

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И ПЛЕЙОТРОПНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Михин В. П.¹, Жилыева Ю. А.¹, Воротынцева В. В.², Небиеридзе Д. В.³, Ахмеджанов Н. М.³, Васильева Д. А.¹, Черныatina М. А.¹, Громнацкий Н. И.¹

Цель. Определить гиполипидемическую и плеiotропную эффективность дженерического розувастатина (Розукарда) в сравнении с аторвастатином у больных артериальной гипертонией (АГ) с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) при длительном применении в условиях амбулаторного наблюдения.

Материал и методы. Исследование выполнено на 114 больных (58,2±3,11 лет) АГ II-III степени с высоким или очень высоким ССР по SCORE, получающих гипотензивную терапию метопрололом, индапамидом, эналаприлом в эффективных дозах, у которых предшествующий прием в течение 1 года аторвастатина (20 мг/сут.) не сопровождался достижением целевого уровня холестерина (ХС). Аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. в течение 1,5 лет. Если указанная доза не приводила ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) к целевым значениям в течение 6 нед, доза розувастатина увеличивалась до 20 мг/сут., а при недостижении целевых значений ХС в течение последующих 6 недель увеличивалась до 40 мг/сут.

Результаты. Включение розувастатина в комплексную терапию сопровождалось дальнейшим снижением атерогенных липидов: ХС на 24%, ХС ЛНП на 53% и сочеталось с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки — снижением CAVI на 12%, индекса аугментации на 17%, улучшением вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия на 24%.

Заключение. Розукард обладает, наряду с гиполипидемическим эффектом, плеiotропными свойствами, превышающими таковые аторвастатина, что позволяет использовать препарат у больных АГ с высоким и очень высоким ССР для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 90–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-90-96>

Ключевые слова: атеросклероз, гиперхолестеринемия, статины, розувастатин, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки, сердечно-сосудистый риск.

¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; ²ОБУЗ Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Курск; ³ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Михин В. П.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, Жилыева Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Воротынцева В. В. — врач, участковый терапевт, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом профилактики метаболических нарушений, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, Васильева Д. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Черныatina М. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Громнацкий Н. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mikhinvp@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Рукопись получена 02.11.2016

Рецензия получена 07.11.2016

Принята к публикации 14.11.2016

HYPOLIPIDEMIC AND PLEIOTROPIC EFFICACY OF ROSUVASTATIN IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN LONG-TERM OUTPATIENT FOLLOW-UP

Mikhin V.P.¹, Zhilyaeva Yu. A.¹, Vorotyntseva V.V.², Nebieridze D.V.³, Akhmedzhanov N.M.³, Vasil'eva D.A.¹, Chernyatina M.A.¹, Gromnatsky N.I.¹

Aim. To evaluate the pleiotropic and hypolipidemic efficacy of generic rosuvastatin (Rosucard) comparing with atorvastatin in arterial hypertension patients (AH) with high and very high cardiovascular risk (CVR) during the long-term usage in outpatient circumstances.

Material and methods. Totally, 114 patients studied (age 58,2±3,11 y.o.) with AH of II-III grades and with high or very high CVR by SCORE, taking antihypertension treatment with metoprolol, indapamide, enalapril in effective dosages, who, during the previous 1 year of atorvastatin treatment (20 mg/day) did not reach the target level of cholesterol. Atorvastatin was replaced by rosuvastatin 10 mg/day for 1,5 year. If the mentioned dosage did not reach cholesterol and low-density lipoproteids (LDL) to target levels by 6 weeks, dosage was increased to 20 mg/day, and then if again not achieved during next 6 weeks, to 40 mg/day.

Results. Introduction of rosuvastatin to the complex treatment was followed by further decrease of atherogenic lipids: cholesterol by 24%, LDL by 53% and was followed with the decrease of vessel wall stiffness — decreased CAVI by 12%, augmentation index by 17%, improvement of the vasodilation endothelium function by 24%.

