

Сусеков А. В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА

Назначение высоких доз аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут входит в стандартный алгоритм лечения больных очень высокого и высокого СС риска. Это позволяет снизить уровень атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) примерно на 50% и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проспективных исследований с аторвастатином и розувастатином демонстрируют значительное (на 45–55%) снижение уровня ХС ЛНП и триглицеридов (на 11–50%). Статья посвящена анализу доказательной базы данных по аторвастатину и розувастатину в проспективных исследованиях, обзору ретроспективной базы данных исследования VOYAGER, в том числе подгрупп пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, лиц с гипертриглицеридемией, оценке вариабельности гиполипидемического ответа и анализу снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при лечении этими статинами. Розувастатин в высшей суточной дозе 40 мг/сут имеет преимущества перед аторвастатином 80 мг/сут по степени снижения уровня ХС ЛНП. Оба статина обладают большой вариабельностью по степени снижения уровня триглицеридов и оказывают минимальное влияние на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. По результатам завершенных исследований розувастатин 40 мг/сут также имеет преимущества перед высокими дозами аторвастатина по переносимости и безопасности.

Ключевые слова	Аторвастатин; розувастатин; клинические исследования; сравнительная эффективность; холестерин липопротеидов низкой плотности; триглицериды; холестерин липопротеидов высокой плотности
Для цитирования	Susekov A.V. Lipid-lowering Efficacy and Safety of High Doses of Atorvastatin and Rosuvastatin. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):59–67. [Russian: Сусеков А.В. Гиполипидемическая эффективность и профиль безопасности высоких доз аторвастатина и розувастатина. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):59–67].
Автор для переписки	Сусеков Андрей Владимирович. E-mail: asus99@mail.ru

Гиперхолестеринемия положительно коррелирует с повышением риска развития атеросклероза и его осложнений [1–4]. Рандомизированные клинические исследования с использованием комбинированной терапии статинами с эзетимибом и ингибиторами проконвертазы PCSK9 позволили добиться дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений на 6–15% [5–8], что нашло отражение в международных рекомендациях [2–4]. Интенсивная терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) является основой в лечении пациентов из группы очень высокого риска развития ССЗ (степень доказательности IA) и по сравнению с лечением обычными дозами этих препаратов позволяет дополнительно снижать этот риск примерно на 16% [9]. К сожалению, несмотря на большую доказательную базу и более чем 30-летний опыт отечественных исследований со статинами, назначение высоких доз статинов в нашей стране не превышает 2–4% и, соответственно, достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХС ЛНП) по-прежнему не превышает 10–11% [10–13]. Неэффективная терапия не только является основной проблемой, определяющей остаточный риск развития ССЗ, но и служит барьером для развития комбинированной гиполипидемической терапии в Российской Федерации. В этом обзоре литературы будет представлена основная доказательная база для высших суточных доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (40 мг/сут).

Гиполипидемическая эффективность аторвастатина 80 мг/сут

Из всего класса статинов оригинальный аторвастатин 80 мг/сут – самый изученный препарат [13–21]. В рандомизированных клинических исследованиях высшую суточную дозу аторвастатина принимали более 15 тыс. пациентов, длительность терапии варьировала от 8 нед (CURVES) [13] до 6 лет (SPARCLE) [17]. Объективно оценить эффект терапии аторвастатином 80 мг в отношении уровня липидов в ряде случаев крайне сложно либо из-за отсутствия корректных исходных показателей (TNT, IDEAL) [20, 21], ли-

Таблица 1. Эффективность аторвастатина 80 мг/сут в снижении уровня ХС ЛНП от исходного в рандомизированных контролируемых исследованиях

Исследование, число больных в группе А*80	Продолжительность	Среднее изменение уровня, %		
		ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
AVERT (n=164) [15]	18 мес	–46 (p<0,05)	–11 (p<0,05)	+8 (н.д.)
MIRACL (n=1538) [16]	16 нед	–41 (p<0,01)	–27,5 (p<0,01)	–0,6 (н.д.)
SPARCL (n=2 365) [17]	6 лет	–53 (p<0,001)	–23 (p<0,001)	+4 (p=0,006)
PROVE-IT (n=2 003) [18]	24 мес	–42 (p<0,001)	Нет данных	+6,5 (p<0,001)
REVERSAL (n=253) [19]	18 мес	–46 (p<0,001)	–20 (p<0,001)	+2,9 (p=0,06)

н.д. – недостаточно. А* – аторвастатин.

