

Возможности Розувастатина в профилактике и лечении атеросклероза

Абзалиева С.А.

НИИ кардиологии и внутренних болезней

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Нарушение процессов синтеза и транспорта холестерина (ХС) признано ведущим фактором риска (ФР) развития атеросклероза. Формирование атеросклеротической бляшки в артериях напрямую связано с повышением в крови содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способных композиционно модифицироваться (в окисленные, мелкие и плотные частицы) и доставлять в сосудистую стенку избыточное количество ХС. При гиперхолестеринемии (ГХС) вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, если же ГХС имеется у пациента с ССЗ, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [2].

Клинические исследования позволили обозначить целевые уровни липидов и липопротеинов в крови, которые ассоциированы с минимальным риском развития смертельных и несмертельных ССО у пациента. Достижение целевых значений липидов, и в первую очередь атерогенного холестерина (ХС) ЛПНП, является индикатором качественной профилактики и эффективного лечения атеросклероза.

Сегодня терапевтическая польза любого из гиполипидемических средств оценивается по их эффективности в снижении уровня атерогенного ХС ЛПНП. Снижая концентрацию ЛПНП на 30% можно ожидать снижение риска развития инфаркта миокарда на 33%, мозгового инсульта на 29%, ССС на 28%, общей смертности на 22% и объема атеромы на 3% [3]. Прием гиполипидемических препаратов должен приближать пациента к главной цели профилактики ССЗ – продлению жизни.

Важнейшим достижением кардиологии конца XX века по праву считается внедрение в клиническую практику лекарственных средств, ингибирующих ГМГ-КоА редуктазу – статинов. Многочисленные контролируемые исследования статинов убедительно продемонстрировали их возможности в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных расстройств у пациентов с дислипидемиями различного типа и степени выраженности (5-8). В третьем отчете национальной образовательной программы США по холестерину статины отнесены к средствам первоочередного выбора при гиперхолестеринемии (9).

Статины эффективно (в дозозависимом режиме) снижают уровень ЛПНП, уменьшают содержание в крови атерогенных триглицеридов (ТГ) и повышают концентрацию антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Имеется большая доказательная база клинической пользы статинов в предотвращении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, замедлении формирования и разрыва атеромы. Появляются новые факты позитивного воздействия статинов на некоторую несердечную патологию [2].

Для эффективности терапии статинами, её нужно назначать вовремя, правильно выбирать статин и назначать его в адекватной дозе для достижения, в первую очередь, целевого уровня ЛПНП. Своевременность назначения терапии статинами определяется, в основном, риском развития ССО в ближайшие 10 лет по системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Исследования по-

следних лет демонстрируют закономерность: чем выше риск ССО пациента, тем больше клиническая польза статинов. Для получения быстрого клинического эффекта терапию статинами начинают рано, а у пациентов высокого и очень высокого ССР – немедленно, уже на первичном врачебном приеме. Здесь назначение статина не определяется полом пациента, возрастом, сопутствующей терапией и даже уровнем холестерина ЛПНП в крови, т.е. статин назначается как при повышенном, так и при нормальном уровнях холестерина ЛПНП [3].

К категориям очень высокого и высокого ССР относят больных с любыми клиническими проявлениями коронарной болезни сердца (КБС) – стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, а также после инвазивных вмешательств на коронарных артериях и реваскуляризации. Высокий ССР имеют больные с эквивалентами КБС: периферическим атеросклерозом, цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (атеросклерозом мозговых артерий, транзиторной ишемической атакой, мозговым инсультом), аневризмой аорты, сахарным диабетом I и II типов с микроальбуминурией. В группы высокого риска часто относят пациентов и без КБС, но с двумя и более ФР или значительным повышением уровня одного из ФР (например, общий ХС ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л, АД $\geq 180/110$ мм/рт. ст.). К группе риска также относят лиц, имеющих близких родственников с ранним развитием заболеваний, обусловленных атеросклерозом: родственников первой линии мужского пола моложе 55 лет и женского пола моложе 65 лет [3].

Назначить статин пациенту никогда не поздно - на любой стадии заболевания и в любом возрасте. Как показано в исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease), даже у пожилых пациентов (средний возраст 75,3 года) с высоким риском ССО назначение статина перспективно в отношении профилактики последствий атеросклероза (снижение риска смерти от КБС составило 24%) [12].

Выбор статина является одним из факторов успеха терапии. Современный больной КБС, не получающий статин, по данным Российского исследования ОСКАР-2006, имеет средний уровень ХС ЛПНП 4,46 ммоль/л [4]. Для того чтобы достичь рекомендуемой цели ХС ЛПНП (1,8 ммоль/л), данный показатель необходимо снизить более чем на 50%. Этого можно достичь назначением высоких доз таких статинов как симвастатин или аторвастатин. Однако повышение дозы любого лекарственного средства (в том числе и статина), несомненно, увеличивает риск нежелательных явлений. Поэтому терапевтическая целесообразность применения высоких доз статинов в практической медицине у пациентов с патологией печени спорна. Другой возможный путь – перевод пациента на статин новой генерации, розувастатин.

Розувастатин (Крестор, АстраЗенека, Великобритания), по данным исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across does to Rosuvastatin) уже в начальной дозе 10 мг приводит к клинически значимому снижению (на 46%) ХС ЛПНП у большинства (70%) пациентов [13]. При таком выраженном эффекте розувастатина врач избавлен от длительного титрования дозы и может

рассчитывать на достижение цели ХС ЛПНП у пациента в кратчайший срок. Это позволит сократить количество визитов пациента к врачу, ускорить наступление благоприятного воздействия статина на клиническое течение заболевания, повысить приверженность пациента лечению и гарантировать длительность приема препарата.

