

Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина

Д.М.Аронов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. На примере обзора исследования JUPITER обсуждается возможность применения статинов у практически здоровых людей с некоторыми факторами риска. Приведены положительные результаты применения розувастатина у лиц с пониженным или нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности. Поскольку наблюдаемые больные имели лишь один фактор риска – высокий уровень С-реактивного белка, обсуждается роль воспаления в атерогенезе и значение многочисленных плеiotропных эффектов статинов, в частности розувастатина. Показана зависимость плеiotропных эффектов статинов от дозы и длительности приема.

Ключевые слова: статины, розувастатин, первичная профилактика, плеiotропные эффекты.

Lessons of primary prevention using rosuvastatin as an example

D.M.Aronov

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development
of the Russian Federation

Summary. Whether statins can be used in apparently healthy individuals with some risk factors is discussed by the example of this review. The latter gives the positive results of using rosuvastatin in subjects with lower or normal low-density lipoprotein cholesterol levels. Because the patients observed have only one risk factor – high C-reactive protein values, the author discusses the role of inflammation in atherogenesis and the significance of multiple pleiotropic effects of statins, rosuvastatin in particular. The pleiotropic effects of statins are shown to be related to their dose and intake duration.

Key words: statins, rosuvastatin, primary prevention, pleiotropic effects.

Сведения об авторе:

Аронов Давид Меирович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, руководитель лаб. ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ.

В 2010 г. Всемирная Федерация Сердца создала высокоавторитетную комиссию из 8 экспертов международного уровня для определения 10 наиболее важных достижений медицины и здравоохранения за последние 10 лет.

Среди выдающихся достижений эксперты назвали лечение статинами. Президент Всемирной Федерации Сердца д-р S.Smith Jr отметил, что «нет сомнения в том, что применение статинов для снижения уровня холестерина у больных с высоким риском оказало огромное влияние на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, внося основной вклад в достижение цели современного здравоохранения – снижение риска сердечно-сосудистых событий».

Ключевые слова в высказывании ученого – «статины», «снижение ХС», «вклад в здравоохранение», «снижение риска сердечно-сосудистых событий».

И действительно, трудно подсчитать, сколько миллионов людей спасены от преждевременной смерти, беспомощной инвалидности, неминуемых госпитализаций для лечения стенокардии, сердечной недостаточности, операций на сосудах сердца.

Началась история статинов в 1976 г., когда молодой японский исследователь Акиро Эндо, работавший с грибами, обнаружил, что один из грибковых метаболитов ингибирует ключевой фермент в синтезе холестерина – гамма-метилглутарил КоА редуктазу. Он произвел несколько сотен миллиграммов вещества для исследования, назвав его компактином.

Крупные фармакологические компании Японии, к которым он обратился за помощью, не захотели рисковать, создавая антихолестериновый препарат. При этом они сослались на то, что атеросклеротические заболевания в Японии редки, а уровень холестерина в крови у населения самый низкий в мире. Молодой ученый был вынужден обратиться к американцам, предварительно успев опубликовать в японском журнале тезисы своего выступления. Не сумев договориться с американской компанией, он упустил момент запатентовать свое изобретение, и американская компания MSD опередила его. Однако опубликованные тезисы выступления А.Эндо в Японии позволили ему стать первооткрывателем знаменитейшей группы лекарственных средств, названных статинами.

Когда отмечалось 30-летие создания первого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, названного компактином, лауреаты Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза M.Brawn и J.Goldstein (2004 г.), отметив выдающийся вклад А.Эндо в медицину, назвали его «открывателем пенициллина для холестерина» (discoverer of «the Penicillin for cholesterol»). Имелось в виду, что внедрение в клиническую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечебных возможностях, как и внедрение пеницилина, предотвратив смерть миллионов больных. Возможно, такое сравнение статинов с пеницилином (и в широком

