

РОЗУВАСТАТИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БОРЬБЫ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Д.А. Затейщиков

В настоящее время в развитых странах мира до 80–95 % больных ишемической болезнью сердца принимают статины. Однако по ряду причин целевые уровни липидов (прежде всего, атерогенных фракций) при их применении достигаются далеко не всегда. Исследования последних лет позволяют считать, что максимальный терапевтический эффект может быть достигнут при агрессивной тактике назначения статинов в высоких дозах, обеспечивающей максимальное снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Наибольшей эффективностью в этом плане обладает новый представитель класса статинов розувастатин, назначение которого даже в минимальной дозе (10 мг/сут) позволяет достичь целевого уровня ЛПНП у абсолютного большинства больных. Кроме того, розувастатин вызывает выраженное повышение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и обладает гипотриглицеридемическим действием. Чрезвычайно благоприятное влияние препарата на липидный спектр крови снижает потребность в проведении комбинированной терапии статинами и фибратами, что позволяет рассчитывать на повышение безопасности лечения.

В настоящее время в развитых странах мира до 80–95 % больных ишемической болезнью сердца (ИБС) принимают статины. Эти цифры свидетельствуют о том, что у кардиологов не осталось сомнений в целесообразности такого лечения. Действительно, за последние годы опубликованы данные сразу нескольких очень крупных исследований, которые однозначно свидетельствуют о снижении смертности (как сердечно-сосудистой, так и общей) на фоне терапии этими лекарствами. Кроме того, описано много дополнительных эффектов статинов, которые могут использоваться самостоятельно. Это, например, значимое антиишемическое действие, наблюдаемое при длительном приеме этих препаратов. Противовоспалительные эффекты статинов столь велики, что предпринимаются попытки лечить с их помощью ревматоидный артрит. Появились сообщения о клинической эффективности статинов при демиелинизирующих заболеваниях.

Однако, несмотря на широкое применение статинов, 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. Попытки комбинировать статины с другими гиполипидемическими препаратами не всегда удачны, так как могут приводить к развитию выраженных побочных эффектов (как это было в случае с церивастатином, который в комбинации с фибратами привел к развитию большого числа случаев рабдомиолиза). Есть данные о совместном использовании статинов и никотиновой кислоты. Однако сама никотиновая кислота обладает весьма широким спектром побочных эффектов.

В настоящее время активно рекомендуется применять максимальные дозировки статинов. Однако при этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используется повсеместно. Так, месячное лечение аторвастатином (самый популярный в США статин) в дозе 80 мг (без учета стоимости контроля параметров безопасности) обойдется почти в 400 долл. США. В нашей стране, где такая дозировка не зарегистрирована, прием 8 таблеток (по 10 мг) аторвастатина в сутки обойдется больному в 400–500 долл. ежемесячно. Но даже такие дозы не всегда приводят к достижению целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Сопоставление статинов, умеренно и агрессивно снижающих липиды

В течение 2004 г. были опубликованы результаты 2 интересных исследований по сопоставлению статинов – правастатина, действующего на уровень ЛПНП весьма умеренно, и аторвастатина, снижающего уровень ЛПНП в значительно большей степени. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение статинов, интенсивно снижающих уровень липидов, приводит к более выраженному клиническому эффекту.

Исследование REVERSAL

В этом исследовании (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) сопоставляли действие 40 мг правастатина и 80 мг аторвастатина в сутки на динамику атеросклеротического поражения коронарного русла по изменению объема коронарной атеромы [1]. Из 2163 скринированных больных были рандомизированы и получали исследуемые препараты 654 пациента. Из их числа 502 больным удалось выполнить внутрисосудистое ультразвуковое исследование удовлетворительного качества исходно и через 18 месяцев терапии, при этом 249 пациентов вошли в группу правастатина, 253 – в группу аторвастатина. Исходный уровень ЛПНП в обеих группах составил 150,2 мг/дл (3,89 ммоль/л). На фоне лечения правастатином содержание этой фракции снизилось до 110 мг/дл (2,85 ммоль/л), а при применении аторвастатина – до 79 мг/дл (2,09 ммоль/л). По этому показателю различия оказались высокодостоверными ($p < 0,001$). Различным оказалось и действие статинов на уровень С-реактивного белка (СРБ), который при применении правастатина СРБ снизился на 5,2 %, а на фоне лечения аторвастатином – на 36,4 % ($p < 0,001$).

