



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



репринтное издание

**НОВЫЕ ДАННЫЕ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ РОЗУВАСТАТИНА
И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
ДЛЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА**

Я
И
П
А
Р
Е
Т

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ РОЗУВАСТАТИНА И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

ДЛЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

В данном обзоре представлена необходимость и актуальность проводимых в России мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствующих последних Европейских и Американских рекомендациях подчеркивается, что основным классом, который следует использовать для улучшения прогноза, служат статины. Среди категорий умеренного и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений оправданно применение розувастатина, особенно в случае выраженной гиперхолестеринемии. Применение ацетилсалициловой кислоты, несомненно, полезно во вторичной и, что более спорно, в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Крупные клинические исследования последних лет по профилактике сердечно-сосудистых, геморрагических и онкологических осложнений позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Использование обоих препаратов в одной таблетке (оригинальный препарат Розулип АСА®, EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия) позволит существенно увеличить приверженность терапии к жизненно важным лекарственным средствам и существенно расширить применение розувастатина в клинической практике, а значит, дополнительно снизить заболеваемость и смертность от атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: розувастатин, ацетилсалициловая кислота, профилактика, атеросклероз.

M.V. EZHOV, MD, P.S. LAGUTA, PhD in medicine

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW DATA ON THE USE OF ROSUVASTATIN AND ACETYLSALICYLIC ACID FOR THE PROLONGATION OF HUMAN LIFE

This review deals with the necessary and relevant measures for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in Russia. The latest European and American guidelines emphasize that statins are the main class of drugs to be used to improve prognosis. The use of rosuvastatin is justified among the categories of moderate and high risk of developing cardiovascular complications, especially in severe hypercholesterolemia. The use of acetylsalicylic acid is undoubtedly useful for the secondary and, which is more controversial, for the primary prevention of cardiovascular diseases. Over the last few years, major clinical studies on the prevention of cardiovascular, hemorrhagic and oncological complications enable to rely on the expediency of combined, safe use of rosuvastatin and acetylsalicylic acid in individuals over 50 years of age with moderate and high cardiovascular risk. The use of both drugs in one tablet (the original drug Rosulip ASA®, EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary) will significantly increase the compliance with the vital therapy and significantly expand the use of rosuvastatin in clinical practice, which means further reduction in morbidity and mortality from atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: rosuvastatin, acetylsalicylic acid, prevention, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий Россия занимает лидирующее положение по уровню сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ССЗ является гиперлипидемия [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включившего 24 000 человек из различных регионов Российской Федерации, до 60% мужчин и женщин в российской популяции имеют гиперхолестеринемиию [3]. Диагностика и лечение гиперлипидемии с целью снижения сердечно-сосудистого риска представляются одними из актуальных задач современ-

ной кардиологии, чему посвящаются регулярные (примерно 1 раз в 5 лет) рекомендации Европейского общества кардиологов [4, 5]. Основной вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения, в первую очередь внезапная смерть и инфаркт миокарда. Вероятность наступления смертельного исхода вследствие сердечных причин в общей популяции и среди больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) сопоставима и находится в пределах 1–3% в год [6]. Это говорит о том, что основные потери, которые несет наша страна от сердечно-сосудистых причин, происходят именно среди «практически здоровых» лиц. Другими

словами, больные с доказанной ИБС составляют лишь верхушку айсберга. Атеросклероз начинает поражать сосуды в молодом возрасте. Существенного снижения темпов заболеваемости и смертности от ИБС можно добиться претворением в жизнь мер не столько вторичной, сколько первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Это значит, что больше внимания следует уделять практически здоровым лицам, выявляя у них основные факторы риска атеросклероза, такие как гиперлипидемия (ГЛП), артериальная гипертензия, сахарный диабет. Следует подчеркнуть, что каждый из этих факторов ведет себя бессимптомно, а значит и обращаемость населения, особенно активного и трудоспособного, за профилактической помощью крайне низка.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) имеет наиболее продолжительную из всех антитромботических средств историю применения. Клиническая эффективность и безопасность АСК подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами, и препарат используется в качестве стандарта антитромботической терапии. В 2002 г. были опубликованы результаты наиболее крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению антитромбоцитарных препаратов, охватившего 287 исследований, из которых 195 были контролируемыми и включали более чем 135000 пациентов высокого риска, а в остальных сравнивалась эффективность лечения различными антиагрегантами у 77000 больных [7]. Было показано, что назначение антиагрегантов уменьшает суммарный риск развития сосудистых осложнений приблизительно на одну четверть, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. При этом отмечено достоверное снижение абсолютного риска сосудистых осложнений в различных подгруппах, которое составило 36 на 1 000 у лиц, перенесших ИМ; 38 на 1 000 среди больных с острым ИМ; 36 на 1 000 у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА); 9 на 1 000 у лиц с острым инсультом; 22 на 1 000 среди пациентов со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией. Большая часть этой информации получена из исследований с применением АСК, и эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска была подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях.

