



Семенова А.Е., Сергиенко И.В.

РОЗУВАСТАТИН – СТАТИН С МАКСИМАЛЬНЫМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день розувастатин является статином с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, что делает его одним из наиболее часто назначаемых гиполипидемических препаратов. Препарат хорошо изучен и его высокая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана по результатам больших международных рандомизированных клинических исследований. Назначение розувастатина в дозах до 40 мг/сут позволяет снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до 55-63%, уровень триглицеридов до 28% и ведет к достоверному повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 10-14%. Эффективность розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений показана и у лиц с невысоким исходным уровнем ХС ЛНП, а также у лиц не только высокого и очень высокого, но и промежуточного риска. Способность розувастатина стабилизировать атеросклеротический процесс и даже несколько уменьшать размер атеросклеротических бляшек была про-

демонстрирована при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования для коронарных артерий и при помощи магнитно-резонансной томографии для сонных артерий. Розувастатин является гидрофильным статином с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью (очень ограниченное проникновение розувастатина во внепеченочные ткани и, следовательно, более низкий риск миотоксичности) с минимальным вовлечением в метаболизм системы цитохрома Р450 (в основном за счет участия энзима 2С9), что определяет его хорошую переносимость. Гепатоселективность розувастатина и отсутствие значимого взаимодействия с системой цитохрома Р450 минимизируют вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Указанные характеристики розувастатина делают возможным проведение эффективного и безопасного лечения у широкого круга больных.

Ключевые слова: розувастатин, гиперхолестеринемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.

Сведения об авторах:

Сергиенко Игорь Владимирович	Кардиолог, д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, E-mail: igorcardio@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
Автор, ответственный за связь с редакцией: Семенова Анна Евгеньевна	Кардиолог, к.м.н., м.н.с. отдела проблем атеросклероза, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, E-mail: an.sem@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

✉ an.sem@mail.ru

Для цитирования: Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Розувастатин – статин с максимальным гиполипидемическим действием в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:28-34 / Semenova A.E., Sergienko I.V. Rosuvastatin – the most potent statin in cardiovascular disease prevention. Eurasian heart journal. 2018, May 25; 2:28-34 [in Russian]

В настоящее время статины продолжают сохранять ключевые позиции в лечении больных сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями [1, 2]. Способность улучшать прогноз как у лиц с СС заболеваниями, так и с высоким риском их развития подтверждена результатами крупномасштабных рандомизированных исследований и выгодно выделяет данную группу лекарств среди других гиполипидемических препаратов [3, 4]. Установлено, что клиническая эффективность гиполипидемической терапии определяется уровнем достигнутого

холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [5]. Результаты анализа 26 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало более 170 000 пациентов (мета-анализ Cholesterol Treatment Trialists), показали, что снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ведет к пропорциональному снижению смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20% и смерти от всех причин на 10%, а также снижению риска больших коронарных событий на 23% и риска мозгового инсульта на 17%

[5]. Наибольшее действие на уровень ХС ЛНП оказывает начальная «стартовая» доза статина (Табл. 1). Удвоение дозы статина ведет к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 3–7% (так называемое «правило шести процентов»). Поэтому успех гиполипидемической терапии во многом определяется выбором препарата в начале лечения.

При необходимости активной терапии максимальный эффект может быть получен при назначении розувастатина (оригинальный препарат Крестор, АстраЗенека, Великобритания). Действие розувастатина хорошо изучено благодаря программе GALAXY, включающей 23 многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследования, названных по именам космических объектов [7]. В частности, исследования COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL, POLARIS, STELLAR, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER, CENTAURUS, GRAVITY посвящены оценке влияния на липидный профиль и маркеры воспаления. Исследования ASTEROID, METEOR, ORION, COSMOS, SATURN – оценке прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях. Исследования AURORA, CORONA и JUPITER – влиянию на прогноз заболевания. Исследование PLUTO – безопасности и переносимости розувастатина у детей. Исследование PLANET I/II оценке нефропротективных свойств статина.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РОЗУВАСТИНОМ

Гиполипидемическое действие

Прием розувастатина в дозах 5–40 мг/сут позволяет снижать уровень ХС ЛНП на 39–55% (по данным метаанализов до 52–63%) [8, 9]. Это самый «сильный» статин по способности снижать уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП с доказанной способностью также снижать уровень триглицеридов (ТГ) и повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [10]. При назначении у пациентов с гиперхолестеринемией, розувастатин в дозах 10–40 мг/

сут способен повышать уровень ХС ЛВП до 14% и снижать уровень ТГ до 28%. При этом 90% максимально возможного гиполипидемического эффекта розувастатина достигается через 2 недели от начала лечения. Выраженность гиполипидемического действия делает розувастатин препаратом выбора при семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [11]. Розувастатин одобрен для назначения детям с СГХС в возрасте от 10 лет в США [12] и в возрасте от 6 лет в Европе [13]. Лечение может быть начато в более раннем возрасте при тяжелой форме заболевания [14].