Первичные конечные точки исследования JUPITER (n – число участников исследования)					
Показатель	Плацебо (n=8901)	Розувастатин (n=8901)	Уровень опасности 95%	Снижение риска	p
Первичная конечная точка (СС смерть, ОИМ, инсульт, ОКС, реваскуляризация)	251 (1,36)	142 (0,77)	0,56	0,46–0,69	<0,001*
Нефатальный инфаркт миокарда	62 (0,33)	22 (0,12)	0,35	0,22–0,58	<0,001*
Любой инфаркт миокарда	68 (0,37)	31 (0,17)	0,46	0,30–0,70	0,0002
Нефатальный инсульт	58 (0,31)	30 (0,16)	0,52	0,33–0,80	0,003
Любой инсульт	64 (0,34)	33 (0,18)	0,52	0,34–0,79	0,002
Реваскуляризация артерий	131 (0,71)	71 (0,38)	0,54	0,41–0,72	<0,0001
ОКС	27 (0,14)	16 (0,09)	0,59	0,32–1,10	0,09
СС смерть, инсульт, ОИМ	157 (0,85)	83 (0,45)	0,53	0,40–0,69	<0,001*
Реваскуляризация или ОКС	143 (0,77)	76 (0,41)	0,53	0,40–0,70	<0,001*

Примечание. * – СС смерть – сердечно-сосудистая смерть; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

плане с антибиотиками вообще) несколько несоразмерно. Однако революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX в. благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под их влиянием стала уязвимой самая распространенная и крайне опасная болезнь человечества – атеросклероз. Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что выдающиеся ученые считали атеросклеротические заболевания (такие как инфаркт сердца, головного мозга) неизбежными, являющимися следствием старения. Из этого вытекало, что лечение и предупреждение атеросклероза бесперспективны.

Сегодня накоплены огромные данные, свидетельствующие о возможности управлять атеросклерозом человека с помощью статинов. Сначала была доказана возможность эффективного использования статинов во вторичной профилактике атеросклероза венечных артерий в знаменитом исследовании 4S [1] с симвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). За ним последовало множество других со всеми другими статинами и особенно широко с аторвастатином. В этих исследованиях в общей сложности приняли участие сотни тысяч больных с различными формами атеросклероза жизненно важных артерий. Установлено, что статины при длительном (3–5 лет) систематическом приеме с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий снизили риски общей смертности на 30% в исследовании 4S, на 43% – в исследовании GREACE [2], коронарную смертность – на 42% в исследовании 4S, на 24% – в исследовании LIPID [3], все крупные коронарные инциденты (включая смерть, госпитализации при ОКС, реваскуляризации) – на 34% в исследовании 4S, на 24% в исследовании HEART PROTECTION study [4]. Риск фатального ИМ в исследовании GREACE [2] снизился на 57%. Риск фатального и нефатального ИМ снизился на 29% в исследовании LIPID [3]; на 25% – в исследовании CARE [5]. Риск развития инсультов был сокращен от 18% в исследовании LIPID [3] до 47% в исследовании GREACE [2].

При таком обилии исследований по вторичной профилактике относительно мало исследований по применению статинов для первичной профилактики, к которым относятся:

- Woscops [6] с правастатином (5 лет). Было установлено снижение риска общей смертности на 22%, коронарной смерти – на 33%, всех коронарных инцидентов – на 35%;
- AFCAPS/TexCAPS [7] с ловастатином. Крупные коро-

нарные инциденты в этом исследовании снизились на 37%, фатальный и нефатальный ИМ – на 40%, потребность в реваскуляризации – на 33%.

- ASCOT-LLA [8] – исследование по первичной профилактике ИБС у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Больные основной группы получали 10 мг аторвастатина. Вместо запланированных 5 лет наблюдения исследование было прекращено через 3,3 года ввиду явного успеха в основной группе. За это время удалось получить впечатляющие доказательства эффективности аторвастатина. Число сердечно-сосудистых событий в основной группе сократилось на 29%.

Как видно, все приведенные результаты крупных исследований со статинами по первичной профилактике оказались достаточно эффективными.

Последним крупным исследованием по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью статинов стало исследование JUPITER с розувастатином [9]. Полагаем, что есть основания познакомиться с ним более детально. У исследования JUPITER есть некоторая особенность, отличающая его от приведенных выше. Она заключается в том, что у наблюдавшихся людей не было основной причины для вмешательства.