Исследованные статины по-разному влияли на объем атеромы. Если фоне лечения правастатином атеросклеротическое поражение прогрессировало (рост на 2,7 %, $p = 0,001$), то в группе аторвастатина его объем не менялся.

Исследование PROVE-IT – TIMI-22

В исследовании Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT – TIMI-22) также сопоставляли эффекты аторвастатина (80 мг/сут) и правастатина (40 мг/сут) [2].

Рандомизации были подвергнуты 4162 больных – мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные по поводу острого коронарного синдрома (с подъемом сегмента ST или без него) либо перенесшие эпизод нестабильной стенокардии высокого риска в течение 10 дней до включения в исследование. Уровень общего холестерина не должен был превышать 240 мг/дл (6,21 ммоль/л) или 200 мг/дл (5,18 ммоль/л), если больные ранее получали статины. В исследование не включали пациентов, ранее получавших статины в дозе 80 мг/сут, и больных, использующих лекарства, метаболизируемые изоферментом 3A4 системы цитохрома P450.

В группу правастатина были включены 2063 больных, в группу аторвастатина – 2099. Группы были полностью сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам, за исключением частоты встречаемости периферического атеросклероза, который чаще отмечался среди пациентов, получавших правастатин ($p = 0,03$). Срок наблюдения составил от 18 до 36 месяцев (в среднем – 24 месяца). После того как было зафиксировано 925 конечных точек, исследование было остановлено.

В качестве конечных точек регистрировали смерть от любых причин, инфаркт миокарда, документированную нестабильную стенокардию, потребовавшую госпитализации, реваскуляризацию (ангиопластика или аортокоронарное шунтирование), проведенную более чем через 30 дней после рандомизации, и инсульт.

Достоверное различие между группами в уровне ЛПНП отмечалось уже с 30 дня лечения. На фоне применения правастатина его средняя концентрация была равна 95 мг/дл (2,46 ммоль/л), а в группе аторвастатина – 62 мг/дл (1,60 ммоль/л). У ранее получавших статины больных правастатин дополнительно не снижал уровень ЛПНП, тогда как аторвастатин снижал их концентрацию еще на 32 %. У пациентов, ранее не принимавших статины, при лечении правастатином уровень ЛПНП снизился на 22 %, а при применении аторвастатина – на 51 %. В то же время уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в большей степени повышался в группе правастатина (8,1 против 6,5 %, $p < 0,001$).

Высокодостоверными оказались и различия в степени снижения уровня СРБ. Хотя его содержание достоверно снижалось в обеих группах, однако на фоне правастатина его уровень снизился до 2,1 мг/л, а на фоне приема аторвастатина – до 1,3 мг/л (исходный уровень – 12,3 мг/л в обеих группах).

Основной результат исследования состоял в меньшей на 16 % ($p = 0,005$) частоте развития конечных точек в группе аторвастатина. В течение 2 лет наблюдения частота развития неблагоприятных исходов при применении правастатина составила 26,3 %, и только 22,4 % при лечении аторвастатином. Различие между группами начало отмечаться на 30 день лечения и сохранялось на всем протяжении исследования.

На фоне лечения аторвастатином достоверно меньшими оказались частота развития нестабильной стенокардии, требовавшей госпитализации (на 29 %, $p = 0,02$), и необходимость проведения реваскуляризации (на 14 %, $p = 0,04$). Снижение, хотя и недостоверное, отмечалось также в отношении риска смерти от любых причин (на 28 %, $p = 0,07$) и комбинированной конечной точки смерть + инфаркт миокарда (на 18 %, $p = 0,06$). Инсульт в обеих группах встречался редко, значимого различия по этой конечной точке между группами отмечено не было.

В наибольшей степени преимущества аторвастатина проявились у больных с исходным уровнем ЛПНП выше 125 мг/дл (снижение риска комбинированной конечной точки на 34 %, $p = 0,02$), а также у пациентов, ранее не получавших статины.

Важность результатов, демонстрирующих явное преимущество аторвастатина, состоит еще и в том, что они были получены в исследовании, проводившемся компанией-производителем правастатина, специалисты которой имели основания предполагать совершенно другие итоги. Основная гипотеза, лежавшая в основе протокола, предполагала отсутствие различий в клинических эффектах двух статинов, несмотря на различия в гиполипидемическом действии.

Концепция чем ниже, тем лучше”

В июле 2004 г. в журнале *Circulation* [3] были опубликованы поправки к 3 сообщению Национальной образовательной программы США по холестерину. На основании результатов, опубликованных в последнее время исследований, было принято решение существенно ужесточить требования к уровню ЛПНП крови (табл. 1).

