

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ СТАТИНАМИ

А.Н. Мешков*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Гиполипидемическая эффективность розувастати́на в сравнении с другими статинами

А.Н. Мешков*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Дана оценка гиполипидемического действия розувастати́на и представлены основные результаты изучения эффективности терапии розувастати́ном в сравнении с другими статинами, полученные в контролируемых клинических исследованиях, таких как COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, входящих в программу GALAXY.

Ключевые слова: статины, розувастати́н, рандомизированные контролируемые исследования.

РФК 2012;8(5):

Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins

A.N. Meshkov*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Assessment of lipid-lowering effect of rosuvastatin is presented, as well as the main results of the study of rosuvastatin therapy efficacy, in comparison with other statins, received in controlled clinical trials of the GALAXY program: COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR.

Key words: statins, rosuvastatin, randomized controlled study.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

Введение

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2], а коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-коА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти от данного заболевания [3–5]. При этом, чем ниже уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови, тем ниже риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, рост которых отмечен в России в первую декаду XXI века. Показатель стандартизованной смертности от ССЗ в России в настоящее время составляет 900 на 100 тыс. населения для мужчин и 600 — для женщин, что в 2,5–3 раза превышает аналогичный показатель в странах Западной Европы и Северной Америки. Гиперхолестеринемия среди лиц старше 50 лет определяется у 75% [6, 7]. Проведенные в РФ исследования показали низкий процент достижения целевых уровней ХС ЛПНП среди пациентов, получающих статины, несмотря на наличие в арсенале врачей современных гиполипидемических препаратов [8, 9]. Одним из объяснений данного факта является назначения врачами начальных доз статинов из-за опасения развития побочных эффектов. В этой связи целесообразно рекомендовать врачам применять статин с наиболее сильным гиполипидемическим эффектом — розувастати́н. В РФ на сегодняшний день зарегистрированы несколько препара-

тов розувастати́на: помимо оригинального — Крестор (Astra-Zeneca, Германия), имеются дженерики — Мертенил (Гедеон Рихтер, Венгрия) и Розулип (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия). Данный обзор посвящен сравнительной оценке гиполипидемического действия розувастати́на в сравнении с другими статинами. Показано, что применение розувастати́на для снижения уровней ХС ЛПНП у больных с дислипидемией более эффективно, чем терапия другими статинами. Даже начальная доза розувастати́на может снижать уровень ХС ЛПНП больше, чем симвастати́н и правастати́н в максимальных дозах. Так же анализ клинических исследований показывает, что пациенты, получающие розувастати́н, чаще достигают целевых значений ХС ЛПНП.

Эффективность терапии розувастати́ном

Эффективность терапии розувастати́ном в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях, таких как Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, входящих в программу GALAXY. В целом у больных, принимавших розувастати́н, по сравнению с больными, применявшими другие статины (аторвастати́н, симвастати́н, флувастати́н, правастати́н) отмечалось значимо более выраженное снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также достижение целевых показателей ХС ЛПНП у большего процента больных [10].

COMETS (COmparative study with rosuvastatin in subjects with MEtabolic Syndrome)

COMETS — 18-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование розувастати́на и

Сведения об авторе:

Мешков Алексей Николаевич — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

аторвастатина в дозе 10 мг/сут (с повышением дозы до 20 мг/сут через 6 нед терапии) у пациентов с метаболическим синдромом, повышенным уровнем ХС ЛПНП и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий >10%. В исследование участвовал 401 пациент. В группе приема розувастатина по 10 и 20 мг/сут, аторвастатина по 10 и 20 мг/сут, а также плацебо и розувастатина по 20 мг/сут полностью прекратили прием препарата 8 (4,8%), 8 (5,1%) и 4 (5,1%) больных, соответственно. Соблюдение предписанного режима терапии было достаточно полным во всех группах (96,3%; 95,9% и 94,6% в группе розувастатина по 10 и 20 мг/сут, аторвастатина по 10 и 20 мг/сут, а также плацебо и розувастатина по 20 мг/сут, соответственно). Применение розувастатина по сравнению с аторвастатином приводило к значимо более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови через 6 нед от начала приема начальных доз розувастатина и аторвастатина по 10 мг/сут (41,7% и 35,7%, соответственно; $p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо приводил к значимо более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови (на 42,7% и 0,03%, соответственно; $p < 0,001$). Через 12 нед в целом у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с больными, применявшими аторвастатин, отмечалось значимо более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП (на 48,9% и 42,5%, соответственно; $p < 0,001$). Прием розувастатина по сравнению с аторвастатином и плацебо сопровождался достижением желаемого уровня ХС ЛПНП, указанного в Европейских рекомендациях (1998) у большего числа больных через 6 нед (у 79%, 71% и 3% больных, соответственно) [11].