Основной целью исследования стало изучение способности розувастатина предотвращать сердечно-сосудистые происшествия у практически здоровых лиц среднего возраста с низким или нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (<3,0 ммоль/л), но с высокими уровнями С-реактивного белка (СРБ) (≥2 мг/л). Предполагалось длительное наблюдение (5 лет) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Больные должны были принимать либо 20 мг розувастатина, либо плацебо. Систолическое артериальное давление (САД) больных обеих групп было одинаковым и равнялось 134 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 80 мм рт. ст. Биохимические параметры крови обеих групп больных достоверно не отличались и находились в пределах нормы или ниже. Курили 15,7 и 16,0% пациентов, ИБС в семейном анамнезе отмечена в 11,2 и 11,8% случаев, метаболический синдром выявлен у 41,0 и 41,8% больных, аспирин принимали 16,6 и 16,0% больных соответственно в группе плацебо и розувастатина.

В основную группу были включены 8857 пациентов, в контрольную – 8864. Иначе говоря, различий между сравниваемыми группами больных не отмечалось. Первичные конечные точки представлены в

таблице.

На рис. 1 представлены кривые смертности (общей смертности). Как видно, расхождение кривых начинается через 1 год и достигает к концу наблюдения 20% в пользу больных, получавших розувастатин.

Комбинированная конечная точка представлена на рис. 2. Видно, что сумма случаев СС смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, ОКС, реваскуляризации артерий снизилась за период наблюдения на 44%, т.е. почти вдвое!

Весьма важная информация содержится на рис. 3, где представлены различия между большими разными клиническими подгрупп. Речь идет о поле, возрасте, наличии АГ, наличии метаболического синдрома, семейной предрасположенности к ИБС, высокому и низкому риску по системе фремингемской шкалы. Из левой части рисунка видно, что у сопоставляемых подгрупп больных результаты лечения были одинаковы (все значения $p > 0,05$). Это означает, что розувастатин одинаково помогает больным всех представленных подгрупп. Что же касается значений снижения риска СС событий во всех подгруппах, то они лежат в полосе между 0,6–0,4 ед. При переводе на проценты это означает, что относительный риск сердечно-сосудистых событий был снижен на 40–60%. Эти цифры впечатляют и свидетельствуют об очень высокой эффективности розувастатина в предупреждении атеросклеротических осложнений при первичной профилактике. Напомним, что в исследование включали практически здоровых людей с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем СРБ (4,2 мг/л в группе розувастатина, 4,3 мг/л в контрольной).

Рассмотрим, как изменились основные биохимические параметры больных в процессе наблюдения. В конце исследования разница между группами розувастатина и плацебо по уровню ХС ЛПНП составила (-50%), по уровню триглицеридов (-17%), по уровню холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 4%, а по уровню СРБ (-37%).

За счет чего же был достигнут столь выраженный клинический эффект?

Напомним, что уровни ХС

ЛПНП у больных были < 3 ммоль/л, уровни ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,2$ ммоль/л. Эти показатели практически соответствовали целевым уровням. Иначе говоря, объектом для воздействия розувастатина они являлись в незначительной степени. Уровни АД, гликемии также были в пределах целевых значений. Единственный важный показатель, выходящий за рамки целевого уровня, был уровень СРБ, снизившийся под влиянием розувастатина на 37%.

СРБ является признанным маркером выраженности асептического воспаления. Современная теория атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенке артерий. На начальных этапах атерогенеза противовоспалительные цитокины, образующиеся в результате

дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В процессе превращения начальных отложений липидов в пенистую клетку происходит превращение моноцитов в макрофаги, а также происходит окислительная модификация липидов, сопровождаемая миграцией клеток воспаления в интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Наибольшего прогрессирования воспаление достигает уже на стадии сформировавшейся атеромы при переходе ее в нестабильную бляшку. Температура в такой бляшке превышает температуру здоровой ткани артерии на 0,5–0,7°C.

