

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, М.В. ГОЛШМИД<sup>1</sup>, к.м.н., И.М. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>, к.м.н.<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

# РОЛЬ МОЩНЫХ СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ

## С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В статье рассматриваются современные подходы к лечению больных с атеросклерозом, приводятся данные об эффективности применения новых классов гиполипидемических препаратов, а также обсуждается роль интенсивных режимов применения статинов на современном этапе гиполипидемической терапии. Приводятся доказательные данные об эффективности применения розувастатина для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови и снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, статины, розувастатин.

S.R. GILYAREVSKIY<sup>1,2</sup>, MD, Prof., M.V. GOLSHMID<sup>1</sup>, PhD in medicine, I.M. KUZMINA<sup>2</sup>, PhD in medicine<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow<sup>2</sup> Sklifosovsky Emergency Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

### ROLE OF POWERFUL STATINS IN MODERN TREATMENT OF PATIENTS WITH A HIGH RISK OF COMPLICATIONS ARISING FROM ATHEROSCLEROSIS

The article discusses modern approaches to the treatment of atherogenic patients, provides data on the effectiveness of new hypolipidemic drugs and discusses the role of intensive statin use regimes at the modern stage of the lipid-lowering therapy. Evidence is provided on the effectiveness of the use of rosuvastatin to reduce blood LDL-cholesterol and to reduce the risk of cardiovascular disease complications caused by atherosclerosis.

**Keywords:** hypolipidemic therapy, cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, statins, rosuvastatin.

### НОВЫЙ ЭТАП В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Клинические рекомендации остаются одним из главных источников информации, который учитывается при решении вопроса о тактике лечения и профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗ). К моменту публикации в 2013 г. последнего варианта американских клинических рекомендаций по лечению и профилактике развития осложнений ССЗ [1] применение только одного класса гиполипидемических средств, т. е. статинов, приводило к доказанному снижению риска развития неблагоприятных исходов. Опубликованные позднее рекомендации по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов [2] включили в перечень препараты для лечения и профилактики ССЗ, которые относятся к другим классам гиполипидемических средств, в частности эзетимиб и ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9). Включение эзетимиба в клинические рекомендации было обусловлено положительными результатами исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [3], которые свидетельствовали о том, что добавление к терапии статином эзетимиба (гиполипидемического пре-

парата, не относящегося к классу статинов, который приводит к снижению абсорбции ХС в желудочно-кишечном тракте) приводит к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ со снижением на 2% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития тяжелых осложнений ИБС или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936 при 95% ДИ от 0,89 до 0,99;  $p = 0,016$ ).

Следует, однако, отметить, что к моменту опубликования европейских рекомендаций еще не были доступны результаты исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [4] по оценке влияния применения эволокумаба на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты этого исследования подтвердили гипотезу о том, что подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводило к снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Такие данные свидетельствуют о том, что у больных

с СС3ОА имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Более того, недавно появились сообщения о завершении двух крупных РКИ, результаты которых расширяют возможности снижения риска развития осложнений, обусловленных атеросклерозом. Речь идет о многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification), которое выполнялось для проверки гипотезы о том, что применение анацетрапиба – ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина по 100 мг/сут у больных с ССЗ, которые принимают статины для снижения концентрации ХС ЛПНП, приведет к снижению риска смерти от осложнений коронарной болезни сердца, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда. В ходе выполнения второго РКИ III фазы CANTOS подавление воспаления, обусловленного атеросклерозом с помощью препарата ACZ885 (канакинумаба), который подавляет IL-1 $\beta$ , ключевой цитокин, обуславливающий продолжение прогрессирования атеросклероза, приводило к снижению основного показателя частоты развития острого ИМ, инсульта и смертности от осложнений ССЗ в сочетании со стандартной терапией у больных, ранее перенесших острый ИМ и имеющих воспаление, обусловленное атеросклерозом.