Conclusion. Rosucard has, together with hypolipidemic properties, the pleiotropic properties more prominent than in atorvastatin, that makes it to apply the drug in AH patients with high and very high CVR for prevention of cardiovascular complications in outpatient practice.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 90–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-90-96>

Key words: atherosclerosis, hypercholesterolemia, statins, rosuvastatin, endothelial dysfunction, vessel wall stiffness, cardiovascular risk.

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Health, Kursk; ²Kursk City Clinical Hospital of Emergent Care, Kursk; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

В настоящее время лидирующие позиции по причинам смертности и инвалидизации в развитых странах принадлежат ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии, в основе которых лежит атеросклероз. Этим объясняется высокая медико-социальная значимость профилактики этой патологии, включающей коррекцию факторов риска и выбор оптимальных методов лечения [1]. Атеросклеротическое поражение сосудов ассоциируется с гиперхолестеринемией (ГХС). Особое значение среди факторов риска принадлежит артериальной гипертензии (АГ), распространённость которой в Российской Федерации в последние годы повысилась до 44%. Важным аспектом профилактики у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) является достижение целевых уровней атерогенных липидов крови, значения которых определяются степенью ССР [2]. К сожалению, в амбулаторной практике врачи ориентируются на предельно допустимые нормы содержания холестерина (ХС) в крови у здоровых лиц, недооценивая степень ССР у больных АГ [3] и соответствующие целевые значения ХС. До 80% диспансерных пациентов с АГ относятся в высокому либо очень высокому ССР [4].

Основными препаратами, снижающими уровень ХС и его атерогенных фракций, остаются статины [5]. Их позитивное влияние на прогноз у больных АГ обусловлено как снижением ХС, так и плейотропными эффектами: улучшением функции сосудистого эндотелия, эластичности сосудистой стенки, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [6, 7], препятствующими прогрессированию атеросклероза, поражению органов-мишеней, уменьшающими вероятность фатальных осложнений и сердечно-сосудистую смертность.

Учитывая широкую распространенность дженерических статинов, остается мало изученной воспроизводимость их гиполипидемических и плейотропных эффектов, доказанных в международных протоколах на оригинальных препаратах.

Цель работы: сравнительная оценка гиполипидемической и плейотропной эффективности розувастатина (Розукард, Зентива, группа Санофи) и аторвастатина у больных АГ высокого и очень высокого ССР при длительном амбулаторном применении.

Материал и методы

Исследование выполнено на больных АГ II-III степени (114 человек, $58,2 \pm 3,11$, мужчин — 102, женщин — 12). Критерии включения: высокий или очень высокий ССР по SCORE, ГХС или ХС, превышающий целевой, отсутствие систематической гиполипидемической терапии (табл. 1). За 1 год до включения в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения был назначен аторвастатин 20 мг/сут., течение 1 года, но целевой уровень ХС и ХС липопротеидов

низкой плотности (ХС ЛНП) достигнут не был. Также больные получали метопролол 100-150 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг, при тяжелой АГ терапия дополнялась эналаприлом 20-40 мг/сут. После включения в исследование аторвастатин был заменен на розувастатин (Розукард) 10 мг/сут. с контролем уровня липидов крови через 6 нед. В последующем, если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень или снижение концентрации указанных липидов было более чем на 50%, пациенты продолжали прием розувастатина в указанной дозе (90 чел.). Оставшимся пациентам доза розувастатина была увеличена до 20 мг/сут., с контролем уровня липидов к 12 нед с момента начала терапии розувастатином. Если значения ХС и ХС ЛНП не превышали целевой уровень или снижение концентрации происходило более, чем на 50% от исходного уровня, то терапия розувастатином (20 мг/сут.) продолжалась (17 человек). Лицам, у которых уровень ХС и ХС ЛНП превышал целевой, доза розувастатина была увеличена до 40 мг/сут. Продолжительность терапии розувастатином у всех больных составляла 1,5 года.

В сыворотке крови определяли ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой (ЛВП) и очень низкой плотности (ЛОНП) (ЛВП и ЛОНП=ТГ/2,2), триглицериды (ТГ) на анализаторе Numestar.