Воспалительная теория атерогенеза придает большое значение не только самому воспалению, но и



Статин последнего поколения стал доступней!

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок – 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

Верни чистоту сосудам!

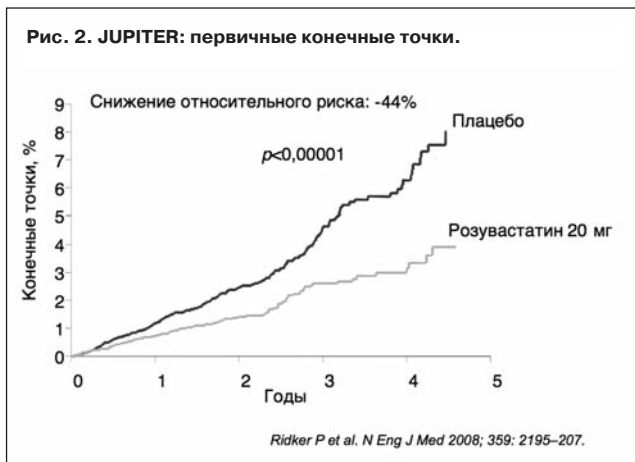
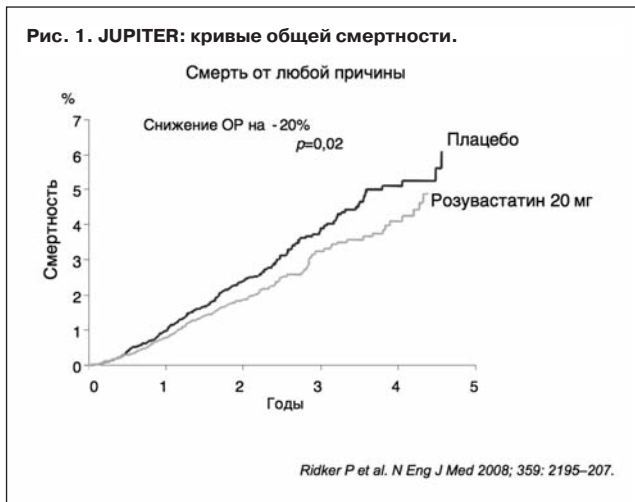


ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
119049, Москва, 4-й Добрынский переулок, 8.
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; www.g-richter.ru



ЛСР-000278/10-250110



иммунному ответу на него со стороны структур и систем, участвующих в развитии атеросклероза и ИБС.

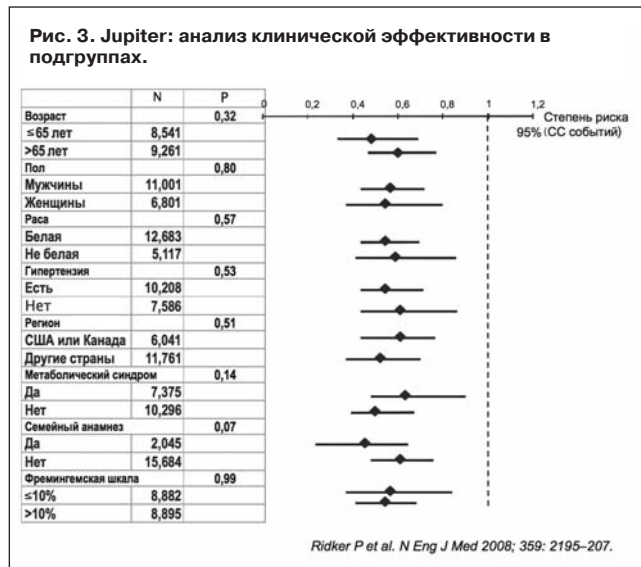
Значительное снижение уровня СРБ у больных основной группы в данном исследовании играло главную роль в предотвращении сердечно-сосудистых событий, возможно, вследствие подавления процесса атерогенеза.

Почему гиполипидемический препарат розувастатин мог сыграть такую важную роль? Ответ на этот вопрос был получен в 80-е годы прошлого столетия.