### РОЛЬ СТАТИНОВ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Однако успехи доказательной медицины, свидетельствующие о новых возможностях лечения больных с атеросклерозом, вновь ставят вопрос о том, насколько на сегодняшний день исчерпаны возможности использования статинов, в первую очередь мощных статинов и интенсивных режимов их применения с целью снижения риска развития осложнений СС3ОА. Для ответа на такие вопросы следует обратиться к результатам исследований, в которых оценивалась эффективность добавления к статинам гиполипидемических средств, относящихся к другим классам. В ходе выполнения исследования IMPROVE-IT доза симвастатина у большинства составляла 40 мг/сут, т. к. в июне 2011 г. Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовала предостережение о небезопасности применения симвастатина по 80 мг/сут. Очевидно, что доза симвастатина 40 мг не может считаться интенсивным режимом терапии, а достигнутая концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в этом исследовании в группе эзетимиба 1,4 ммоль/л совпадает с таковой в группе применения розувастатина 20 мг/сут в ходе выполнения исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [5].

Более того, для включения в исследование FOURIER концентрация ХС ЛПНП должна была достигать 1,8

ммоль/л и более, а концентрация холестерина липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), – 2,6 ммоль/л и более, несмотря на применение оптимизированного режима терапии, который должен был включать преимущественно интенсивный режим приема статина с использованием хотя бы 20 мг аторвастатина или эквивалентной дозы другого статина в сочетании с эзетимибом или при его отсутствии [4]. Очевидно, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут не считается интенсивным режимом терапии статином; к таким режимам относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут [1]. Следует отметить, что около 30% больных, включенных в исследование FOURIER, применяли лишь умеренно интенсивный режим терапии статинами [4]. Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования, нельзя с уверенностью сказать, что у всех участников исследования были исчерпаны возможности терапии статинами.

Результаты исследования с использованием моделирования [6], а также данные, полученные в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs [7], свидетельствуют о том, что характеристики примерно 25% больных с СС3ОА в клинической практике соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, а также о том, что примерно 10–14% больных после интенсификации терапии статинами и/или добавления эзетимиба может быть показано добавление к терапии ингибитора PCSK9. Такие данные основаны на пороговой концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, с которого в ходе выполнения крупных исследований начиналась терапия эволокумабом или алирокумабом. Если считать, что показаниями к началу терапии ингибиторами PCSK9 будет снижение исходной концентрации ХС ЛПНП на 50% и менее после применения интенсивного режима приема статина и эзетимиба, число больных может быть другим.

### ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ КЛАССОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Следует отметить, что ингибиторы PCSK9 существенно более дорогие препараты по сравнению со статинами, которые в настоящее время доступны в форме дженериков (например, такой препарат розувастатина, как Розукард, имеющий привлекательное соотношение цены и качества) и эзетимиба. Подсчитано, что стоимость терапии алирокумабом и эволокумабом достигает 14–14,6 тыс. долл. в год [8]. Считается, что трудно точно определить стоимость терапии в связи с тем, что: 1) имеется неопределенность информации о числе больных, которые не смогут соблюдать предписанный режим терапии и/или переносить интенсивный режим терапии статинами при необходимости в сочетании с эзетимибом; 2) каким образом новые данные, полученные в ходе выполнения крупных РКИ, могут повлиять на рекомендации по более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови; 3) в какой степени переговоры между представителями соответствующих компаний и правительственных учреждений могут повлиять на возможность снижения стоимости инги-