Предложено выделить 4 группы риска в отношении развития коронарной смерти в течение ближайших 10 лет. К группе высокого риска отнесены состояния, соответствующие риску инфаркта или коронарной смерти более чем в 20 % случаев за последующие 10 лет. Это наличие анамнеза ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, процедуры реваскуляризации), признаки значимой ишемии миокарда. Кроме того, к такому риску ведет наличие у больного так называемых эквивалентов ИБС по риску. Это клинически значимый некоронарный атеросклероз, сахарный диабет или сочетание состояний, при которых риск превышает 20 %.

У этой группы больных уровень ЛПНП должен быть ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Однако существуют данные, что такой целью может стать снижение концентрации ЛПНП ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), особенно у больных с очень высоким риском (перенесших острый

коронарный синдром). Если уровень ЛПНП у таких больных больше либо равен 2,6 ммоль/л, одновременно с изменением образа жизни требуется назначение гиполипидемической терапии. Однако существуют доказательства того, что таким пациентам терапия статинами показана и в случаях, когда исходный уровень ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л. Высокий уровень триглицеридов или низкий уровень ЛПВП являются показанием для дополнительного назначения фибратов или никотиновой кислоты. Причем если концентрация триглицеридов выше 2,3 ммоль/л, то одной из целей терапии становится достижение уровня атерогенных фракций холестерина (холестерин всех фракций за исключением ЛПВП) ниже 3,4 ммоль/л (на 0,8 ммоль/л выше целевого уровня ЛПНП).

Следующая градация – высокий промежуточный риск – предполагает сочетание 2 и более факторов риска, при которых частота развития инфаркта миокарда или коронарной смерти за последующие 10 лет составляет 10–20 %. К такому риску ведет сочетание курения, повышения АД более 140/90 мм рт. ст., низкого уровня ЛПВП (<1 ммоль/л) и отягощенной наследственности (преждевременная манифестация ИБС у родственников первой линии родства – ранее 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин).

Риск на основании этих факторов рассчитывается при помощи специальных программ-калькуляторов (в Интернете такой калькулятор находится по адресу www.nhlbi.gov/guidelines/cholesterol).

Промежуточный риск – сочетание 2 и более факторов риска, при которых рассчитанный с помощью калькулятора 10-летний риск – не превышает 10 %.

В случае, когда в группах высокого и промежуточного риска применяются гиполипидемические препараты, уровень ЛПНП должен снижаться, по крайней мере, на 30–40 %.

Важно также, чтобы всем больным активно корректировали образ жизни (увеличение физической активности); проводили терапию, направленную на снижение избыточной массы тела и лечение метаболического синдрома, устранение гипертриглицеридемии и повышение уровня ЛПВП в случае его снижения.

В группе низкого риска (0–1 фактор риска) рассчитывать риск ИБС не следует.

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний основываются не на расчете риска осложнений коронарного атеросклероза, а на учете суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт.

Место противовоспалительного эффекта в антиатерогенном действии статинов

Большое число эффектов статинов, не связанных со снижением уровня атерогенных липопротеидов, позволяет всерьез обсуждать вопрос о том, что важнее – их действие на синтез холестерина или другие последствия блокады метаболизма мевалоновой кислоты. Наибольшее внимание привлекает противовоспалительное действие статинов. Участие реакций воспаления в атерогенезе считается сегодня доказанным. Установлено, что прогноз при атеросклеротическом поражении различной локализации можно в значительной степени уточнить, измеряя уровень маркеров воспаления в системном кровотоке. Наиболее часто для этого используют определение уровня СРБ с помощью высокочувствительной методики. На основании данных крупных эпидемиологических исследований уровень СРБ предложено разделять на 3 диапазона: низкий – менее 1,0 мг/л, средний – 1,0–3,0 мг/л и высокий – более 3,0 мг/л. Уровень СРБ выше 10 мг/л указывает на наличие причин для системной воспалительной реакции, таких как инфекция, травма и т. п. Для оценки риска атеросклероза этот анализ следует повторить через 2 недели после купирования указанных состояний.

СРБ – негликозилированный белок, основным регулятором синтеза которого считается интерлейкин 6. Стимулом, провоцирующим синтез СРБ, могут быть окисленные липопротеиды. До недавнего времени считалось, что СРБ синтезируется гепатоцитами, однако в последнее время обнаружено, что он может продуцироваться и в атеросклеротических бляшках, почках, нервной ткани и альвеолярных макрофагах. Недавно появились сведения, что СРБ – не только маркер воспалительного процесса при атеросклерозе, но и сам по себе активный фактор атеротромбоза.