Дело в том, что у всех статинов выявлены благоприятные терапевтические эффекты, не связанные с их гиполипидемическим действием. Эти эффекты являются неожиданными, дополнительными. Это богатый дар природы нашим больным и врачам. Благодаря этим эффектам спектр терапевтических возможностей статинов (т.е. гиполипидемических средств) увеличивается многократно. Подробный обзор плеiotропных эффектах статинов можно найти в статье Д.М.Аронова (2008 г.) [10].

Каковы сроки наступления плеiotропных эффектов? Значение этого вопроса состоит в том, что достижение с помощью статинов тех или иных клинических результатов может быть ранним или поздним, а это имеет практическое значение.

Например, для ангиографически диагностируемого торможения коронарного атеросклероза и его частичного регресса требуется 2–3 года непрерывного лечения статинами. Этот эффект самый главный для статинов и зависит от основного их свойства – достижения и длительного поддержания гиполипиде-



мии [11].

Для стабилизации нестабильных бляшек требуется не менее 4–6 мес лечения. Этот феномен главным образом зависит от суммы плеiotропных эффектов, объединяющих частные эффекты: восстановление (улучшение) функции эндотелия, противовоспалительную активность, предотвращение выработки металлопротеаз, разрушающих соединительнотканную основу покрывки атероматозной бляшки, антиоксидантное действие и, видимо, другие эффекты.

Один из главных эффектов статинов – улучшение нарушенной функции эндотелия, приводящее к сосудорасширяющему эффекту и предотвращению патологического вазоспазма под влиянием введения ацетилхолина, развивается уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [12]. Антиишемический эффект статинов в группе больных ИБС со стабильной стенокардией отчетливо обнаруживается по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы и нагрузочной пробы уже через 2 мес от начала лечения [13]. При назначении больным всего лишь 5 мг симвастатина через 4 нед концентрация оксида азота (NO) – основного сосудорасширяющего вещества – возросла на 35%, а через 12 нед – на 69% ($p<0,02$) [14]. Эффект целиком обусловлен плеiotропными свойствами статинов, хотя на более позднем этапе (к 3-му месяцу лечения) он усиливается и под влиянием развившихся к этому времени липидных изменений в крови.

Следует отметить, что при патологии сердца, не связанной с атеросклерозом (сердечная недостаточность при идиопатической кардиомиопатии), улучшение состояния кровотока плечевой артерии при введении в нее ацетилхолина, увеличение кровотока, снижение концентрации вазоконстрикторного фактора эндотелина-1, а также предсердного натрийуретического пептида произошло через 6 нед лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сут [15].

Установлено, что кроме увеличения концентрации NO, под влиянием статинов происходит (через 2 нед от начала лечения) улучшение биоусвояемости продуцируемых эндотелием NO [16].

Важно отметить, что для поддержания достигнутого улучшения функции эндотелия требуется продолжение приема статинов. Через 36 ч после прекращения приема аторвастатина его вазодилатирующий

эффект исчезал [17].

Другой важный общеклинический эффект статинов, противовоспалительный, также развивается быстро – через 2 нед [18].

Этот срок достижения плеiotропного эффекта статинов нельзя считать абсолютно объективным, поскольку авторы не выполняли последовательного серийного анализа исследуемых показателей с 1-го дня, а следовали срокам, принятым протоколом исследования (обычно через 2, 4, 6, 12, 24 нед и т.д.)

Если бы исследование изучаемых параметров производилось более часто и с первых дней, то можно было бы выявить и более ранние сроки наступления эффектов. Так, A.Link и соавт. [19] изучали динамику ряда показателей воспаления у больных с ОКС через 1, 3 и 42 дня с момента поступления больных в стационар. Оказалось, что уже через 72 ч розувастатин достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: тканевого α -фактора некроза, интерферона- γ и стимулировал продукцию важного иммуномодулятора – Т-лимфоцитов.

Существует ли дозозависимость в развитии плеiotропных эффектов статинов? Да, существует. Это определенно установлено в отношении вазодилатирующего потенциала эндотелия [20, 21], подавления асептического воспаления интимы, способности подавления нестабильности атероматозной бляшки.