биторов PCSK9. Однако в любом случае стоимость препаратов, относящихся к классу ингибиторов PCSK9, представляется очень важным фактором, влияющим на возможность их более широкого использования для лечения больных с СС3ОА. Результаты расчетов, выполненных на основании данных, полученных в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs, свидетельствуют о том, что только в США при лечении ингибитором PCSK9 154 823 больных, характеристики которых соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, потребуются дополнительные затраты в 2,08 млрд долл. [7]. Если предположить, что все больные будут переносить прием максимальной дозы статина (при необходимости в сочетании с эзетимибом) и степень соблюдения такого режима терапии будет высокой, то стоимость лечения больных с СС3ОА и концентрацией ХС ЛПНП в крови более 1,8 ммоль/л будет меньше и составит около 1 млрд долл.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии добавление к терапии статином ингибитора PCSK9 позволит только в США предотвратить около 300 тыс. таких тяжелых осложнений ССЗ, как смерть от осложненной ССЗ, несмертельные инфаркт миокарда и инсульт, но стоимость одного года жизни с абсолютным качеством (quality-adjusted life-year gained – QALY) будет достигать 500 тыс. долл. при сравнении с сочетанной терапией статином и эзетимибом [9, 10]. При СС3ОА сочетанное применение ингибиторов PCSK9 и статинов позволит предотвратить 4,3 млн тяжелых осложнений ССЗ при стоимости 1 QALY 414 тыс. долл. по сравнению с сочетанным применением статина и эзетимиба. Было подсчитано, что для того, чтобы экономическая эффективность достигла порогового уровня стоимости 1 QALY в 100 тыс. долл., стоимость ингибиторов PCSK9 в год на 1 больного должна быть снижена с текущей цены примерно 14 тыс. долл. до 4,5 тыс. долл. Несмотря на прогнозируемое снижение затрат на лечение ССЗ в США примерно на 29 млрд за счет использования ингибиторов PCSK9, предполагаемые затраты на препараты такого класса могут возрасти до 600 млрд долл. Такие расчеты особенно привлекают внимание с учетом данных о том, что начало применения статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ, в случае переносимости терапии, приведет к уменьшению на 12 млрд затрат на лечение ССЗ [11].

Анализ экономической эффективности применения ингибиторов PCSK9 также был выполнен в Институте клинических и экономических обзоров США (Institute for Clinical and Economic Review – ICER). Полученные результаты оказались сходными и свидетельствовали о том, что экономическая эффективность терапии ингибиторами PCSK9 при лечении больных как с семейной гиперхолестеринемией, так и СС3ОА будет соответствовать стоимости 1 QALY 500 тыс. долл. [12, 13]. Было подсчитано, что для предотвращения одного тяжелого осложнения ССЗ ингибитор PCSK9 необходимо в течение 5 лет применять у 28 больного.

Учитывая высокую стоимость ингибиторов PCSK9, до решения вопроса о назначении препаратов, относящихся к такому классу, в большинстве случаев в первую очередь

следует попытаться оптимизировать образ жизни больного, а также назначить статин в максимально переносимой дозе и при необходимости добавить к терапии эзетимиб, повторно оценить уровень липидов в крови через 3 мес.

В таких условиях вновь становится актуальным выбор статина, который бы обеспечивал наиболее интенсивный режим терапии при удовлетворительной его переносимости. Напомним, что в настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут. Эффективность таких препаратов была хорошо изучена в ходе выполнения нескольких крупных РКИ. Однако очевидно, что на сегодняшний день основную роль при выборе конкретного статина играет его мощность, т. е. способность снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови. Остановимся подробнее на результатах РКИ, в ходе которых было выполнено прямое сравнение разных статинов, применявшихся в разных дозах.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА В ОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на эти вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [14, 15]. В исследование были включены 2 268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с приемом симвастатина по 10–80 мг/сут ( $p < 0,001$  для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ( $p < 0,001$ ). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

# УВЕРЕННЫЙ ПУТЬ К ЦЕЛЕВОМУ ПРОФИЛЮ ЛИПИДОВ<sup>1-3</sup>

**Розукард® 20 мг**

**Розувастатин**

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

гиполипидемическое средство ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

**90** таблеток

**ZENTIVA**  
СНОВАЯ ГРУППА САНОВИ

ЛП-001704

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

Регистрационный номер: ЛП-001704, дата последнего изменения инструкции – 10.07.2017. 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. **Побочное действие** (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протеинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20, 40 мг. **С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ОФИЦИАЛЬНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА<sup>3</sup>. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.**

1. Под «Уверенным путем» имеется в виду достижение целевого уровня холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [Jones P. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152–160]. 2. Под целевым профилем липидов подразумеваются рекомендованные значения уровней липидов в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий [Catapano A. et al. 2016ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058]. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Розукард®, ЛП-001704, 10.07.2017.