Розувастатин более выраженно, чем другие статины, снижает концентрацию ХС ЛПНП во всем диапазоне назначаемых доз. Так, при применении 20 мг можно ожидать достижение целевого уровня ХС ЛПНП (<3,0 ммоль/л) у 92% пациентов, получающих розувастатин, у 68% – аторвастатин и у 46% – симвастатин [3].

Высокая гипохолестеринемическая активность розувастатина обусловлена активным (до 90%) ингибированием активности ГМГ-КоА-редуктазы, прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина – желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных ЛП. Снижение биосинтеза эндогенного ХС под воздействием розувастатина ведет к увеличению на мембране гепатоцитов числа рецепторов к ЛПНП, повышает их экспрессию, в результате чего клиренс частиц ЛПНП из плазмы крови ускоряется. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан также с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Очень важно, что на фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности.

Высокая гипохолестеринемическая активность розувастатина проявляется и в особых группах пациентов: у пожилых людей, женщин, гипертоников, диабетиков, пациентов с ожирением и метаболическим синдромом: ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП при применении начальной дозы (10 мг) препарата в этих группах составило 46,7–48,1%.

Лечение гомозиготной семейной ГХС является еще более трудной задачей. Ввиду отсутствия на гепатоцитах рецепторов к ЛПНП, этот тип ГХС считается бесперспективным для лечения статинами [3]. У больных с гетерозиготной семейной ГХС (уровень ХС ЛПНП 5,7–13 ммоль/л) при приеме 40 мг розувастатина ХС ЛПНП удается снизить на 54% и на 46% при применении 40 мг аторвастатина.

Таким образом, при применении одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП розувастатина в 1,5–2 раза выше таковой аторвастатина, в 4 раза – симвастатина, в 8 раз – правастатина и ловастатина [3]. Поскольку уровень ХС ЛПНП при терапии рассматривается в качестве «суррогатной» точки для будущего снижения риска ССО у пациента, то от лечения розувастатином можно ожидать больший клинический эффект.

Повышение терапевтической пользы розувастатина можно ожидать благодаря его антиатеросклеротическим свойствам: положительно влияя на стенку и функцию сосуда, повышению стабильности атеромы, снижению окислительного стресса. Показано, что на фоне приема розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, происходит укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы. Розувастатин может оказывать кардиопротективное действие, приводящее к уменьшению размера очага некроза, предотвращению повреждения клеток эндотелия и кардиомиоцитов [3]. Не менее важные аспекты действия статинов – снижение уровня атерогенных ТГ и повышение концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП. В настоящее время значения ТГ >1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин расцениваются как маркеры повышенного ССР

у пациента. Розувастатин выраженно (дозозависимо) снижает концентрации ТГ – от 20% при применении дозы 10 мг до 26% при приеме 40 мг. Этот эффект особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией, у которых снижение ТГ при приеме 10–40 мг может быть от 37 до 43%. Концентрация ХС ЛПВП при разных дозах розувастатина повышается на 7,7 – 9,6% (на фоне других статинов – на 2,1 – 6,8%). При исходно низком уровне ХС ЛПВП в крови на фоне приема розувастатина можно ожидать его повышение до 18% [3].

Возможность приостановить развитие атеросклероза продемонстрирована в завершившемся открытом несравнительном исследовании ASTEROID (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), в котором изучалось влияние розувастатина на размер атеросклеротической бляшки коронарной артерии при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [10]. На фоне терапии розувастатином достоверно уменьшились показатели, характеризующие объем атеромы – у каждого второго пациента из трех было отмечено уменьшение объема атеромы за короткий промежуток времени (2 года). Статистически значимое уменьшение объема атеромы наблюдалось в разных подгруппах: у мужчин и женщин, молодых и пожилых, имеющих и не имеющих метаболические нарушения (диабет, ожирение), у пациентов с разным уровнем ЛП и липидов.

Результаты исследования METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin) доказали, что назначение розувастатина уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки – возможный путь к сокращению числа пациентов с высоким риском в будущем [11].

Очевидно, что сегодня статины в силу своей доказанной клинической эффективности и безопасности следует рассматривать как препараты, стратегически важные для сохранения и улучшения качества жизни. Появление статина нового поколения – розувастатина – существенно расширяет возможности врача в профилактике и лечении атеросклероза и снижении смертности пациентов.

Список литературы

- Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). «Проект рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза»
- М.Г.Бубнова. Профилактика атеросклероза: цели гиполипидемической терапии и реальные возможности розувастатина. *Consilium Medicum* том 11 / №10 2009
- М.Г.Бубнова. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2007, 6(6)
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 г.». *Кардиоваск. тер. проф.* 2007; 6: 47–53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*; 1994, 344, 1383–1389
- Sachs FM, Pfeffer MA, Moya LA et al The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels *N.Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009
- Schuster H. Rosuvastatin – a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial at 10–40 mg disease in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003; 99: 126–39.
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 177–92.
- Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрос-

лых. Третий отчет национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP), 2001 Клиническая фармакология и терапия, 2002, 11 (3); с 19-24.

Nissen SE, Stephen JN., Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556–65.

Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. JAMA 2007;

297: 1344–53.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623–30.

McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003; 19: 689–98.