Заслуживает более подробного упоминания исследование бостонских авторов [22], изучавших клиническое значение повышенного уровня СРБ, определяемого высокочувствительным методом, у 3813 больных с разными формами ОКС. Выживаемость больных, получавших более высокие дозы симвастина и включенных в группу лечения симвастином раньше, была выше, а степень снижения концентрации СРБ у них была значительно больше, чем у больных, получавших меньшую дозу статина и приступивших к лечению в поздние сроки.

Примерно к таким же выводам пришли Г.П.Арутюнов и соавт. [18] при лечении 211 больных с ОКС. При максимальной дозе препарата достоверное снижение уровня СРБ наступало уже к 14-му дню лечения, чего не было отмечено при приеме минимальной дозы.

Еще более впечатляют результаты 4-летнего лечения и наблюдения за 889 пациентами с ИМ, с начала поступления в стационар рандомизированно получавшими симвастин или плацебо [23]. Смертность больных в группе статинов была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты применения статина у больных острым ИМ (ОИМ), отнесенных к пятой, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у больных, получавших симвастин, она была в 4 раза ниже (4,6%).

У женщин в пре- и постменопаузе малая доза аторвастатина (10 мг/сут) снижала уровень СРБ на 47 и 58% через 3 и 6 мес лечения соответственно. Одновременно уменьшалось отношение тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 на 31 и 40% соответственно. Снижение этого показателя имеет отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и также было дозозависимым [24].

Оксидативный стресс и статины

Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Основным источником СРК является активизация оксидазы никотина-миддинуклиофосфата (НАДФ).

Увеличение количества СРК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии наиболее важными последствиями усиления образования СРК, ведущими к так называемому оксидативному стрессу, является избыточное образование окисленных ЛПНП, подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом стимулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием свободных радикалов активизируются ЛПНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходят активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов и их превращение в макрофаги; нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца. СРК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода (O_2^-). Таким образом создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих сердечно-сосудистой системе [25]. Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения α -токоферола, β -каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. было показано, что симвастин, добавленный к предварительно активированным моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симвастатину мевалоната, т.е. восстановлении синтеза ХС через образование мевалонной кислоты (как это происходит в естественных условиях) восстанавливалась способность активированных макрофагов к окислению ЛПНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности статинов [26]. Об этом же свидетельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС. Половина из них получала флувастатин. Концентрация O_2^- в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно меньше, чем у кроликов контрольной группы [27]. В другом исследовании флувастатин предотвратил атероматоз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса [28].

При разовом приеме 40 мг розувастатина за 24 ч до процедуры внутрикоронарного баллонирования предотвращалось ишемическое повреждение миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное более низкое значение креатинфосфокиназы (КФК) и тропонина I у больных, получавших розувастатин [29].

У больных с АГ и дислипидемией розувастатин достоверно снижал концентрацию интерлейкина 6, тканевого фактора некроза опухоли, глутатион-ре-

дуктазы, глутатион-пероксидазы и супероксид-дисмутаза (все значения $p < 0,05$). Иначе говоря, он одновременно подавлял и воспаление и оксидативный стресс. Поскольку при этом наблюдался выраженный гиполипидемический эффект (снижение ХС ЛПНП на 63%), авторы допускают возможность комбинированного воздействия гиполипидемического и плейотропного эффектов розувастатина [30]. У больных с ХСН розувастатин оказал комплексное положительное воздействие одновременно на циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (+224%, $p < 0,04$), плотность мышечных капилляров (на 14%, $p < 0,001$). Это сопровождалось возросшим хоумингом (homing) CD34(+) стволовых клеток. Наблюдалось также усиление кровотока плеча на 163% при манжеточной пробе и увеличение СРБ левого желудочка на 27% ($p < 0,001$).