бо из-за небольшого числа пациентов, участвовавших в исследовании с применением этой дозы (CURVES, n=10) [13], либо из-за особенности исследуемой популяции (ASAP, больные с семейной гиперхолестеринемией) [14]. В табл. 1 представлены данные по среднему снижению уровня ХС ЛНП в рандомизированных исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут, в которых было возможно провести сравнительный анализ снижения липидов.

Степень снижения уровня ХС ЛНП в указанных исследованиях варьировала в довольно узком диапазоне от 42% в исследовании PROVE-IT TIMI 22 [18] до 53% в исследовании SPARCL [16]. Часто средняя степень снижения уровня ХС ЛНП в этих проектах была менее 50%. Что касается других параметров липидного обмена, лечение высокой дозой аторвастатина способствует снижению уровня триглицеридов (ТГ) на 11–27%, а влияние такой терапии на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) или недостаточно, или минимально (+6%). Максимальное снижение уровня ТГ в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут достигало 27% (MIRACL) [16], минимальное – 11% в AVERT [15], максимальное повышение уровня ХС ЛВП составило 6,5% (PROVE-IT) [18].

Сравнительные исследования высших суточных доз розувастатина и аторвастатина в рамках программы ГАЛАКТИКА

Розувастатин применяется в клинической практике в суточных дозах 5–40 мг/сут. Ряд исследований проекта ГАЛАКТИКА был посвящен сравнению гиполипидемической эффективности розувастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (аторва-, симва-, права- и ловастатином) [22]. В исследовании STELLAR [23] проводилась оценка влияния возрастающих доз розувастатина, аторвастатина, симва- и правастатина на липидный состав крови у больных с гиперлипидемией. У 157 пациентов с гиперлипидемией в исследовании STELLAR на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут достигнуто среднее

снижение уровня ХС ЛНП на 55%, у больных на фоне приема 80 мг аторвастатина – 51,1% [23]. Целевые уровни ХС ЛНП по рекомендациям NCEP АТР III (<2,6; <3,4 и 4,1 ммоль/л для пациентов с разной степенью риска развития ССЗ) достигли 82–89% в группе розувастатина 10–40 мг, 69–85% в группе аторвастатина 10–80 мг. В максимальной дозе розувастатин имел преимущества перед аторвастатином в снижении уровня ХС ЛНП (55% против 51% соответственно) и в повышении уровня ХС ЛВП (10% против 2% соответственно), но статистически значимых различий между этими двумя препаратами в снижении уровня ТГ (26% против 28% соответственно) не получено. В исследовании URANUS изучалась эффективность розувастатина и аторвастатина у больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [24]. Максимальное снижение уровня ХС ЛНП (метод наименьших квадратов) в группе розувастатина составило 52,3%, в группе титрования дозы аторвастатина – 45,5%, с разницей 6,7% (p<0,0001) [24]. Схожие результаты в пользу розувастатина получены и по снижению уровня общего холестерина с разницей 4% (p<0,0001) [25]. В исследовании METEOR розувастатин в дозе 40 мг/сут использовался в качестве монотерапии по сравнению с плацебо, относительное снижение уровня ХС ЛНП составило 49%.