Целесообразность назначения АСК при таких неотложных клинических состояниях, как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, а также при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений. В то же время его применение у пациентов низкого и умеренного риска для первичной профилактики вызывает сомнения. Среди основных

вопросов, которые активно обсуждаются, это: кому следует назначать АСК? есть ли дополнительная польза от ее приема при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска? насколько эта польза соотносится с риском возможных геморрагических осложнений? Как результат, имеются значимые отличия в существующих рекомендациях по применению АСК, которые предлагают разные экспертные сообщества.

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [8]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study), включивших 95 000 пациентов низкого и среднего риска развития сосудистых осложнений. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших ИМ, 10 – инсульт/ТИА), и они охватывали 17 000 больных высокого риска. На фоне АСК в исследованиях по первичной профилактике отмечено значимое снижение относительного риска сосудистых осложнений на 12%. Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1 671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1 883 событий в группе контроля (0,57% в год). Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике снижение относительного риска сосудистых осложнений на 19% ($p < 0,0001$) при применении АСК сопровождалось абсолютной разницей в 1,5% при значениях 6,7 и 8,2% соответственно.

Основной вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения, в первую очередь внезапная смерть и инфаркт миокарда

При первичной профилактике уменьшение количества основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось прежде всего за счет снижения нефатального ИМ. В исследованиях по вторичной профилактике, помимо нефатального ИМ, назначение АСК снижало сосудистую смертность на 9% ($p = 0,06$), а общую – на 10% ($p = 0,02$). АСК достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% в исследованиях по первичной профилактике и на 22% – при вторичной. Кроме того, при вторичной профилактике применение АСК позволило значимо уменьшить общее число инсультов на 19%. Геморрагических инсультов на терапии АСК было несколько больше в исследованиях как по первичной, так и вторичной профилактике, однако общее их количество было невелико.

В 2011–2012 гг. были опубликованы результаты еще четырех крупных метаанализов АСК [9–12], посвященных первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, включивших, помимо шести уже упомянутых крупных контролируемых исследований, данные еще трех более поздних исследований (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial). В каждом метаанализе было показано незначительное, недостоверное снижение общей, но не сосудистой смертности: относительный риск 0,94 (0,88–1,02).

В 2012 г. в Европе и США были выпущены противоречивые рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Европейское общество кардиологов не рекомендовало прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений [13]. В то же время Американское общество торакальных врачей признало целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам ³ 50 лет без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательства 2B) [14], отмечая, что АСК вызывала некоторое уменьшение общей смертности, вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска, при приеме более 10 лет. Прием АСК с целью предотвращения ИМ возможен у пациентов среднего и высокого риска, если риск его возникновения превышает вероятность желудочно-кишечных кровотечений.

Больше внимания следует уделять практически здоровым лицам, выявляя у них основные факторы риска атеросклероза, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертония, сахарный диабет.

Среди возможных причин влияния АСК на общую смертность в последнее время рассматривается ее вероятный антинеопластический эффект. Механизм действия не совсем ясен, но предполагается ингибирование ферментов циклооксигеназы-1 и -2, а также функции тромбоцитов, которые возможно участвуют в процессах метастазирования. В большом количестве наблюдательных и рандомизированных исследований было отмечено, что снижение риска возникновения рака начинается не ранее 3 лет, а онкологической смертности – после пяти лет регулярного приема АСК. Антинеопластическое действие наблюдается только в отношении онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, толстый кишечник). Положительный эффект АСК отмечен для доз 75–325 мг/сут, прием более высоких доз не приводит к дополнительным преимуществам, но увеличивает риск побочных эффектов. Было подсчитано, что у пациентов среднего риска в возрасте от 50 до 65 лет прием АСК сопровождается снижением риска рака, ИМ и инсульта

на 7% для женщин длительностью 10 лет и на 9% – для мужчин на протяжении 15 лет, а общей смертности – на 4% на протяжении 20 лет [15]. Несмотря на полученные доказательства позитивного влияния АСК на риск колоректального и других видов рака, онкологическое сообщество считает преждевременным рекомендовать рутинный прием препарата с этой целью в популяции до получения дополнительной информации из долгосрочных исследований.