Первичная профилактика при невысоком уровне ХС ЛНП

Эффективность розувастатина при исходно невысоком уровне ХС ЛНП была продемонстрирована в мультинациональном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), куда включались лица с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [15]. В исследовании участвовали мужчины ≥ 50 лет и женщины ≥ 60 лет, не страдающие ИБС и сахарным диабетом (СД), с уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л и уровнем вч-СРБ ≥ 2 мг/дл, рандомизированные для приема розувастатина 20 мг/сут ($n=8901$) либо плацебо ($n=8901$). Участвовали медицинские центры из 26 стран. На фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут через 12 месяцев лечения было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 50%, вч-СРБ на 37%, ТГ на 17%, повышение уровня ХС ЛВП на 4% [16]. Через 2 года наблюдения отмечено снижение количества случаев инфаркта миокарда (ИМ) на 46%, инсультов на 52%, потребности в реваскуляризации и эпизодов нестабильной стенокардии на 53%, комбинированных случаев ИМ+инсульт+смерть от сердечно-сосудистых причин на 53% [16]. В целом, за 2 года наблюдения на фоне терапии розувастатином 20 мг/сут отмечено снижение вероятности развития первичной конечной точки (ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, реваскуляризация, СС смертность) на 44% (ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,46–0,69, $p<0,00001$) и вторичной конечной точки (смертность от всех причин) на 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ: 0,67–0,97, $p<0,02$) по сравнению с плацебо [16]. Результаты исследования JUPITER открыли широкие перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц с нормальным уровнем холестерина и повышенным уровнем вч-СРБ. Однако определение уровня вч-СРБ не входит в общепринятые шкалы для стратификации риска и целесообразность его определения для решения вопроса о назначении статинов с целью снижения риска СС заболеваний не установлена. Более того, не смотря на наличие ассоциации между повышенным уровнем вч-СРБ и ИБС, отсутствуют убедительные данные о снижении частоты СС осложнений при снижении уровня вч-СРБ [17]. В исследовании JUPITER большинство пациентов также либо имело артериальную гипертонию (АГ) (57%), либо курило (15%), – это те факторы риска, на которые в первую очередь рекомендуется обращать внимание [18]. Как подтверждение вышеизложенного, различие в эффективности терапии статинами в зависимости от факта исходно повышенного уровня вч-СРБ отсутствовало в недавно завершившемся исследовании HOPE-3 у лиц промежуточного риска, не страдающих СС заболеваниями [19].

Более поздний анализ исследования JUPITER показал сходное снижение относительного риска развития комбинирован-

Таблица 1. Гиполипидемическая эффективность статинов по данным исследования STELLAR [6]

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛНП				
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	-	-51%	-46%	-
ТГ				
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8 %
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг	-	-28%	-18%	-
ХС ЛВП				
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	-	+2%	+7%	-

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ной конечной точки СС заболеваний на фоне приема розувастатина для лиц старше и младше 70 лет. Количество человек, которых нужно было пролечить розувастатином в течение 4 лет, чтобы предотвратить одно большое СС событие, составило 24 в группе лиц старше 70 лет и 36 в группе лиц моложе 70 лет [20]. Таким образом, исследование JUPITER продемонстрировала значимость розувастатина в первичной профилактике у лиц с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП, что может быть объяснено дополнительным снижением уровня ХС ЛНП и плейотропным действием препарата, и как результат – стабилизацией атеросклеротического процесса.

Первичная профилактика у лиц промежуточного риска

Эффективность розувастатина в первичной профилактики СС заболеваний у лиц промежуточного риска различных популяций была показана в исследовании HOPE-3. Участвовало 12 705 человек из 21 страны, рандомизированных для приема розувастатина 10 мг/сут либо плацебо. Первичной комбинированной конечной точкой были смерть от СС причин, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Вторичной комбинированной конечной точкой были дополнительно учитывавшиеся реваскуляризация, сердечная недостаточность и реанимированная остановка сердца. Медиана наблюдения составила 5,6 лет. Средний уровень ХС ЛНП в группе розувастатина был на 26,5% ниже. Отмечено достоверное преимущество розувастатина в снижении первичных (3,7% против 4,8%, $p=0,002$) и вторичных (4,4% против 5,7%, $p<0,001$) комбинированных конечных точек по сравнению с плацебо [19].

ПОДАВЛЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Влияние на атеросклеротические бляшки

Способность розувастатина подавлять прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях была продемонстрирована в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). В исследование было включено 349 больных ИБС, исходно не получавших статины. Состояние атеросклеротических бляшек (АСБ) отслеживалось в сосудах, ранее не подвергавшихся эндоваскулярному лечению с сужениями просвета не более 50%. Прием розувастатина в дозе 40 мг/сут со снижением уровня ХС ЛНП на 53% от исходного (средний уровень ХС ЛНП составил 1,6 ммоль/л) через 2 года наблюдения ($n=349$) привел к достоверному уменьшению объема АСБ по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [21]. Динамика размера АСБ в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП представлена в таблице 2. При этом уменьшение нормализованного общего объема АСБ и уменьшение

АСБ на протяжении 10 мм наиболее протяженного сегмента артерии было отмечено у 78% больных, а уменьшение относительного объема АСБ – у 64%.

Оценка динамики объема и состава АСБ сонных артерий через 24 месяца приема розувастатина при помощи магнитно-резонансной томографии была проведена в небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании ORION [22]. Сравнение параметров АСБ на фоне лечения было выполнено у 33 пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ и $< 6,5$ ммоль/л. За 24 месяца лечения уровень ХС ЛНП снизился на 38,2% в группе приема розувастатина в дозе 5 мг/сут и на 59,9% при приеме в дозе 40/80 мг/сут ($p<0,001$). Установлено уменьшение на 41,4% среднего соотношения стенки сосуда в зоне исходного наличия богатого липидами некротического ядра АСБ ($p=0,005$). При этом отсутствовало достоверное изменение объема АСБ.

Несколько последовательных оценок индексов, отражающих состав атеросклеротических бляшек (АСБ) коронарных артерий, методом спектрального анализа радиочастотного сигнала внутрисосудистого ультразвука было проведено на фоне приема розувастатина 40 мг/сут в течение 24 месяцев ($n=71$) в исследовании SATURN (The Study of coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin) [23]. Показана прямая связь между снижением уровня ХС ЛНП, СРБ и повышением уровня ХС ЛВП и регрессией объема атеромы со снижением объема фиброзно-жирового компонента атеромы и повышением ее кальцификации. Не было установлено изменения объема фиброзного компонента и некротического ядра.

Способность интенсивной терапии статинами на примере розувастатина 40 мг/сут уменьшать размеры липидного ядра была предположена по результатам исследования YELLOW (Reduction in YELLOW Plaque by Aggressive Lipid Lowering Therapy), где препарат оценивался через 7 недель от начала лечения у больных ($n=87$) с множественным поражением коронарного русла, проходивших чрескожное коронарное вмешательство [24]. Однако, по мнению авторов, это требует подтверждения в более крупных исследованиях с более длительным периодом наблюдения.

Дополнительная оценка изменения морфологии коронарной АСБ на фоне приема розувастатина 40 мг/сут в течение 8-12 недель ($n=85$) была проведена при помощи внутрисосудистого исследования с использованием оптической когерентной томографии в исследовании YELLOW II (Reduction in Coronary Yellow Plaque, Lipids and Vascular Inflammation by Aggressive Lipid Lowering) [25]. Показана независимая связь между утолщением фиброзной покрышки и улучшением показателя обратного оттока холестерина, что могло способствовать выявленным изменениям морфологии, ассоциированным со стабилизацией АСБ. Также отмечено изменение транскриптомного профиля мононуклеарных клеток периферической крови, что требует дальнейшего изучения для установления механизмов стабилизации АСБ на высоких дозах статинов.

В заключение, в японском исследовании ALTAIR (Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque Randomized Trial), где также проводилась оценка коронарных АСБ при помощи ангиоскопии и внутрисосудистого ультразвука ($n=37$), показано повышение стабилизации АСБ как на фоне приема высоких доз розувастатина (20 мг/сут), так и на фоне приема низких доз розувастатина (2,5 мг/сут) в течение 48 недель [26]. Од-

Таблица 2. Динамика размера АСБ в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП в исследовании ASTEROID

ХС ЛНП	Количество пациентов	Изменение объема АСБ (% медианы)	p
< 1,8 ммоль/л	254	-0,9	<0,001
1,8-2,6 ммоль/л	78	-0,3	0,09
$\geq 2,6$ ммоль/л	17	-0,2	NS

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; NS – недостоверно.