Таким образом, впервые с помощью розувастатина получены данные, свидетельствующие об одновременном разнонаправленном благоприятном влиянии препарата на предшественников эндотелиальных клеток, на возможность хоуминга стволовых клеток, улучшение эндотелиальной и усиление насосной функций сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой СРВ (ФВ < 30%) [31]. Розувастатин оказывает благоприятное влияние на кожный кровоток при 18-недельном лечении больных СД типа 2 с нейропатическими расстройствами. Под влиянием лечения произошло снижение баллов нейропатии с $8,34 \pm 1,26$ до $6,00 \pm 0,9$ балла. Кроме того, у больных было выявлено усиление кожного кровотока, возросшего с $6,81 \pm 0,42$ до $9,92 \pm 0,78$ мл/мин ($p < 0,001$). Эти данные позволяют допустить, что розувастатин оказывает нейропротективное действие у больных сахарным диабетом типа 2 через механизм улучшения микроциркуляции [32]. Более того, получены сведения о том, что розувастатин сокращает сроки амнезии и дезориентации при травматическом поражении мозга (снижение риска амнезии по сравнению с контрольной группой на 46%, $p < 0,04$) [33].

В заключение следует напомнить о других преимуществах розувастатина.

Это единственный препарат, который уменьшил объем бляшек коронарной артерии и увеличил диаметр пораженной артерии у 64–78% пациентов при применении разных методических подходов при повторном интракоронарном УЗИ сердца [34].

И еще. Недавно в России зарегистрирован генерический розувастатин – Мертенил известной компании Гедеон Рихтер. Появление генерика, надеемся, увеличит число пациентов, принимающих статины.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (4): 220–8.
3. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H et al. on behalf of the LIPID Trial Research Group. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of the LIPID Atherosclerosis substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784–90.
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Sim-

vastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 7–22.

5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators: inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839–44.
6. Shephard J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.
7. Downs GR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of Air Force Texas coronary Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
8. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al for the ASCOT Investigations. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
10. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94.
11. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000; с. 411.
12. Boven van A, Jukema JW, Zwinderman AN et al. on behalf of the REGRESS Study Group. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition of the Conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 1503–5.
13. Wassmann S, Faul A, Hemmen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 31: 98–103.
14. Nakashima Y, Toyokawa T, Tanaka S et al. «Simvastatin increases plasma NO₂- and NO₃-levels in patients with hypercholesterolemia». *Atherosclerosis* 1996; 127: 43–7.
15. Strey CH, Voung JM et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart* 2006; 92 (11): 1603–9.
16. Jobn S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1351–8135.
17. Taneva E, Borucki K, Wiens L. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97 (7): 1002–6.
18. Арутюнов Г.П., Карцева Т.П., Воеводина Н.Ю. и др. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН), пилотное рандомизированное исследование. *Тер. арх.* 2005; 9: 53–60.
19. Link A, Ayadhi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945–55.
20. Fichtischerer S, Schmidt-Lucke C et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD clinical evidence for «pleiotropic» functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27 (10): 1182–90.
21. Eto M, Rathgeb L, Cosentino F et al. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 45 (5): 663–7.
22. Morrow DA, de Lemos JA et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114: 4: 281–8.
23. Mublestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 94 (9): 1107–12.
24. Usbiroyama T, Nosaka S, Ueki M. Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflammatory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic hypertriglyceridemic women. *Int J Cardiol* 2006; 113 (1): 66–75.
25. Galle J, Hansen-Hagge T et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 7: 219–26.
26. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165 (3): 335–8.
27. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent antiatherosclerosis effect other than serum lipid

lowering effects – the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001; 155 (2): 347–57.

28. Rikitake Y, Kawasbima S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 87–96.

29. Cay S, Cagirci G, Sen N et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (1): 41–7.

30. Gomez-Garcia A, Martinez Torres G, Ortega-Pierres LE et al. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (12): 1242–9.

31. Erbs S, Beck EB, Linke A et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2011; 146 (1): 56–63. Epub 2010 Mar 16.

32. Parson HK, Bundy MA, Dublin CB et al. Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 19–26.

33. Tapia-Perez JH, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG et al. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758). *J Neurotrauma* 2008; 25 (8): 1011–7.

34. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–65. Epub 2006 Mar 13.