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.17.06.0804a(1). Реклама

**SANOFI** 

Кроме того, нельзя не вспомнить и результаты прямого сравнения эффективности применения розувастатина по 20 или 40 мг и аторвастатина по 80 мг/сут по влиянию на уровень липидов в крови у больных с острым коронарным синдромом. Данные, полученные в ходе выполнения РКИ LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin) [16], свидетельствовали о том, что применение розувастатина по 40 мг/сут у больных с острым коронарным синдромом приводит к более эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП через 12 нед. терапии ( $p = 0,02$ ), а также к улучшению ряда других показателей уровня липидов в крови по сравнению с приемом аторвастатина по 80 мг/сут. Причем снижение концентрации ХС ЛПНП при приеме розувастатина по 20 мг/сут было сходным с таковым при применении аторвастатина по 80 мг/сут через 12 нед. лечения.

## НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПЕРЕОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРИЕМОМ СТАТИНОВ

Следует отметить, что развитие побочных эффектов не должно быть ограничением для более широкого использования статинов с целью как первичной, так и вторичной профилактики осложнений. Подсчитано, что применение статинов у 10 тыс. человек в течение 5 лет приведет к развитию 1, 5, 75 и 7 случаев рабдомиолиза, миопатии, сахарного диабета и геморрагического инсульта соответственно, но при этом позволит предотвратить 1 тыс. и 500 случаев развития тяжелых осложнений ССЗ при использовании статинов с целью вторичной и первичной профилактики соответственно [17]. По-видимому, широко распространяемая информация о побочных эффектах статинов влияет на частоту сообщений о развитии нежелательных явлений, которые связывают с применением препаратов, относящихся к этому классу. Так, результаты анализа данных о

длительном наблюдении об участниках исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) после завершения приема статина в ходе РКИ свидетельствовали об увеличении частоты сообщений о побочных эффектах статина в ходе наблюдения без использования слепого метода по сравнению с лечением с использованием двойного слепого метода в РКИ. Так, в ходе выполнения РКИ не было статистически значимых различий между группой приема статина и группой плацебо по частоте сообщений о болях в мышцах (отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,88 до 1,21), в то время как в период приема статина без использования слепого метода у больных, принимавших статины, по сравнению с больными, которые никогда его не принимали, отмечалось статистически значимое увеличение частоты жалоб на боли в мышцах (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,10 до 1,79).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной и вторичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и в связи с более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина. Очевидно, что наличие доступных по цене дженериков розувастатина (в частности, широко используемого в нашей стране препарата Розукард), которые соответствуют по показателям биоэквивалентности оригинальным препаратам, расширяет возможности гиполипидемической терапии у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ с целью как первичной, так и вторичной профилактики. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 pt B): 2889-2934.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
- Cannon CP, Khan I, Klimchak AC et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease [published online August 2, 2017]. *JAMA Cardiol*, doi:10.1001/jamacardio.2017.2289.
- Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V et al. Estimation of eligibility for PCSK9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial: insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation*, 2017, 135: 2572-2574.
- Smith SC Jr. Defining Potential Use of Nonstatin Therapies to Lower Blood Cholesterol Levels. *JAMA Cardiol*, 2017 Aug 2. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2290. [Epub ahead of print].
- Kazi DS, Moran AE, Coxson PG et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*, 2016, 316: 743-753.
- Kazi DS, Moran AE, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy-reply. *JAMA*, 2016, 316: 2152.
- Svatikova A, Kopecky SL. Cholesterol Management in the Era of PCSK9 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19: 83.
- Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures and task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2304-2322.
- Tice JA, Kazi DS, Pearson SD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels: effectiveness and value. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 107-108.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA 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: 689-698.
- Pitt B, Loscalzo J, Monyak 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: 1239-1246.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561.