Безопасность терапии контролировалась отсутствием повышения уровня печеночных трансаминаз аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем до 3-х кратного увеличения верхней границы нормы, креатинфосфокиназы (КФК) — более 5 норм. Оценка активности АСТ, АЛТ и КФК проводилась вместе с липидным спектром крови в дебюте и через 12 мес. терапии аторвастатином, через 6, 12 нед., 6, 12, 18 мес. с начала приема розувастатина.

Для повышения приверженности к лечению при включении в исследование и каждые 6 мес. в процессе наблюдения с больными проводились индивидуальные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и гипотензивной терапии, необходи-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных АГ, n=114
Возраст	58,2±3,11
Муж.	89,5% (102 чел.)
Жен.	10,5% (12 чел.)
ХСН функциональный класс I	22,8% (26 чел.)
II	16,7% (9 чел.)
III	1,75% (2 чел.)
Длительность АГ лет	10,2±2,2
Степень АГ I	0
II	66,6% (76 чел.)
III	33,3% (38 чел.)

Таблица 2

Липидный профиль и содержания АСТ, АЛТ в крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения						
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 нед. лечения розувастатином	12 нед. лечения розувастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ХС ммоль/л	вся группа, n=114	6,95±0,43	5,15±0,32*	4,35±0,34	3,93±0,25^	3,88±0,25^	3,90±0,24^	3,80±0,22^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	6,78±0,36	4,89±0,23*	4,07±0,19^	3,80±0,16^	3,87±0,17^	3,91±0,16^	3,78±0,19^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	7,43±0,45	5,74±0,29*	5,12±0,27	4,11±0,21^	3,81±0,17^	3,74±0,18^	3,92±0,20^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	7,9±0,47	6,97±0,34*	6,02±0,31*	5,19±0,24^	4,21±0,21^	4,08±0,19^	3,81±0,18^
ХС ЛНП ммоль/л	вся группа, n=114	4,74±0,21	3,64±0,14*	2,41±0,13^	1,92±0,08^	1,72±0,09^	1,67±0,07^	1,71±0,07^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	4,59±0,21	3,59±0,15*	2,19±0,11^	1,78±0,08^	1,70±0,07^	1,64±0,08^	1,69±0,07^
	розувастатин 20 мг/сут., n=7	5,22±0,23	3,38±0,19*	3,02±0,15	2,03±0,09^	1,63±0,07^	1,66±0,07^	1,71±0,07^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	5,54±0,21	5,03±0,28	3,80±0,22^	3,41±0,20^	2,07±0,17^	1,94±0,13^	2,06±0,12^
ХС ЛВП ммоль/л	вся группа, n=114	0,97±0,05	1,05±0,05	1,21±0,05^	1,24±0,05^	1,23±0,06^	1,26±0,05^	1,27±0,06^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	0,94±0,05	1,02±0,05	1,23±0,05^	1,25±0,05^	1,22±0,06^	1,26±0,05^	1,27±0,05^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	1,02±0,06	1,15±0,05	1,09±0,04	1,18±0,05	1,24±0,06	1,21±0,07	1,25±0,08
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	1,21±0,08	1,23±0,06	1,25±0,05	1,27±0,06	1,29±0,06	1,30±0,07	1,28±0,06
ТГ ммоль/л	вся группа, n=114	2,35±0,11	1,81±0,08*	1,52±0,08^	1,49±0,06^	1,60±0,07^	1,63±0,08	1,55±0,07^
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	2,32±0,11	1,76±0,07*	1,43±0,06^	1,46±0,06^	1,61±0,07	1,63±0,08	1,54±0,07^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17	2,43±0,11	2,18±0,09*	1,81±0,07	1,71±0,08^	1,61±0,07^	1,64±0,07^	1,68±0,08^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7	2,53±0,16	1,62±0,09*	1,60±0,17	1,53±0,06	1,60±0,09	1,67±0,09	1,50±0,08
АСТ ед/л	вся группа, n=114	20,3±1,3	23,8±1,4	22,81±0,99	27,81±1,41	26,72±1,43	26,09±1,3	27,7±1,3
	розувастатин 10 мг/сут., n=90			22,1±0,9	27,8±1,4	24,9±1,4	23,6±1,2	25,8±1,2
	розувастатин 20 мг/сут., n=17			25,3±1,3	27,4±1,4	32,7±1,5	33,2±1,6^	35,9±1,6^
	розувастатин 40 мг/сут., n=7			25,9±1,5	28,9±1,6	35,6±1,6^	40,8±1,8^	42,2±2,1^
АЛТ ед./л	вся группа, n=114	23,8±1,2	28,7±1,3	26,9±1,52	34,4±1,67^	36,9±1,71^	38,02±1,82^	36,88±1,83
	розувастатин 10 мг/сут., n=90			26,9±1,5	34,6±1,5^	35,8±1,6^	36,2±1,7^	34,6±1,7^
	розувастатин 20 мг/сут., n=17			28,4±1,7	34,2±1,9^	37,8±1,9^	41,2±2,1^	43,4±3,2^
	розувастатин 20 мг/сут., n=7			24,6±1,3	32,6±2,0^	48,9±2,6^	51,3±2,7^	50,4±2,6^