Воздействие СРБ на клетки эндотелия приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтетазы, уменьшению синтеза простациклина, увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена 1 типа, эндотелина-1, интерлейкинов 6 и 8, некоторых молекул клеточной адгезии, провоцирующих миграцию макрофагов в субэндотелиальный слой. Проатерогенное действие СРБ на гладкомышечные клетки проявляется ускорением их пролиферации, усилением экспрессии рецепторов ангиотензина 1 типа и повышением уровня индуцибельной NO-синтетазы. Последняя синтезирует оксид азота, расходуемый в основном на образование весьма агрессивного радикала – пероксинитрита. Макрофаги под воздействием СРБ более активно продуцируют свободные радикалы, цитокины (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухолей), тканевой фактор и др. [4]. Все это подтверждает непосредственное участие СРБ в процессах атерогенеза. Поэтому снижение его уровня можно рассматривать в качестве одной из основных целей патогенетического лечения атеротромбоза.

К настоящему времени опубликовано несколько работ по сопоставлению действия разных режимов приема статинов на уровень СРБ. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 110 больных, сравнивали эффекты терапии аторвастатином (10–80 мг, целевой уровень ЛПНП менее 2,1 ммоль/л) и ловастатином (5–10 мг, целевой уровень ЛПНП менее 3,4 ммоль/л). Достоверное снижение уровня СРБ (с 2,6 до 1,7 мг/л, $p = 0,002$) было достигнуто только при проведении интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином. Иными словами, между действием статинов на липиды и маркеры воспаления существует параллель.

Розувастатин – наиболее эффективный статин

Розувастатин (Крестор) – полностью синтетический препарат группы статинов, разрешенный для клинического применения в 2003 г. В силу очевидных достоинств востребованность розувастатина оказалась очень высокой. Об этом свидетельствует тот факт, что с момента регистрации он уже назначен более чем 2,5 млн больных, несмотря на наличие на фармацевтическом рынке 5 других статинов.

Фармакокинетические характеристики розувастатина и других применяемых в настоящее время статинов представлены в табл. 2. После однократного приема розувастатина его максимальная концентрация в крови достигается примерно через 5 часов. Препарат имеет самый длительный период полувыведения – 19 часов. Это может быть связано с феноменом кишечно-печеночной рециркуляции, продемонстрированной в эксперименте. Примерно на 88 % розувастатин обратимо связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

На фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, время приема лекарства или сопутствующий прием пищи, а также наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности.

Молекула розувастатина гидрофильна, что делает ее более селективной по отношению к гепатоцитам, чем к другим тканям. Еще одним следствием гидрофильности этого препарата является его существенно меньшее влияние на синтез холестерина в миоцитах

скелетных мышц. В исследованиях, проведенных на культуре клеток скелетной мускулатуры, розувастатин и другой гидрофильный статин правастатин снижали активность синтеза холестерина в значительно меньшей степени (в 50–1000 раз), чем липофильные аторвастатин, симвастатин и церивастатин. Этот факт позволяет считать розувастатин потенциально более безопасным по сравнению с другими препаратами из группы статинов.

Показано, что 90 % препарата выделяется с фекальными массами, а 10 % – с мочой. Метаболизируется лишь 10 % розувастатина, его главный метаболит – N-десметилрозувастатин – примерно в 2 раза менее активен, чем основное вещество. В отличие от большинства статинов (в частности, аторвастатина и симвастатина) розувастатин в минимальной степени взаимодействует с ферментами системы цитохрома P450, в связи с чем вероятность его взаимодействия с множеством широко назначаемых лекарственных препаратов (антигистаминные, противогрибковые, противоязвенные, ряд антибиотиков, антидепрессантов, сердечные гликозиды и т. д.) минимальна. В частности, препарат не оказывает ингибирующего действия на изоферменты 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Только в отношении изофермента 2C9 отмечено снижение его активности на 10 %. При совместном назначении розувастатина с флуконазолом (мощный ингибитор изофермента 2C9) наблюдалось лишь небольшое повышение концентрации статина.