Решение о назначении АСК в целях первичной профилактики должно приниматься индивидуально, при этом следует соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии

В 2016 г. US Preventive Services Task Force провело свой анализ по оценке влияния АСК на риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний при их первичной профилактике [16].

Новый метаанализ по первичной профилактике АСК сердечно-сосудистых событий включал 11 исследований у более чем 118 000 пациентов [17]. Было подтверждено достоверное снижение нефатального ИМ в среднем на 22%. Достоверное снижение риска нефатального инсульта на 14% наблюдалось в 8 исследованиях, применявших низкую (≤ 100 мг) дозу АСК. Не было отмечено влияния АСК на сосудистую смерть, однако общая смертность достоверно снижалась: ОР 0,94 (0,89–0,99). На фоне приема АСК возрастал риск больших желудочно-кишечных кровотечений на 58%, а геморрагических инсультов – на 33%.

Для изучения влияния АСК на риск возникновения онкологических заболеваний и связанную с ними смертность было отобрано 20 исследований по первичной и вторичной профилактике, а также проанализированы данные 4 метаанализов [18]. В четырех исследованиях по первичной и вторичной профилактике ($n = 14\ 033$) АСК снижала 20-летнюю смертность от рака толстого кишечника: ОР 0,67 (0,52–0,86). Снижение риска возникновения рака толстого кишечника было отмечено в трех исследованиях ($n = 47\ 464$): ОР 0,6 (0,47–0,76), но этот эффект начинал проявляться через 10–19 лет после назначения АСК.

US Preventive Services Task Force рекомендует назначение низких доз АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака пациентам в возрасте от 50–59 лет, чей 10-летний риск $\geq 10\%$, при отсутствии повышенного риска кровотечений, ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет и при их желании ежедневно принимать препарат на протяжении не менее 10 лет. Решение о применении низких доз АСК в целях первичной профилактики у пациентов в возрасте от 60–69 лет, чей 10-летний риск $\geq 10\%$, должно приниматься индивидуально, хотя и у них при отсутствии риска геморрагических осложнений и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет возможная

польза превышает потенциальный вред. В настоящее время недостаточно доказательств пользы приема АСК в целях первичной профилактики лицами моложе 50 и старше 70 лет [16].

Таким образом, решение о назначении АСК в целях первичной профилактики должно приниматься индивидуально, при этом следует соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. Вероятно, у пациентов молодого или очень пожилого возраста и при низком риске сосудистых осложнений вполне достаточно коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска. Однако при среднем и высоком риске у лиц среднего возраста прием АСК может считаться вполне оправданным. Дополнительным аргументом в пользу назначения АСК являются появившиеся данные о ее позитивном влиянии на частоту возникновения рака толстого кишечника и связанную с ним смертность. Колоректальный рак занимает 3-е по частоте встречаемости место среди других случаев онкологических заболеваний в США, и возможность его профилактики очень важна. Идентификация пациентов высокого риска развития геморрагических осложнений позволит обеспечить эффективность и безопасность длительной терапии АСК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В настоящее время с учетом данных многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью такого класса гиполипидемических препаратов, как статины [19]. Однако одного факта назначения статинов недостаточно – необходимо проводить контроль за приверженностью лечению и достижением целевых значений липидов. Эпидемиологическое исследование DYSIS (DYSlipidemia International Study) проводилось в нескольких европейских странах, включая Россию, и было посвящено оценке эффективности контроля ГЛП у 1 586 амбулаторных пациентов, получающих статины. Важно отметить распространенность других нарушений липидного обмена: низкий уровень ХС ЛВП наблюдался у 32,3% пациентов, а повышение уровня ТГ – в 55,6% случаев [20]. Согласно критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) – 2011 по ведению дислипидемии [4], показано, что частота достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) у пациентов очень высокого риска составила 12,2%, высокого риска (<2,5 ммоль/л) – 30,3%, умеренного риска (<3,0 ммоль/л) – 53,4%. Это свидетельствует о том, что у лиц очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений вероятность достижения целевых значений ХС ЛНП в реальной клинической практике низка. Кроме того, у половины лиц умеренного риска также не удается нормализовать уровень ХС ЛНП.