нако высокие дозы розувастатина были более эффективны в иницировании регресса объема АСБ.

Замедление изменения комплекса интима-медиа

Способность розувастатина в дозе 40 мг/сут замедлять изменения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) у больных с повышенным уровнем ХС ЛНП и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, относящихся к группе низкого риска СС заболеваний, была показано в 24-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [27]. В исследование было включено 984 пациента: 702 в группу розувастатина и 282 в группу плацебо, с исходной максимальной ТИМ между 1,2 мм и 3,5 мм. Через 2 года наблюдения зарегистрировано прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе розувастатина.

Замедление прогрессирования ТИМ каротидных артерий также было показано через 2 года приема розувастатина у детей с гетерозиготной формой СГХС (n=197) в возрасте от 6 лет в исследовании CHARON (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label) [28]. Нужно отметить, что в настоящее время нет убедительных данных о целесообразности использования параметра ТИМ в клинической практике для оценки СС риска при СГХС или эффективности терапии, но этот параметр может быть полезен с научной точки зрения [13].

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакологические особенности розувастатина

Розувастатин является гидрофильным статином с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью (очень ограниченное проникновение розувастатина во внепеченочные ткани и, следовательно, более низкий риск миотоксичности) с минимальным вовлечением в метаболизм системы цитохрома P450 (CYP) (в основном за счет участия энзима 2C9), что определяет его хорошую переносимость [29]. Данные о клинически значимом взаимодействии между розувастатином и лекарствами, ингибирующими систему CYP, не получено [30]. Прием розувастатина не является ограничением для потребления грейпфрутового сока, повышенный риск рабдомиолиза на фоне которого обусловлен ингибированием CYP3A4-потенцируемого метаболизма лекарств [31].

Таблица 3. Белки-переносчики розувастатина и влияющие на них лекарственные препараты [34]

Белки-переносчики	Субстрат	Ингибиторы
BCRP	розувастатин	циклоспорин, элтромбопаг, гефитиниб
OATP1B1		циклоспорин, элтромбопаг, гемфиброзил, рифампицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир)
OATP1B3		циклоспорин, рифампицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир)
OAT3		диклофенак, пробенецид, циметидин

Розувастатин выводится из организма практически в неизмененном виде [32]. Выведение из плазмы розувастатина происходит с помощью белков-переносчиков печени, обеспечивающих его поступление в печень и экскрецию с желчью (гепато-билиарные транспортеры). Примеры белков-переносчиков, отвечающих за транспорт розувастатина, а также влияющих на них лекарственных препаратов приведены в таблице 3. Период полувыведения розувастатина составляет около 20 часов. Почками выводится около 10% препарата. Фармакодинамика и фармакокинетика розувастатина не зависят от времени приема препарата в течение суток [33].

В целом показано, что спектр переносимости и безопасности терапии розувастатином сопоставим с таковым у других статинов [10]. Проанализировано, что частота развития осложнений достоверно не увеличивается при применении более агрессивного подхода при гиполипидемической терапии статинами [35]. Коррекция дозы с назначением невысоких доз розувастатина может быть предпочтительна у жителей Азии либо у пациентов с IV стадией хронической болезни почек (ХБП) (тяжелая почечная недостаточность), а также у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз или циклоспорин [10]. При плохой переносимости статинов у лиц высокого СС риска должна быть рассмотрена возможность прерывистой схемы дозирования. Опубликованы данные о значительном снижении уровня ХС ЛНП при назначении розувастатина для приема через день или два раза в неделю [36].

Межлекарственные взаимодействия розувастатина

Следует соблюдать осторожность при назначении розувастатина совместно с циклоспорином, гемфибросилом и ингибиторами протеаз (используемыми при лечении ВИЧ инфекции) в связи с риском токсичности из-за потенциально возможного фармакокинетического взаимодействия [37]. Перечисленные препараты являются ингибиторами белков-переносчиков, обуславливающих поступление розувастатина в печень (Табл. 3). Совместное применение розувастатина 20 мг/сут с комбинированным препаратом ингибиторов протеаз лопинавир/ритонавир 400/100 мг/сут у здоровых добровольцев приводило к увеличению в 5 раз максимальной концентрации розувастатина [38]. Поэтому назначение розувастатина не рекомендуется больным с вирусом иммунодефицита человека, находящимся на терапии ингибиторами протеаз.