Клиническая эффективность розувастатина активно изучается в целой серии исследований, программа проведения которых получила название GALAXY (45 тыс. участников). В рамках этой программы исследуют действие розувастатина на липиды, маркеры воспаления, динамику атеросклеротического процесса и на так называемые фиксированные (или “твердые”) конечные точки. Программа охватывает большую часть состояний, при которых в настоящее время применяются статины.

Однако наибольший интерес вызывают исследование AURORA, посвященное изучению действия препарата у больных, находящихся на гемодиализе; исследование CORONA, включающее больных сердечной недостаточностью, и исследование JUPITER, посвященное первичной профилактике у больных с нормальным уровнем ЛПНП и повышенным содержанием СРБ. Все эти исследования продолжаются и их результаты позволят решить ряд неизученных вопросов.

Из числа законченных большое значение для оценки эффективности розувастатина имело исследование MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy). В это открытое рандомизированное исследование был включен 3161 пациент с гиперлипидемией [5]. Его целью являлось сопоставление эффективности розувастатина, аторвастатина и других статинов с точки зрения снижения концентрации ЛПНП. Главным критерием оценки эффективности было достижение целевого уровня ЛПНП. Исследование продолжалось 16 недель.

Результатом исследования стала демонстрация существенного преимущества розувастатина перед другими статинами по действию на липиды. Целевой уровень ЛПНП на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг/сут достигался у 86 % больных в сравнении с 80 % при применении аналогичной дозы аторвастатина ($p < 0,05$), при этом в дозе 10 мг розувастатин действовал так же эффективно, как аторвастатин в дозе 20 мг. В дозе 10 мг/сут розувастатин снижал уровень ЛПНП на 47 %, превосходя аторвастатин в дозах 10 и 20 мг (снижение уровня ЛПНП на 37 и 44 % соответственно, $p < 0.001$). Кроме того, на фоне лечения розувастатином уровень ЛПВП был достоверно выше, чем при применении аторвастатина. По действию на состав липопротеидов розувастатина превосходил и другие статины (симвастатин, правастатин)

В настоящее время розувастатин рекомендовано использовать в дозировках 10–40 мг в сутки. При этом уровень ЛПНП снижается на 52–63 %, т. е. в значительно большей степени,

чем при применении других статинов в аналогичных дозах. Кроме того, при лечении розувастатином достоверно повышалась концентрация ЛПВП на 14 % и снижался уровень триглицеридов на 28 %.

Снижение уровня атерогенных фракций холестерина (прежде всего, холестерина ЛПНП) – не единственная цель гиполипидемической терапии. Оно должна быть также направлено на коррекцию содержания ЛПВП – потенциально антиатерогенной фракции липопротеидов, уровень которой у многих пациентов снижен.

На последнем Европейском кардиологическом конгрессе (2004) были представлены результаты крупнейшего популяционного исследования INTER-HEART. В нем было показано, что 9 потенциально модифицируемых факторов на 90 % определяют риск развития инфаркта миокарда, причем наиболее значимым из них является соотношение АпоВ/АпоА1. На втором 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 [6].

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. Главный конкурент розувастатина – аторвастатин – весьма незначительно влияет на концентрацию ЛПВП. Более того, с увеличением дозы аторвастатина степень его воздействия на ЛПВП снижается.

Противоположным образом ведет себя розувастатин. В исследовании STELLAR [7] показано, что различия между ним и аторвастатином в действии на ЛПВП проявлялись уже при применении этих препаратов 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 %.

Выраженное гипотриглицеридемическое действие розувастатина может считаться доказанным у больных с исходным уровнем триглицеридов в диапазоне от 3,4 до 9 ммоль/л [8]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 156 таких больных, показано, что 6-недельный курс терапии розувастатином приводит к снижению уровня триглицеридов на 37–40 %, а холестерина всех атерогенных фракций – на 42–51 %. Параллельно этому на 6–18 % повышается уровень ЛПВП. Эта особенность действия розувастатина позволяет рассчитывать на то, что его широкое внедрение в клиническую практику существенно уменьшит потребность в комбинированном назначении статинов и фибратов.