Гиполипидемическая эффективность высших суточных доз розувастатина и аторвастатина по данным программы VOYAGER

В прошлом десятилетии опубликовано много новых данных по эффективности, переносимости и безопасности терапии статинами, например, серия мета-анализов исследования VOYAGER [26–35]. Вся популяция исследования VOYAGER составила 32 258 пациентов, из них подгруппа пациентов с очень высоким риском развития ССЗ – 67% [26]. Из них 8 859 – пациенты с СД 2-го типа, у 6 061 (18%) исследуемого была атерогенная дислипидемия и у 15 498 (27,5%) – документированный атероскле-

Таблица 2. Изменение липидов с повышением доз розувастатина и аторвастатина (адаптировано с изменениями по [26])

Препарат, дозы	Метод наименьших квадратов, % изменения от исходных значений		
	ХС ЛНП	ХС неЛВП	ТГ
Розувастатин			
5 мг (n=670)	-38,8	-35,4	-15,2
10 мг (n=11 690)	-44,1	-40,2	-18,7
20 мг (n=3 554)	-49,5	-45,1	-20,1
40 мг (n=2 983)	-54,7	-49,9	-21,9
Аторвастатин			
10 мг (n=7 837)	-35,5	-32,8	-16,4
20 мг (n=3 908)	-41,4	-38,2	-18,9
40 мг (n=1 324)	-46,2	-42,6	-20,7
80 мг (n=2 072)	-50,2	-46,6	-25,0

роз различных сосудистых бассейнов. Средние исходные уровни липидов в популяции пациентов исследования VOYAGER были следующими: уровень ХС ЛНП 4,4 ммоль/л (достаточно высокий), ХС ЛВП – 1,25 ммоль/л (достаточно высокий); медиана уровня ТГ – 1,82 ммоль/л (норма) [26]. Практически все публикации исследования VOYAGER были посвящены анализу сравнительной эффективности трех статинов – симвастатина, аторвастатина и розувастатина [26–35]. В одной из первых публикаций изучалось влияние возрастающих доз этих препаратов на уровни липидов [26] (табл. 2). Удвоение доз статинов приводило к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 4–7%. При многовариантном анализе исходные уровни липидов ($p<0,0001$) и удвоение дозы статина ($p<0,0001$) были сильными предикторами достижения целевых уровней ХС ЛНП наряду с такими клиническими переменными, как женский пол ($p<0,0001$) и диагноз СД 2-го типа ($p<0,0001$) [26]. Диапазон снижения уровня ХС ЛНП (метод наименьших квадратов) для розувастатина в дозе 5–40 мг/сут составил 38–54%, для аторвастатина – 35–50%. В табл. 2 представлены данные по влиянию этих статинов на уровни триглицеридов, максимальное снижение этого показателя было достигнуто при приеме высшей суточной дозы аторвастатина 80 мг.

СД 2-го типа – независимый фактор риска развития атеросклероза и фактор, определяющий переход в статус очень высокого риска развития ССЗ [2–4]. Согласно международным рекомендациям, больным с СД 2-го типа требуется назначение максимально переносимых доз статинов со снижением уровня ХС ЛНП не менее чем на 50% [2, 3]. В публикации исследования VOYAGER 2012 г. изучалось влияние различных статинов на уровни липидов у 8 859 пациентов с СД 2-го типа [28]. На фоне высоких доз статинов

снижение уровня ХС ЛНП было более значительным: 55,5% на фоне розувастатина в дозе 40 мг/сут и 50,4% на фоне приема аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Ранее было показано, что влияние статинов на уровни ТГ зависит от их исходных значений (чем выше их уровень, тем больше снижение), и снижение концентрации в крови этого липопротеида на фоне приема статинов не носит дозозависимый характер, если уровень ТГ в норме [36].