Совместное применение розувастатина и циклоспорина приводит к увеличению концентрации розувастатина в 11 раз, не влияя на плазменную концентрацию циклоспорина [39]. Прием циклоспорина является противопоказанием для назначения розувастатина в дозе 10 мг/сут и выше. Совместное применение розувастатина и гемфибросила приводит к увеличению максимальной концентрации розувастатина в 2 раза [40]. Показано, что комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами, либо статинами и никотиновой кислотой увеличивает риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что каждый из препаратов может вызывать развитие миопатии и по отдельности. Хотя данных за возможность фармакокинетически значимого взаимодействия между розувастатином и фенофибратом нет, не исключена вероятность фармакодинамического взаимодействия. В целях предосторожности одновременный прием фибратов противопоказан при назначении розувастатина в дозе 40 мг/сут. При одновременно приеме с гемфибросилом, фибратами, никотиновой кислотой рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг/сут.

Розувастатин может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина, хотя механизм такого лекарственного взаимодействия пока не установлен. В настоящее время при одновременном назначении розувастатина с варфарином рекомендуется более тщательный контроль МНО [41].

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению на 20% AUC (концентрация препарата в плазме крови, оцениваемой как площадь под кривой «концентрация - время») и к уменьшению на 30% максимальной концентрации розувастатина [42]. Полученный эффект объясняется усилением моторики кишечника вследствие приема эритромицина.

Установлено, что одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34%, соответственно [43]. Это необходимо учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Рифампицин (антибиотик, высоко активный в отношении *Mycobacterium tuberculosis*) способен оказывать влияние на функцию ферментов системы CYP и белков-переносчиков. Есть данные о возможном лекарственном взаимодействии статинов с рифампицином. Результаты экспериментальной работы показали, что рифампицин значительно подавлял гепатобилиарный транспорт розувастатина, в то время как иматиниб не оказывал влияния на выведение розувастатина из плазмы [44]. Совместное назначение розувастатина с рифампицином не оказало значимого влияния на фармакокинетику розувастатина в небольшой группе (n=18) здоровых мужчин [45]. Согласно данным о способности рифампицина подавлять активность белков-переносчиков OATP1B3 и OATP1B1, участвующих в транспорте розувастатина, комбинация этих препаратов может быть сопряжена с повышенным риском лекарственных взаимодействий и развития побочных эффектов (Табл. 3).

Комбинация розувастатина с фенофибратом, эзетимибом, омега-3 жирными кислотами, противогрибковыми препаратами группы азолов или клопидогрелем выглядит безопасной, учитывая известную фармакокинетику и фармадинамику лекарств, подтверждающую отсутствие возможного взаимодействия между ними [37]. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином. Таким образом, розувастатин можно рассматривать как относительно безопасный и хорошо переносимый препарат, побочные эффекты которого являются побочными эффектами, характерными для группы статинов.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

Хроническая болезнь почек

Терапия розувастатином у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) была изучена в исследовании AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) – первом большом международном исследовании по оценке эффективности терапии статинами на СС заболеваемость и смертность у данной категории больных. Назначение розувастатина 10 мг/сут больным с 5 стадией ХБП (n=2776), находящимся на процедурах гемодиализа не менее трех месяцев до включения в исследование AURORA, не показало преимуществ по снижению риска СС осложнений по сравнению с плацебо [46].

Результаты других клинических исследований оставляют вопрос о целесообразности назначения статинов у больных 5 стадией ХБП открытым. В этом случае, терапия статинами считается оправданной, если больные с СС заболеванием и ХБП уже получали ее на момент начала процедур гемодиализа. [47]. Хотя больные ХБП 3-5 стадии имеют высокий либо очень высокий СС риск, согласно клиническим рекомендациям статины в основном показаны лицам, не нуждающимся в гемодиализе. Клиренс креатинина <30 мл/мин является противопоказанием для приема розувастатина.