Примечание: * — p<0,05 — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ — p<0,05 — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

мости достижения целевых значений липидного профиля и АД, обучение по использованию таблиц SCORE.

Перед началом приема аторвастатина, при включении в исследование, к 6, 12 и 18 мес. терапии розувастатином (Розукард) определялись параметры эла-

стичности стенок магистральных артерий неинвазивным методом объемной сфигмографии (“VaSera-1000”, Fukuda Denshi) [8]: CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, характеризующий эластичность стенки артерий в интервале между клапаном аорты и артерией пра-

вой голени, не зависящий от величины АД, AI — индекс аугментации (отношение ударной волны к отраженной волне в период систолы на плечевых артериях), характеризующий растяжимость стенки артерии. В эти же сроки для оценки степени дисфункции сосудистого эндотелия проводилась манжеточная проба [9], позволяющая оценить состояние функциональной активности сосудистого эндотелия по степени эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием ультразвукового сосудистого датчика (7 МГц) на аппарате “Vivid S5” (“General Electric”). Рассчитывался коэффициент эндотелиальной дисфункции $K = ((D_0 - D_2) / D_0) / ((V_0 D_0 - V_2 D_2) / V_0 D_0)$, где $D_0 - D_2$ и $V_0 - V_2$ — изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в процессе реактивной гиперемии [10].

Статистическая обработка результатов проводилась на п/о “Statistica 6.0”, по Стьюденту. Достоверность различий частотных (бинарных) показателей проводилась с учетом arcsin-преобразования частот по Фишеру.

Результаты и обсуждение

Анализ липидного спектра сыворотки крови больных АГ показал (табл. 2), что до начала применения аторвастатина уровень атерогенных липидов существенно превышал как целевые, так и нормальные значения для здоровых лиц, уровень ХС ЛВП в большинстве случаев был ниже 1 ммоль/л. Проведенный в течение 1 года цикл терапии аторвастатином сопровождался снижением концентрации ХС на 25,9%, ХС ЛНП — на 36,1%, ТГ — на 24,1%, но указанные параметры не достигали целевых значений (для пациентов высокого и очень высокого риска целевой уровень ХС составляет, соответственно, менее 4,5 и 4,0 ммоль/л, ЛНП — менее 2,5 и 1,8 ммоль/л¹).

Замена аторвастатина на розувастатин (Розукард) (10 мг/сут.) привела к дальнейшему снижению уровня атерогенных липидов крови. В большинстве случаев (79%) в результате 6 недельного курса лечения розувастатином концентрация ключевых атерогенных липидов приблизилась к целевому уровню, а к 12 неделям терапии достигла целевых значений либо была ниже их (табл. 2, рис. 1, 2): в сравнении с началом применения розувастатина концентрация ХС сократилась на 22,1%, ХС ЛНП на 49,8%, ТГ на 16,2%, уровень ХС ЛВП увеличился на 21,7% и достигли целевых значений.