В исследовании VOYAGER в подгруппе больных СД при приеме розувастатина в суточных дозах 5, 10, 20 и 40 мг/сут снижение уровня ТГ было весьма умеренным: 14, 19, 21 и 22% соответственно. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут, это снижение составило 16, 19, 20 и 26% соответственно. Аналогично у больных без СД 2-го типа также не найдено дозозависимого снижения уровня ТГ – от 16 до 21% на фоне терапии розувастатином 5–40 мг/сут и 17–24% при лечении аторвастатином 10–80 мг/сут [28]. Представляет интерес анализ эффективности статинов в проекте VOYAGER в подгруппе больных с гипертриглицеридемией ($n=15\,800$; ТГ $>2,0$ ммоль/л) [33]. По исходным характеристикам, средний возраст этих больных составил 59,8 года, 68% мужчин, у 32% пациентов был СД 2-го типа. Средние уровни липидов и липопротеидов у этих больных были следующие: ТГ – 2,8 ммоль/л; ХС ЛНП – 4,4 ммоль/л; ХС ЛВП – 1,1 ммоль/л. В этой подгруппе среднее снижение уровня ХС ЛНП при приеме розувастатина, аторвастатина и симвастатина варьировало от 27 до 55,5% [29]. Снижение уровня ТГ было меньше, чем степень снижения ХС ЛНП, и этот эффект носил дозозависимый характер. Это согласуется с результатами ранее опубликованного анализа Е. Stein и соавт. [36]. Снижение уровня ТГ на терапии этими статинами было практически одинаковым: 24–30% (розувастатин 5–40 мг) и 24–31% (аторвастатин 10–80 мг/сут). В подгруппе пациентов с повышенным ТГ было найдено большее снижение уровня ТГ, чем в общей популяции VOYAGER (табл. 2). Важно отметить, что в этом и более ранних анализах популяции VOYAGER [26] не найдено статистической связи между степенью снижения уровня ХС ЛНП и уровнем снижения ТГ. Это значит, что постановка вопроса «какой статин лучше для снижения уровня ТГ» не совсем научно обоснована. Все зависит от особенностей конкретного пациента: исходных уровней ТГ и ХС ЛВП, наличия вторичных причин повышения уровней ТГ, функции щитовидной железы. В рандомизированном исследовании STELLAR максимальное снижение уровня ТГ у больных, получающих розувастатин в до-

зе 40 мг/сут, было 51%, у получающих аторвастатин 80 мг/сут – 48% [23].

В другом анализе популяции VOYAGER (2016) с помощью метода логистической регрессии изучались предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов, получавших розувастатин, аторвастатин и симвастатин в разных дозах [31]. В анализах VOYAGER (2010–2018) использовались прежние целевые уровни ХС ЛНП для пациентов из группы высокого (<2,6 ммоль/л) и очень высокого (<1,8 ммоль/л) риска развития ССЗ. По основным выводам этой работы, исходные уровни липидов и выбор наиболее сильного статина были достоверными предикторами достижения целевого уровня ХС ЛНП [31]. В группе лечения розувастатином 10–40 мг/сут 54–86% больных достигли целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. Достижение целевого уровня <2,6 ммоль/л было зарегистрировано у 43–80% больных, получающих аторвастатин 10–80 мг/сут, и 7–41% больных из группы аторвастатина достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Другой вывод этого подгруппового анализа – целевые уровни ХС ЛНП <2,6 ммоль/л на фоне стартовых доз розувастатина и аторвастатина (10 мг) достигались чаще у больных, получавших более сильный статин – розувастатин. Эти различия (в пользу розувастатина) сохранялись при сравнении эффективности 10 мг розувастатина и удвоения дозы аторвастатина (10 → 20 мг/сут) [31].

В 2013 г. вышли Рекомендации АСС/АНА, в которых были выделены 4 приоритетных группы, для которых потенциально было бы оправдано лечение статинами в умеренных и высоких дозах, а именно:

- 1) больные с атеросклеротическими ССЗ;
- 2) лица с очень высоким уровнем ХС ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л);
- 3) пациенты с СД 2-го типа;
- 4) пациенты с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ ($\geq 7,5\%$) [37].

С учетом этой классификации данные пациентов из исследования VOYAGER были проанализированы для оценки степени снижения уровня ХС ЛНП на разных дозах симвастатина, аторвастатина и розувастатина [33]. В результате процент снижения уровня ХС ЛНП, рассчитанный по методу наименьших квадратов, был больше у пациентов из группы терапии розувастатином 20 и 40 мг/сут по сравнению с группами пациентов, получавших аторвастатин 40 и 80 мг/сут ($p < 0,05$). Например, в группе атеросклеротических ССЗ доля пациентов с $\geq 50\%$ снижения уровня ХС ЛНП у пациентов, получающих розувастатин 20 и 40 мг/сут (57 и 71% соответственно), была больше, чем при лечении эквивалентными дозами аторва-

статина [33]. Аналогично максимальный процент пациентов с более чем 50% снижением уровня ХС ЛНП был отмечен в группах, принимающих розувастатин 40 мг/сут (80, 79 и 76% для групп с выраженной гиперхолестеринемией, сахарным диабетом и в первичной профилактике соответственно).