LUNAR (Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome)

LUNAR – 12-недельное рандомизированное контролируемое открытое исследование по сравнению эффективности розувастатина и аторвастатина в отношении снижения ХС ЛПНП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Взрослые пациенты с ИБС, госпитализированные по поводу ОКС в первые 48 часов после появления первых симптомов ($n=825$), рандомизировались к открытому лечению розувастатином 20 мг, розувастатином – 40 мг или аторвастатином – 80 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 нед. Пациентов обследовали через 2, 6, и 12 нед. Первичной конечной точкой была эффективность лечения в отношении усредненного снижения ХС ЛПНП через 6 и 12 нед. Эффективность розувастатина 40 мг в отношении снижения ХС ЛПНП была значимо выше, чем аторвастатина 80 мг (уменьшение на 46,8% по сравнению с 42,7%; $p=0,02$). Снижение ХС ЛПНП розувастатином в дозе 20 мг/сут было таким же, как и аторвастатином 80 мг/сут.

Увеличение ХС ЛПВП было значимо большим при применении розувастатина в дозах 40 мг (11,9%; $p < 0,001$) и 20 мг (9,7%; $p < 0,01$), чем при применении аторвастатина в дозе 80 мг (5,6%). Результаты исследования LUNAR показывают, что у пациентов с ОКС розувастатин в дозе 40 мг/сут более эффективно снижал ХС ЛПНП и увеличивал ХС ЛПВП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут [12].

MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy)

MERCURY I – 16-недельное открытое рандомизированное исследование эффективности (% достижения целевого уровня ХС ЛПНП по Европейским рекомендациям и рекомендациям NCEP ATP III) розувастатина в дозах 10–20 мг/сут у пациентов, получавших правастатин, аторвастатин и симвастатин в часто используемых дозировках. Это исследование состояло из двух 8-недельных периодов. На 1 этапе, в течение 8 нед оценивалась эффективность и безопасность лечения розувастатином 10 мг в сравнении с аторвастатином 10 мг и 20 мг, симвастатином 20 мг и правастатином 40 мг. Во втором периоде (вторые 8 нед) пациенты либо переключались на прием розувастатина, либо продолжали прием промежуточной терапии (терапия 1-го периода). Всего было включено 3140 пациентов. Первичная конечная точка [% достижения целевого уровня ХС-ЛПНП по критериям Европейского общества (<3 ммоль/л/116 мг/дл)] – к 16 нед лечения была достигнута в 86% случаев лечения розувастатином 10 мг и 80% случаев лечения аторвастатином 10 мг ($p < 0,05$). Одной из вторичных точек был % достижения целевого уровня (критерии NCEP-ATP-III) к 16 нед. При приеме розувастатина 10 мг целевого уровня (критерии NCEP-ATP-III <100 мг/дл) достигло 79% пациентов, а на дозе аторвастатина 10 мг – 69% ($p < 0,001$). Аналогичная картина для суточной дозы в 20 мг. Розувастатин в дозе 10 мг (стартовая доза) продемонстрировал в сравнении с аторвастатином, симвастатином и правастатином больший клинический эффект в достижении целевого уровня ХС ЛПНП (критерий NCEP-ATP-III и Европейские критерии) в ходе 16-недельного лечения [13].

SOLAR (Satisfying optimal LDL-C ATP III goals with rosuvastatin)

SOLAR – 12-недельное рандомизированное открытое мультицентровое сравнительное исследование эффективности терапии тремя статинами: розувастатином, аторвастатином и симвастатином у больных высокого риска развития ИБС. В исследование было включено 1632 пациента. В течение первых 6 нед оценивалась эффективность и безопасность лечения розувастатином 10 мг в сравнении с аторвастатином 10 мг и симвастатином 20 мг. Во вторые 6 нед у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л) проводили удвое-

ние дозы. Спустя 12 нед 76% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с 58% и 53% пациентов, получавших аторвастатин и симвастатин, соответственно ($p < 0,001$). В целом, розувастатин продемонстрировал в сравнении с аторвастатином и симвастатином больший клинический эффект в достижении целевого уровня ХС ЛПНП (критерий NCEP-ATP-III) в ходе 12-недельного лечения [14].