В 21% случаев в результате 6 нед. терапии розувастатином (10 мг/сут.) показатели липидного фона сыворотки не достигли целевых значений, в связи с чем терапия продолжилась в большей дозе (20 мг/сут.).

¹ Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Москва, 2012.

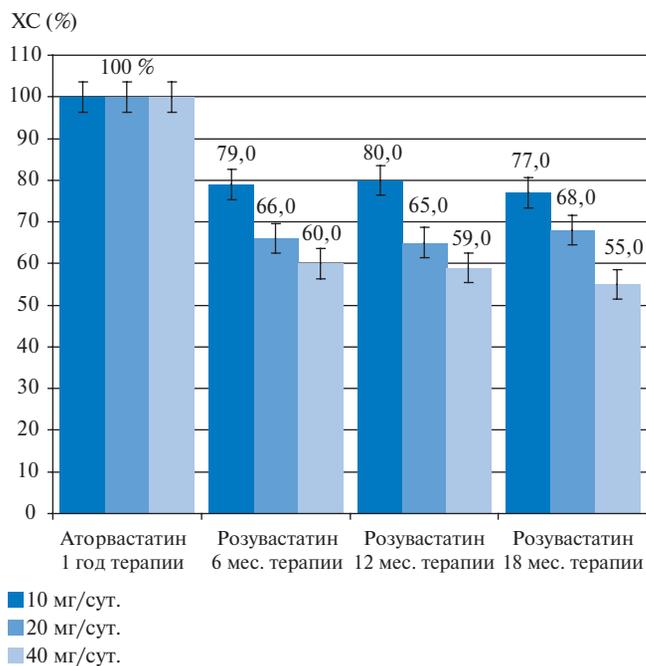


Рис. 1. Динамика содержания ХС в крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

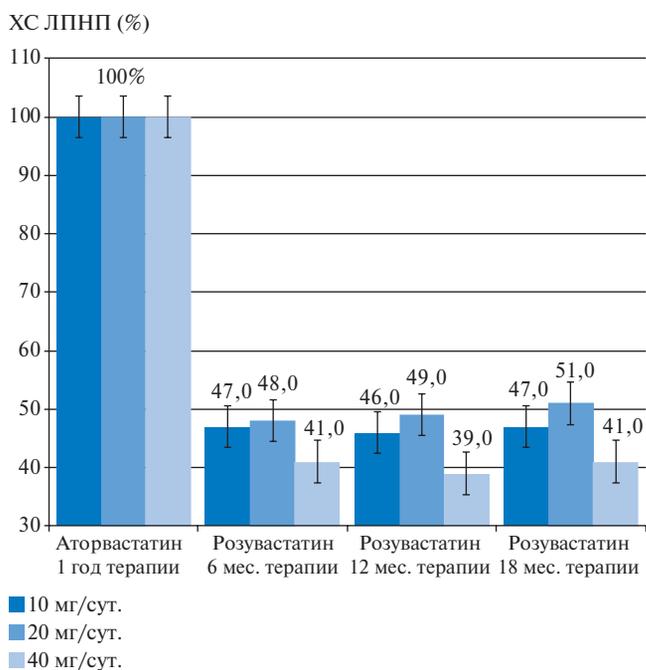


Рис. 2. Динамика содержания ХС ЛНП в крови больных АГ очень высокого и высокого ССР на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах.

В последующие 6 нед. терапии в указанной дозе у 15% больных, включенных в исследование, удалось приблизить исследуемые параметры к целевым значениям и в последующем достичь целевого уровня; содержание ХС к 6 мес. снизилось на 33,2%, ХС ЛНП — на 51,8%, ТГ — на 25,3%, ХС ЛВП возросло на 18,4%.