В следующем метаанализе результатов исследования VOYAGER (2017) изучалась возможная связь степени снижения уровня ХС ЛНП с такими показателями, как пол и возраст [34]. Индивидуальные параметры пациентов были выбраны из базы данных исследования VOYAGER в группах терапии разными дозами розувастатина (10–40 мг), аторвастатина (10–80 мг/сут) и симвастатина (10–80 мг/сут) для мужчин моложе 70 лет ($n=14\,562$), старше 70 лет ($n=3\,335$) и женщин моложе 70 лет ($n=10\,225$) и старше 70 лет ($n=3\,437$). Средние исходные уровни ХС ЛНП у мужчин и женщин моложе 70 лет были довольно высокими – 4,27 и 4,5 ммоль/л, соответственно. В группе пожилых пациентов исходные уровни ХС ЛНП были несколько ниже (у мужчин 4,16 ммоль/л и у женщин 4,47 ммоль/л) [34]. Степень снижения ХС ЛНП у женщин была на 2,1% ниже, чем у мужчин, и на 2,7% ниже у пациентов старше 70 лет. Это преимущество сохранялось по всему диапазону доз и для всех статинов. Указанные закономерности были одинаковыми для мужчин и женщин (что касается лучшего эффекта у пожилых) и для каждого пола (эффект лучше у женщин) [34]. Наоборот, у мужчин повышение уровня ХС ЛНП было на 0,5% больше, чем у женщин ($p=0,001$). Аналогично у лиц старше 70 лет, получавших терапию статинами, процент повышения уровня ХС ЛНП был больше (+0,8%; $p=0,001$). Важный дополнительный вывод этого анализа – это то, что вариабельность в снижении уровня ХС ЛНП при приеме статинов не зависела от пола и возраста.

С учетом, что доказательная база для аторвастатина и розувастатина формировалась последовательно (1995–2005 гг. для аторвастатина и 2003–2011 гг. для розувастатина), прямых сравнительных исследований для этих статинов (head-to-head) по «твердым» конечным точкам не проводилось. В связи с этим сравнительная оценка эффективности лечения аторва- и розувастатином по влиянию на сердечно-сосудистую и общую смертность может быть проведена только по математическим моделям. Такое моделирование было проведено у 6735 больных из группы высокого риска развития ССЗ в первичной профилактике, которые принимали статины в рамках исследования VOYAGER [35]. По его результатам, для розувастатина и аторвастатина в высоких дозах абсолютное снижение уровня ХС ЛНП превысило 2 ммоль/л

(≥ 77 мг/дл). Самое значительное снижение риска было отмечено по такому показателю, как частота развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В частности, снижение риска при приеме розувастатина 40 мг/сут составило 45%, для аторвастатина 40 мг/сут – 40%. По такому показателю, как снижение риска смерти от ССЗ, оно составило 42% для розувастатина 40 мг/сут и 36% для аторвастатина 40 мг/сут. Меньшие дозы сильных статинов в соответствии с результатами этого анализа были менее эффективными. В частности, у пациентов, получавших розувастатин 20 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут, подсчитанное относительное снижение риска развития ССЗ было практически таким же, как у больных, принимавших максимальную суточную дозу аторвастатина 80 мг. В то же время снижение риска развития ССЗ при лечении розувастатином 20 мг/сут у пациентов из базы данных VOYAGER было таким же, как и при приеме аторвастатина 80 мг/сут [35]. Более того, липидные эффекты высоких доз сильных статинов – розувастатина и аторвастатина – весьма схожи. Большинство пациентов, включенных в исследование VOYAGER, относилось к категории первичной профилактики (без анамнеза инфарктов миокарда, инсультов и острых коронарных синдромов – ОКС), а у этих больных частота развития ССО ниже, чем в популяции больных с очень высоким риском развития ССО (10-летний риск развития ССО $> 8\%$) [4].