Многоцентровое международное перекрестное исследование с участием 12 стран EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice) было посвящено вопросам первичной профилактики [21]. В России включили 604 человек (68% женщин) старше 50 лет с наличием как минимум одного фактора риска без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. ГЛП была выявлена у половины участников исследования, а сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 15,7% пациентов. Только 50% пациентов получали медикаментозную терапию по поводу ГЛП. Уровень общего холестерина (ОХС) < 5 ммоль/л был достигнут лишь в 27,6% случаев. Достижение уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л, наряду с ОХС < 5 ммоль/л, наблюдалось в 24,3% случаев. Для лечения ГЛП российские врачи чаще использовали аторвастатин (20,2%), симвастатин (11,8%) и розувастатин (10,9%). Остальные препараты (правастатин, ловастатин, флувастатин, фибраты и эзетимиб) применялись не чаще 1,5%. Полученные в исследовании EURIKA данные свидетельствуют о недостаточных мерах по первичной профилактике атеросклероза в России. Главным объектом воздействия являются женщины раннего пенсионного возраста, с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, тогда как основная масса мужского трудоспособного населения в поликлиники не обращается, и у них профилактические мероприятия не проводятся. Другие проблемы первичной профилактики, по мнению врачей-участников, заключаются в перегруженности рутинной работой, дефиците финансирования и отсутствии заинтересованности [21]. Впоследствии в российском исследовании АРГО-2 в реальной клинической практике у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска лечение розувастатином назначается, как правило, в средних дозах и крайне редко – в максимальной дозе [22].

В настоящее время с учетом данных многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью такого класса гиполипидемических препаратов, как статины

Термин «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» был предложен в рекомендациях по лечению гиперхолестеринемии 2013 г., подготовленных Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association – AHA) [23]. В рамках рекомендаций выделено 4 основные группы пациентов, которые на основании данных доказательной медицины могут получить максимальную пользу от назначения статинов для профилактики развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Это лица: 1) с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями; 2)

с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л; 3) с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 40–75 лет; 4) с 10-летним риском развития сердечно-сосудистых осложнений $\geq 7,5\%$ в возрасте 40–75 лет. Были предложены два режима терапии статинами для категорий высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это режимы высокой и умеренной интенсивности.

Крупные клинические исследования и их метаанализы последних лет позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском

Несомненно, режим высокой интенсивности возможен только при использовании двух самых мощных современных статинов – розувастатина (дозы 20 и 40 мг) и аторвастатина (40 и 80 мг). Как известно, у розувастатина в инструкции по применению значится первичная, но не вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений, тогда как аторвастатин, согласно данным различных рандомизированных клинических, может применяться как при наличии доказанного, клинически значимого атеросклероза, так и в его отсутствие. Важно подчеркнуть, что последние американские рекомендации не проводят раздела между этими препаратами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Чуть ранее в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению стабильной ИБС было указано, что для улучшения прогноза данной категории больных должны использоваться антиагреганты и статины [6], при этом также не оговаривается, какой из статинов следует выбирать.

Впервые положительное влияние розувастатина в дозе 20 мг/сут на сердечно-сосудистый риск (снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 44%) и прогноз (снижение общей смертности на 20%) было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) с участием 17 802 практически здоровых мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет с уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л, но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/л [24]. В более позднее аналогичное по дизайну исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [25] включали мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет независимо от уровня ХС ЛНП, у которых не было сердечно-сосудистых заболеваний, но имелись один и более факторов риска атеросклероза. Всего было 12 705 лиц умеренного сердечно-сосудистого риска. Прием розувастатина 10 мг/сут приводил к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 24% по сравнению с приемом плацебо без увеличения вероятности случаев нового сахарного диабета и раковых заболеваний.