Хроническая сердечная недостаточность

Хорошая переносимость розувастатина показана у такой тяжелой категории больных, как больные III-IV ФК (NYHA) хронической сердечной недостаточности (ХСН) на примере исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) [48]. В этом исследовании участвовало более 5 000 пациентов (средний возраст 73 года) с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии, рандомизированных для приема розувастатина в дозе 10 мг/сут (n=2514) или плацебо. Исследование продолжалось чуть менее 3-х лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, хотя количество госпитализаций по поводу СС заболеваний снизилось достоверно. Основным положительным результатом исследования, по мнению его авторов, была хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина 10 мг/сут в популяции больных с недостаточностью кровообращения III-IV ФК (NYHA). Сходные результаты были получены в исследовании GISSI-HF, где назначение розувастатина в дозе 10 мг/сут лицам с ХСН II-IV ФК (n=2285), не зависимо от этиологии заболевания, не повлияло на исход заболевания, при хорошей переносимости лечения [49]. Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, развитие сердечной недостаточности у лиц, которые уже получали статины, не требует отмены препарата. Нужно лишь помнить, что сама по себе терапия статинами не рекомендуется при сердечной недостаточности (хотя и не наносит вреда), если нет других показаний для ее назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина при хорошей переносимости лечения сделал препарат одним из наиболее назначаемых в клинической практике для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Высокая эффективность розувастатина продемонстрирована в больших международных и мультинациональных рандомизированных клинических исследованиях оригинального препарата Крестор (АстраЗенека, Великобритания). Наличие у данного препарата высокой гепатоселективности и отсутствие значимого взаимодействия с системой цитохрома P450 минимизируют вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Это дает возможность проведения одновременно эффективного и безопасного лечения у широкого круга больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва: 2017;44с. / *Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Moscow: 2017;44p. [in Russian].*
3. Grundy S.M., Cleeman J.J., Mertz C.N., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
4. Mills E.J., Rachlis B., Wu P., et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-1781.
5. 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;376(9753):1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-698.
7. 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(2):177-193.
8. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K., Nicholls S.J. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-1553. DOI: 10.1194/jlr.P002816.
9. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., et al.; 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(2):152-160.
10. Toth P.P., Dayspring T.D. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(6):969-986.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21-29. / *Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2016;4(25):21-29. [in Russian].
12. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171:309-325.
13. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
14. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:233-235.
15. Ridker P.M.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108(19):2292-2297.
16. 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;359(21):2195-2207.
17. Buckley D.J., Fu R., Freeman M., et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):483-495.
18. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al., Pignone MP. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997-2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450.
19. 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;374(21):2021-2031.
20. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G., et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-496, W174.
21. 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;295(13):1556-1565.
22. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.018.
23. Puri R., Libby P., Nissen S.E., et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):380-388. DOI: 10.1093/ehjci/jet251.
24. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., et al. 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*. 2013;62(1):21-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
25. Kini A.S., Vengrenyuk Y., Shameer K., et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux, and Transcriptomes After Intensive Statin Treatment: The YELLOW II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):628-640. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.029.
26. Takayama T., Komatsu S., Ueda Y., et al.; ALTAIR study group. Comparison of the Effect of Rosuvastatin 2.5 mg vs 20 mg on Coronary Plaque Determined by Angioscopy and Intravascular Ultrasound in Japanese With Stable Angina Pectoris (from the Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque [ALTAIR] Randomized Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1206-1212. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.013.
27. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., et al.; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344-1353.
28. Braamskamp M.J.A.M., Langslet G., McCrindle B.W., et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in

- Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136(4):359-366. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158.
29. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis*. 2003;Suppl4:9-14.
 30. Neuvonen P.J. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(3):323-332.
 31. Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(5):281-297.
 32. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:117-126.
 33. Martin P.D., Mitchell P.D., Schneck D.W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(5):472-477.
 34. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#substrates>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.
 35. Benes L.B., Bassi N.S., Davidson M.H. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):145-152.
 36. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47:398-404.
 37. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):11-28.
 38. Kiser J.J., Gerber J.G., Predhomme J.A., et al. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):570-578.
 39. Simonson S.G., Raza A., Martin P.D., et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):167-177.
 40. Bergman E., Matsson E.M., Hedeland M., et al. Effect of a single gemfibrozil dose on the pharmacokinetics of rosuvastatin in bile and plasma in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):1039-1049.
 41. Simonson S.G., Martin P.D., Mitchell P.D., et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(8):927-934.
 42. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(1):51-56.
 43. Simonson S.G., Martin P.D., Warwick M.J., et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(3):279-286.
 44. Bergman E., Hedeland M., Bondesson U., Lennernäs H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. *Xenobiotica*. 2010;40(8):558-568.
 45. Zhang W., Deng S., Chen X.P., et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther*. 2008;30(7):1283-1289.
 46. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-1407.
 47. Tonelli M., Wanner C.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182.
 48. Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4(2):225-229.
 49. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.

Принята к публикации: 23.04.2018 г.