Доказательная база аторвастатина и розувастатина по «твердым» конечным точкам

В начале 2000-х годов оригинальный аторвастатин активно изучался в рандомизированных исследованиях с суррогатными и «твердыми» (клинические исходы) конечными точками [14–21]. Снижение относительного риска развития ССО в исследовании MIRACL (больные с ОКС) составило 16% ($p=0,048$); в PROVE-IT TIMI-22 (больные с ОКС) – 16% ($p=0,005$); в исследовании TNT (хроническая ишемическая болезнь сердца) – 22% ($p<0,001$) [16, 18, 20]. Доказательная база для всех статинов складывалась в различные исторические периоды и закончилась для симвастатина в 2001 г. (HPS) [38], для аторвастатина – в 2006 г. (SPARCL) [17], для розувастатина – в 2008 г. (JUPITER) [39], для питавастатина – в 2018 г. (REAL-CAD) [40]. Положительные результаты исследований аторвастатина с «твердыми» конечными точками послужили основанием для пересмотра международных рекомендаций, в частности, появилась публикация S. Grundy и соавт. [41], в которой впервые целевые уровни ХС ЛНП для больных очень высокого

СС риска были снижены до 1,8 ммоль/л. На самом деле это лишний раз доказывает концепцию «чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше». Это как раз и зафиксировано в последних Европейских рекомендациях (EAS 2019), в которых целевые уровни для пациентов очень высокого СС риска снижены ($\leq 1,4$ ммоль/л) [3]. Независимо, каким способом это снижение достигается, что показано в исследованиях менделеевской рандомизации и исследованиями комбинированной терапии [6–8]. Что касается монотерапии статинами, то максимальной ингибирующей активностью в отношении фермента ГМГ-Ко-А редуктазы обладает розувастатин. «Золотым стандартом», определяющим эффективность статинов в снижении уровней ХС ЛНП, является индекс IC_{50} (концентрация статинов, необходимая для ингибирования 50% активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре [42]). Для розувастатина IC_{50} – 3,5 нмоль/л, питавастатина – 6,8 нмоль/л; аторвастатина – 8,2; [42]. Согласно дизайну, в исследовании JUPITER (оригинальный розувастатин 20 мг/сут по сравнению с плацебо) были включены пациенты без ССЗ в анамнезе, в возрасте старше 50 лет с уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка – вч-СРБ (≥ 2 мг/л), у которых не было показаний к назначению статинов [39]. В частности, у 8 901 больного в группе розувастатина среднее артериальное давление было 134/80 мм рт. ст., уровень общего ХС – 4,8 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,84 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,26 ммоль/л, глюкозы – 5,3 ммоль/л, но уровень вч-СРБ был повышен до 4,2 мг/дл [39]. Это исследование продолжалось с 2003 по 2008 г. Исследование было закончено досрочно ввиду явного преимущества в группе больных, получавших розувастатин. По первичной конечной точке расхождение кривых Каплана–Мейера началось уже в первый год, и относительное снижение риска развития ССЗ составило 44% с высокой достоверностью (относительный риск – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,69; $p<0,0001$) [39]. Именно такое снижение риска было рассчитано с использованием математической модели по базе данных VOYAGER [35].

Оригинальный розувастатин с 2010 г. (после публикации результатов исследования JUPITER) активно использовался при лечении больных из группы очень высокого риска развития ССЗ. В частности, в одной из первых публикаций по базе данных VOYAGER 2010 г. [26] суммарное число пациентов, получавших суточные дозы 20 и 40 мг розувастатина, было больше, чем число таких же больных, получающих аторвастатин 40 и 80 мг/сут (6 537 и 3 306 соответственно). Более того, анализ структуры назначе-

ний этих двух статинов в группах очень высокого риска развития ССЗ в исследовании VOYAGER (2015) показывает, что высокая доза розувастатина назначалась 1 824 пациентам против 749 больных, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут [33].

Профиль безопасности лечения аторвастатином и розувастатином

В целом все статины относятся к классу препаратов, которые хорошо изучены и характеризуются благоприятным профилем безопасности при длительном применении. Потребовалось более 30 лет для того, чтобы выяснить, что монотерапия статинами очень редко вызывает статин-индуцированный СД 2-го типа [43].