Таблица 3

Состояние параметров жёсткости сосудистой стенки и значение коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия у больных АГ высокого и очень высокого риска на фоне терапии статинами (M±m)

Показатель	Группы больных	Срок наблюдения				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
R — CAVI	вся группа, n=114	7,46±0,18	7,04±0,18	6,42±0,14**	6,18±0,13**	6,04±0,14**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	7,21±0,15	6,08±0,13*	6,22±0,15*	5,98±0,13**	5,61±0,14**
AI	вся группа, n=114	1,37±0,05	1,19±0,04*	1,03±0,04**	0,99±0,03**	0,97±0,03**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	1,32±0,05	1,18±0,04	1,05±0,03**	1,02±0,03**	1,01±0,03**
КА усл. ед.	вся группа, n=114	0,931±0,027	1,041±0,032*	1,206±0,039**	1,294±0,041**	1,306±0,041**
	розувастатин 10 мг/сут., n=90	0,947±0,029	1,097±0,035*	1,247±0,042**	1,312±0,041**	1,367±0,045**

Примечание: * — p<0,05 — достоверность различия исходных значений и полученных на фоне терапии аторвастатином, ^ — p<0,05 — достоверность различия со значением после применения аторвастатина.

Сокращение: КА — коэффициент адренореактивности (дисфункции).

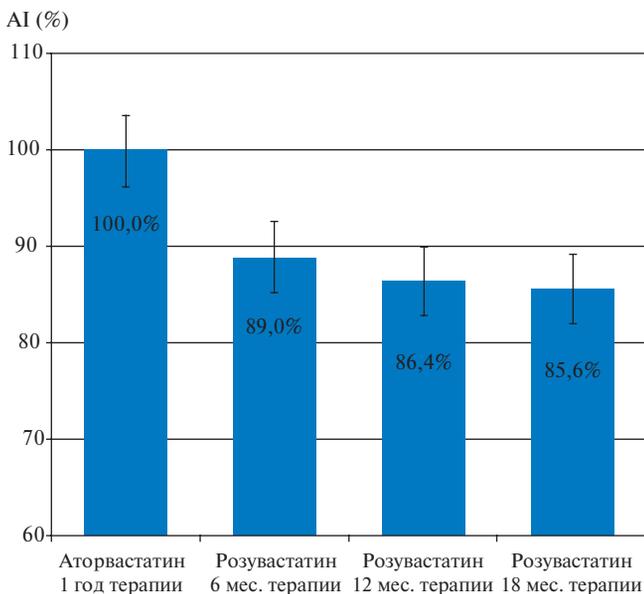


Рис. 3. Изменения величины индекса аугментации (AI) у больных АГ очень высокого и высокого ССР на фоне терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут.

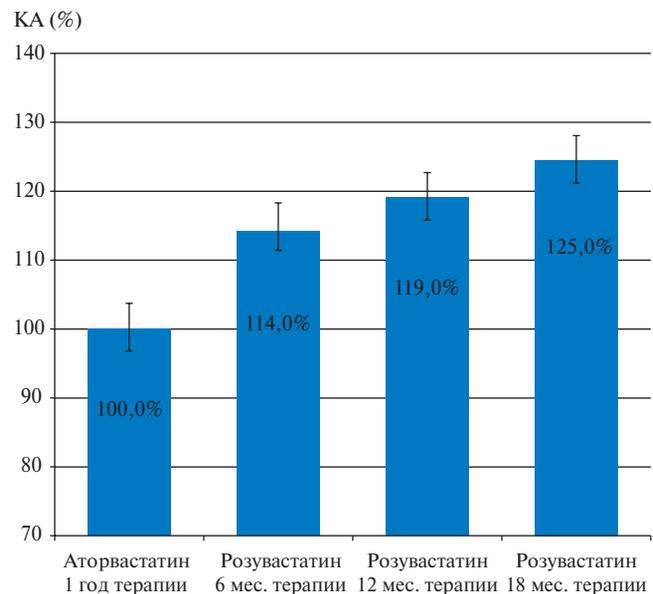


Рис. 4. Динамика величины коэффициента дисфункции сосудистого эндотелия (КА) у больных АГ очень высокого риска на фоне терапии розувастатином 10 мг/сут. (за исходные показатели этих параметров принято значение 100%).

В последующий период терапии значения концентрации липидов удалось сохранить на достигнутом целевом уровне.