Безопасность розувастатина

Проблема безопасности лечения – важнейший аспект применения любого лекарства. Особую важность она приобретает при введении в клиническую практику препарата, предназначенного для очень большого количества больных. Внимание к вопросам безопасного применения статинов резко возросло после отзыва с рынка церивастатина, бесконтрольное применение которого привело к большому числу фатальных осложнений. Появление нового препарата этого класса – розувастатина – открыло дискуссию о целесообразности регистрации нового лекарства в условиях, когда значительное число статинов уже существует и активно применяется. Именно поэтому розувастатин подвергся весьма тщательному изучению с точки зрения безопасности. Информация в отношении этого препарата анализировалась по вдвое большему числу пациентов, чем требовалось

для регистрации других статинов. Одним из следствий этой проверки стала некоторая задержка с выходом лекарства на рынок. С другой стороны, ее результаты позволяют смело утверждать, что при соблюдении дозировок и правил назначения розувастатина его применение, по крайней мере, так же безопасно, как и других статинов.

Тем не менее при использовании розувастатина необходимо предпринимать некоторые меры предосторожности, общие для всех статинов. Так, у некоторых больных на фоне применения высоких доз розувастатина может отмечаться протеинурия, связанная с развитием своеобразной тубулопатии, в 0,2–0,6 % случаев наблюдаемой и при применении других статинов. Поэтому препарат нельзя назначать в дозе 40 мг пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин и в любых дозировках при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин. В любом случае при назначении 40 мг розувастатина необходимо контролировать уровень протеинурии.

Как и другие статины, розувастатин необходимо осторожно использовать у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и имеющих заболевания печени. Всем больным необходимо определять уровень печеночных трансаминаз исходно и через 3 месяца терапии. Увеличение их уровня более чем в 3 раза – повод для снижения дозы или отмены препарата.

Фармакокинетические исследования показали, что больные, принадлежащие к монголоидной расе, более чувствительны к действию статинов. Поэтому при назначении розувастатина таким пациентам следует использовать несколько меньшие дозировки и не применять препарат в дозе 40 мг.

Наиболее серьезным, хотя и чрезвычайно редким, побочным эффектом любого статина считается развитие рабдомиолиза. Перед началом применения розувастатина необходимо измерить исходный уровень креатинфосфокиназы. В случае его повышения более чем в 5 раз через 5–7 дней анализ необходимо повторить – если повышение сохраняется, терапию розувастатином не начинают. Обнаружено, что миопатия и рабдомиолиз чаще встречаются у пациентов с повреждениями почек, гипотиреозом; при наличии врожденных мышечных заболеваний у родственников; у больных, имевших признаки поражения мышечной ткани на фоне приема других статинов и фибратов; у лиц, злоупотребляющих алкоголем; в случаях, когда препарат используется в сочетании с фибратами. Таким больным не следует назначать розувастатин в дозе 40 мг. Наличие миопатии является противопоказанием к применению препарата во всех дозировках.

Розувастатин также противопоказан женщинам во время беременности и лактации. Его не следует назначать пациенткам с сохраненной репродуктивной функцией, если они не используют контрацепцию.

В целом профиль безопасности розувастатина не отличается от такового других статинов. На сегодняшний день его безопасность изучена более чем у 15 тыс. пациентов, 1500 больных принимали препарат больше 2 лет. В контролируемых исследованиях розувастатина в настоящее время участвуют более 45 тыс. человек.

Таким образом, целесообразность самого широкого применения статинов в клинической практике не вызывает сегодня никаких сомнений. В нашей стране, как и во всем мире, практически не осталось врачей, незнакомых с терапевтическими возможностями, предоставляемыми препаратами этого класса. К большому сожалению, статины далеко не всегда используются правильно, в адекватных дозировках, что, безусловно, существенно снижает эффективность их применения в качестве средств профилактики тяжелых осложнений атеросклероза. Новый представитель этого класса розувастатин (Крестор), доступный теперь и в России, превосходит все другие статины по способности снижать уровень проатерогенных липопротеидов. Важнейшими его достоинствами являются также благоприятное влияние на антиатерогенные фракции липопротеидов (прежде всего, ЛПВП)

и мощное гипотриглицеридемическое действие. Это позволяет снизить потребность в комбинированном назначении статинов и фибратов, что существенно повышает безопасность гиполипидемической терапии. Кроме того, эффективность препарата у большинства пациентов в начальной дозе 10 мг позволяет уменьшить потребность в титровании по сравнению с другими статинами, повысить приверженность к лечению, уменьшить стоимость терапии. Некоторые особенности фармакокинетики и фармакодинамики розувастатина позволяют рассчитывать на лучшую переносимость этого препарата по сравнению с другими статинами.

Литература

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
3. Grundy SM, Cleeman, Merz CNB. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
4. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11.
5. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy 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.
6. 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 <http://image.thelancet.com/extras/04art8001web.pdf>
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152–60.
8. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004;15:115–23.