В нескольких последних публикациях были представлены результаты крупнейшего метаанализа индивидуальных данных VOYAGER (An individual patient data meta-analysis of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), включившего 32 258 пациентов в 37 рандомизированных исследованиях, в которых сравнивались липидснижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симвастатина. Среди этих пациентов было почти 9 000 пациентов с сахарным диабетом и более 15 000 пациентов с клинически доказанным атеросклерозом. Средний возраст всех участников составил 60 лет, 56,7% мужчин, 80% европейского происхождения, ХС ЛНП исходно – 170 мг/дл. Из всех участников 57% были отнесены к категории высокого риска [10]. Многофакторный анализ выявил предикторы достижения уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл: женский пол ($p < 0,0001$), старший возраст ($p < 0,0001$), сахарный диабет ($p < 0,0001$), отсутствие доказанного атеросклероза ($p = 0,0002$). Увеличение дозы статина не было связано с прекращением терапии вследствие развития побочных эффектов. Авторы отметили, что, несмотря на наличие резистентных форм дислипидемии, причинами недостижения целевых значений ХС ЛНП чаще являются досрочное прекращение лечения, неспособность титрации дозы [26]. В следующей части исследования был проведен анализ достижения ХС ЛНП < 70 мг/дл или его снижения на 50% среди 25 075 пациентов высокого риска в соответствии с Европейскими рекомендациями по дислипидемии – 2011 [27]. Большой процент достижения цели был получен на розувастатине 10–40 мг (43,8–79,0%), чем при равной или удвоенной дозировке аторвастатина (16,1–65,2%) или симвастатина (0–39,7%). Парные сравнения показали статистически значимые преимущества: розувастатина 10 мг перед аторвастатином 10–20 мг и симвастатином 10–20 мг; розувастатина 20 мг перед аторвастатином 20–40 мг и симвастатином 20–80 мг; розувастатина 40 мг перед аторвастатином 40–80 мг и симвастатином 40–80 мг ($p < 0,001$ во всех случаях) [27].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУЛИПА АСА

Таким образом, крупные клинические исследования и их метаанализы последних лет по профилактике сердечно-сосудистых, геморрагических и онкологических осложнений позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Использование обоих препаратов в одной таблетке (оригинальный препарат Розулип АСА®, EGIS Pharmaceuticals PLC) позволит существенно увеличить приверженность терапии жизненно важными лекарственными средствами, каждое из которых способно продлить жизнь человека за счет снижения риска развития серьезных событий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в разных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012, 5: 6-11. / Shalnova SA, Conradi AO, Karпов YuA, Kontsevaaya A.V., Deyev A.D, Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto Ye.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia». *Russian Journal of Cardiology*, 2012, 5: 6-11.
- 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. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*, 2016, 19(1): 15-23. / Metelskaya VA, Shalnova SA, Deyev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov DV, Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA., Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*, 2016, 19(1): 15-23.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 5-22. / Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Araibidze GG, Ahmedjanov NM, Bazhan NS et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of preventing and managing atherosclerosis. *Atherosclerosis i Dislipidemii*, 2017, 3: 5-22.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*, 2002, 324: 71-86.
- Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-60.
- Bartolucci AA, Tendera M., Howard G. Metaanalysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am. J. Cardiol*, 2011, 107: 1796-801.
- Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am. J. Med*, 2011, 124: 621-9.
- Berger J.S, Lala A., Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2011, 162: 115-24.
- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 209.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-1701.
- Vandvik O, Lincoff AM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence -- based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 637-668.
- Cuzick J, Thorat MA et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*, 2015, 26: 47-57.
- Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 836-46.
- Guirguis-Blake JM, Evans CV et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 804-13.
- Chubak J, Whitlock EP et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 814-25.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, 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: 1670-81.
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Гальявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и соавт. (от имени исследователей DYSIS). 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): 70-78. / Oganov RG, Kukharchuk VV, GP Arutyunov, Galyavich AS, VS Gurevich, Duplyakov DV, et al. (on behalf of the researchers DYSIS). Continuing violations of lipid profile in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the study DYSIS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(4): 70-78.
- Бойцов С.А. (от коллектива исследователей в Российской Федерации). Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURIKA). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(1): 11-16. / Boytsov S.A., on behalf of the Russian Federation Working Group. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(1): 11-16.
- Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодина В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ч. 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016, 12(21): 147-153. / Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodina VA, Shuraev A.Yu., Tkacheva ON, Lishuta AS. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*, 2016, 12(21): 147-153.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*, 2014, 129: 1-45.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-207.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-31.
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*, 2010, 105: 69-76.
- Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis*, 2013, 228: 265-9.
- Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 697-703.



ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России
комбинация розувастатина
и ацетилсалициловой
кислоты¹



⚓ Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле²

⚓ Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение ЛП-004546. Торговое название препарата: Розулип® АСА. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота+розувастатин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство) Показания к применению: Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой к-ты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. Побочные действия: Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей. Часто: тошнота, боли в животе, запор. Нарушения со стороны эндокринной системы. Часто: сахарный диабет 2-го типа. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмом. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. Код АТХ: C10BX05. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