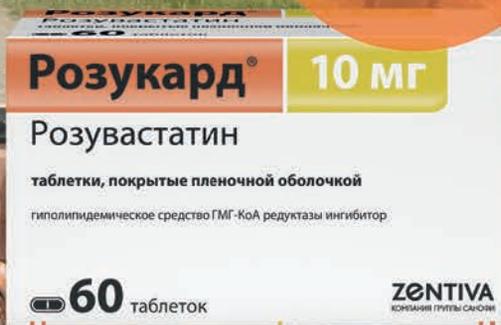
У 6% больных розувастатин в дозе 20 мг/сут. оказался недостаточно эффективным — несмотря на снижение ХС, ХС ЛНП, ТГ за 12 нед терапии, их значения не достигали целевых, поэтому доза была увеличена до 40 мг/сут. К 6 мес. применения розувастатина у этих больных уровень атерогенных липидов достиг целевых значений и сохранялся на этом уровне: к 18 мес. в сравнении с началом терапии уровень ХС снизился на 44,8%, ХС ЛНП — на 58,7%, ТГ — на 9,8%, содержание ХС ЛВП не изменилось.

Терапия розувастатином в различных дозовых режимах не сопровождалась значительным приростом АСТ, АЛТ. Наибольшее увеличение активности ферментов наблюдалось у лиц, принимавших препарат по 40 мг/сут., соответственно, на 76% и 73%, что не превышало допустимое увеличение значений АСТ и АЛТ. Продемонстрированная в нашем исследовании крайне низкая гепатотоксичность Розукарда соответствует результатам оценки токсичности брендовой формы препарата [11]. Активность КФК в период наблюдения не превышала нормальных значений.

В итоге, замена аторвастатина 20 мг/сут. на розувастатин 10 мг/сут. в 79% случаев у больных АГ с высоким и очень высоким ССР привела к дальней-

МОЩНЫЙ ОТВЕТ ХОЛЕСТЕРИНОВЫМ БАРЬЕРАМ^{1,2}

УПАКОВКА
№ 60 УЖЕ
В ПРОДАЖЕ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001704. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. КОД АТХ: С10АА07. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: для таблеток 10 и 20 мг. Повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза, печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина, совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеазы; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. Для таблеток 40 мг (дополнительно). Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты монголоидной расы; семейный анамнез мышечных заболеваний. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: для дозировок 10 и 20 мг: при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. Для дозировки 40 мг: при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске. Рекомендуемая начальная доза – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от содержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС и которые будут находиться под врачебным наблюдением. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (см. полную инструкцию по применению, приведенные частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты); головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. ПЕРЕДОЗИРОВКА: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ингибиторы транспортных белков, циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ, гемфиброзил и другие гиполипидемические средства, фузидовая кислота, азетимид, эритромицин, антагонисты витамина К, антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, пероральные контрацептивы, фибраты (см. полную инструкцию). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ (СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ): следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Хранить в недоступном для детей месте! Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: из аптек. По рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розукард. 2. Jones P, et al. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 152–160.

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.GRSVZ.16.12.1934. Реклама.

шему снижению уровня атерогенных липидов до целевого уровня. В оставшихся случаях целевой уровень ХС и ХС ЛНП был достигнут при увеличении суточной дозы до 20 или 40 мг/сут. Это свидетельствует о большей, в сравнении с аторвастатином, гиполипидемической эффективности розувастатина, что подтверждает фармакодинамическую эквивалентность использованного дженерического препарата оригинальному бренду.

Зафиксировано повышение коэффициента адрено-реактивности (на 24,3%), характеризующего эндотелийзависимую вазодилатацию, а также снижение жесткости сосудистой стенки — R-SAVI снизилось на 12,2%, AI — на 16,1% (табл. 3, рис. 3, 4), что свидетельствует о наличии у розувастатина более выраженных, чем у аторвастатина, плейотропных эндотелийпротективных эффектов. Это соответствует эффектам других статинов в отношении эластичности сосудистой стенки [12] и связано с торможением экспрессии геранилпирофосфата, активирующего киназы Rho-типа, которые изменяют проницаемость клеток интимы [13] и регулируют трансэндотелиальную миграцию моноцитов. Улучшение эндотелийзависимой вазорегулирующей функции эндотелия, вероятно, связано со свойством розувастатина индуцировать транскрипцию генов NO-синтазы в эндотелиоцитах [14].