STELLAR (Statin therapies for elevated lipid levels compared across doses to rosuvastatin)

STELLAR — 6-недельное мультицентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности розувастатина в разных дозировках в сравнении с аторвастатином, правастатином и симвастатином. После диетологического вводного 6-недельного периода 2431 пациент с гиперхолестеринемией были случайным образом распределены на группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг — на 50%, симвастатин в дозе 40 мг — на 47% и правастатин в дозе 40 мг — на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг, соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание ТГ на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины. Целевые показатели ХС ЛПНП согласно NCEP ATP III были достигнуты у 82–89% пациентов группы розувастатина (10–40 мг/сут) и у 69–85% пациентов группы аторвастатина (10–80 мг/сут). Одновременно было отмечено, что розувастатин в стартовой дозе 10 мг эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем

правастатин в дозе 40 мг, симвастатин в дозе 80 мг, а в дозе 20 мг/сут розувастатин эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем аторвастатин, симвастатин и правастатин в максимальных дозах [15].

Заключение

В заключение, можно отметить, что применение розувастатина для снижения уровней ХС ЛПНП у больных с дислипидемией более эффективно, чем терапия другими статинами. Даже начальная доза розувастатина может снижать уровень ХС-ЛПНП больше, чем симвастатин и правастатин в максимальных дозах. Также анализ клинических исследований показывает, что пациенты, получающие розувастатин, чаще достигают целевых значений ХС ЛПНП.

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы несколько препаратов розувастатина и практическому врачу приходится выбирать препарат, руководствуясь принципом цена/качество. В 2009 г было проведено рандомизированное слепое перекрестное исследование биоэквивалентности препарата Розулип оригинальному препарату Исследовательской лабораторией Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada (код исследования MC-0129, Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada, 2009). По результатам исследования был сделан вывод, что Розулип полностью биоэквивалентен оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам. Таким образом, Розулип является доступным аналогом оригинального розувастатина (Крестор), и его можно рекомендовать для широкого применения с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Kannel W.B. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109–1112.
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D., et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837–47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moynihan L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 336: 1001–1009.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615–1622.
- Combating major diseases in Europe — current problems and their solutions WHO Fact Sheet WHO EURO / 03/06. Available at: <http://www.med.by/who/2006/fs0306r.pdf>. Date of access: 10/10/2012. Russian (Борьба с основными болезнями в Европе — актуальные проблемы и пути их решения ВОЗ, Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/03/06. Доступно на: <http://www.med.by/who/2006/fs0306r.pdf>. Дата доступа: 10/10/2012).
- Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V. et al. Mortality from cardiovascular diseases in Russia and developed countries. The need to strengthen cardiac services and modernization of medical statistics in the Russian Federation. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2005; (2): 3–9. Харченко В.И., Каторина Е.П., Корякин М.В. и соавт. Смертность от болезней системы кровообращения в России и экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации. *Российский Кардиологический Журнал* 2005; (2): 3–9.
- Boitsov S., Kholmitskaya Y.U.V. Results of centralized pan-Russian survey on the undertreatment of hypercholesterolemia (SERPHEUS). *Eur Heart J* 2012; 33 (Abstract Supplement): 451.
- Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P. et al. The continuing violations of lipid profile in patients with dyslipidemia treated with statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11(4) 99–108. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2012; 11(4) 99–108).
- 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):177–93.
- Stalenhoef A.F., Ballantyne C.M., Sartori C., et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26(24):2664–72.
- Pitt B., Loscalzo J., Moryak J., et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9):1239–46.
- Stender S., Schuster H., Barter P., et al. 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* 2005; 7(4):430–8.
- Insull W. Jr., Ghali J.K., Hassman D.R., et al.; SOLAR Study Group. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(5):543–50.
- McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., et al. 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):689–98.

Поступила: 08.10.2012
Принята в печать: 08.10.2012