, pp. 29–31.
18. Rudakova A. (2008) Statiny v terapii ishemicheskoy bolezni serdca: farmakoe'konomicheskie aspekty. *Serdce*, vol. 7, no 3, pp. 85–90.
19. Afilalo J., Majdan A., Eisenberg M. (2007) Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, vol. 93, no 8, pp. 914–921.
20. Semenova A., Sergienko I. (2013) Farmakologicheskie aspekty terapii statinami. *Ateroskleroz i dislipidemii*, no 2, pp. 4–18.
21. Nissen S., Nicholls S., Sipahi I. (2006) ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, vol. 295, no 13, pp. 1556–1565.
22. Fonarow G. (2008) Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. Medline. Abstract for Reference 19. *Heart Fail Clin*, vol. 4, no 2, pp. 225.
23. Kini A., Baber U., Kovacic J. (2013) Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J. Am. Coll. Cardiol.* vol. 62, no 1, pp. 21–29.
24. Nicholls S., Ballantyne C., Barter P. (2011) Effects of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, no 22, no 2078–2087.
25. Adams S., Tsang M., Wright J. (2015) Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.*, no 12, pp. 3. doi: 10.1002/14651858.CD008226.pub3.
26. Adams S., Tsang M., Wright J. (2012) Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 12. doi: 10.1002/14651858.CD008226.pub2.

Поступила / Received: 25.04.2016
Контакты / Contacts: recipe@recipe.by