Полученные результаты согласуются с данными других исследований о позитивном влиянии ориги-

нальной формы розувастатина на уровень атерогенных липидов, С-реактивного белка, (STELLAR, MERCURY), прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистую смертность, (JUPITER), показавших, что невысокие дозы розувастатина превосходят по гиполипидемической и плейотропной эффективности высокие дозы аторвастатина, симвастатина [15].

Улучшение эластических свойств сосудистой стенки и увеличение NO-продуцирующей функции эндотелия говорят о формировании под воздействием розувастатина антиатерогенных изменений в артериальном русле больных АГ, что оказывает позитивное влияние на прогноз и эффективность терапии.

Заключение

Розувастатин (Розукард) при его длительном использовании в составе комплексной терапии у больных АГ с высоким или очень высоким ССР в амбулаторно-поликлинических условиях, наряду с гиполипидемическими эффектами, обладает спектром плейотропных свойств, позволяющих улучшить эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса, снизить параметры жесткости сосудистой стенки, что в итоге тормозит ремоделирование сосудистого русла и повышает эффективность профилактики сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных АГ.

Литература

- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. The combination of coronary heart disease with other non-infectious diseases in the adult population of the township. Association with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(4): 44-5. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4): 44-5).
- Boytsov SA, Balanova JA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 4 (13): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 4 (13): 4-14).
- Diagnosis and treatment of hypertension. National guidelines of the Russian Medical Society for hypertension. *Vestnik kardiologii* 2015; 10 (1): 1-30 Russian (Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015; 10 (1): 1-30).
- Kontsevaya AV, Shalnova SA. Population models predict cardiovascular risk: modeling and analytical review of the appropriateness of the existing models. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14 (6): 54-8. Russian (Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (6): 54-8).
- Susekov AV. Modern approaches in the treatment of dyslipidemia: from scientific discussion to a specific patient. *Medical Board* 2015; 12: 94-103. Russian (Сусеков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. Медицинский совет 2015; 12: 94-103).
- Dronova TA, Yudina NV, Kozitskaya VG, et al. Endothelial dysfunction, lipid peroxidation and levels of C-reactive protein in patients with hypertension. *Kursk scientific-practical herald Man and Health* 2012; 1: 82-8. Russian (Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией. Курский научно-практический вестник "Человек и здоровье". 2012; 1: 82-8).
- Kireeva VV, Koch NV, Lifshitz GI, et al. Endothelial dysfunction as the cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 10 (114): 64-8. Russian (Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал 2014; 10 (114): 64-8).
- Milyagina IV. Assessment of blood pressure and the balance of elastic properties of blood vessels in internal medicine. I. V. Milyagina. *Smolensk* 2008; 142. Russian (Милягина И.В. Оценка баланса артериального давления и эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. И.В. Милягина. Смоленск 2008: 142).
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Ivanova OV, Rogozova AN, Balahonova TV. Determination of the sensitivity of the brachial artery to the shear stress on the endothelium as a method for assessing the state of endothelium-dependent vasodilation by ultrasound high-resolution in patients with hypertension. *Cardiology* 1998; 38 (3): 37-41. Russian (Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 38(3): 37-41).
- Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2011; 10(6): 969-86.
- Drapkina OM, Korneev ON, Zyatenkova EV, et al. Rosuvastatin in patients with hypertension and dislipidemia: Impact on microcirculation and properties of the pulse wave. *Treating physician* 2013; 3: 103-10. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. Лечащий врач 2013; 3: 103-10).
- Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res.* 2000; 261: 44-51.
- Worthylake RA, Lemoine S, Watson JM, et al. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration. *J Cell Biol.* 2001; 154: 147-60.
- Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk >5% or Framingham risk >20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 75-83.