В проспективных исследованиях с терапией высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут MIRACL, SPARCL, PROVE-IT, IDEAL частота увеличения отношения аспартатаминотрансфераза (АсАТ)/аланинаминотрансфераза (АлАТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы была, как правило, больше, чем в контрольной группе, и составила 2,5; 2,2; 3,3 и 0,97% соответственно [16–18, 21]. В этих проектах на фоне применения высокой дозы аторвастатина чаще встречалась миалгия – 6% в исследовании SPARCL и 2,2% в исследовании IDEAL. Два (0,1%) случая рабдомиолиза в группе активной терапии было зарегистрировано исследователями в программе SPARCL, в других исследованиях этого серьезного осложнения отмечено не было.

В исследовании METEOR у 700 пациентов, получавших розувастатин 40 мг/сут, переносимость лечения была хорошей. Повышение активности АлАТ отмечено у 10 (1,4%) пациентов, АсАТ – у 7 (1,0%), жалобы на скованность мышц – у 98 (1,1%), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) – у 18 (2,6%) больных из группы активной терапии розувастатином [25]. В исследовании с «твердыми» конечными точками JUPITER более 8 000 пациентов принимали розувастатин в суточной дозе 20 мг/сут в течение 2,2 года; это лечение переносилось хорошо. В частности, при получении этой дозы розувастатина только 10 (0,1%) из 8 900 пациентов жаловались на миопатию. В ходе указанного исследования у мужчины 90 лет был диагностирован рабдомиолиз, который возник на фоне пневмонии, лихорадки и мышечной травмы. Число больных с повышением активности АлАТ было небольшим и сопоставимым в двух группах (23 – в группе розувастатина и 17 – в группе плацебо) [39].

В исследовании POLARIS сравнивали эффективность и безопасность высоких доз розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг/сут у 871 пациента с гиперхолестеринемией [44]. К 26-й неделе лечения было

отмечено преимущество высокой дозы розувастатина 40 мг/сут в снижении уровня ХС ЛНП по сравнению с аторвастатином (на 55,9 и 52,2% соответственно). Лечение обоими статинами переносилось хорошо, самым частым побочным эффектом в двух сравниваемых группах был назофарингит. Вместе с тем в группе приема аторвастатина 80 мг/сут чаще были такие побочные эффекты, как миалгия (3,6 и 3% соответственно) и повышение активности КФК (0,9% и 0 соответственно), а также повышение скорости клубочковой фильтрации к 26-й неделе по сравнению с исходными (3,2 и 2,5% соответственно) [44].

По мнению автора, отдельный интерес для повседневной практики представляет результат сравнительной оценки безопасности генерического аторвастатина 80 мг/сут и оригинального розувастатина [45]. Был проведен ретроспективный анализ данных Heley Veterans Hospital, Тампа, в штате Флорида, США в период с 2012 г. по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 68 лет, причем большинство больных пожилого возраста принимали высокие дозы розува- и аторвастатина. В частности, 31% пациентов от 80 до 90 лет принимали адекватные дозы этих двух статинов. При этом общее число побочных реакций у пациентов, принимавших генерический аторвастатин, было достоверно больше, чем у принимавших оригинальный розувастатин (4,6% против 2,91% соответственно). Аналогично число больных с повышением уровня ферментов печени было больше у получавших генерик аторвастатина (3,99% против 1,39% соответственно); кроме того, пациентов с мышечными симптомами в группе аторвастатина было больше, чем в группе розувастатина (1,14% против 0,50% соответственно). Вместе с тем отсутствовали статистически значимые различия по числу больных в этих группах со значительным повышением активности КФК [45].

Таким образом, с учетом выраженных различий между молекулами аторвастатина и розувастатина (липофильность, разные цитохромы для катаболизма), а также совокупности данных по безопасности по проспективным и ретроспективным исследованиям, розувастатин в высоких дозах имеет определенные преимущества перед аторвастатином не только по эффективности, но и по переносимости и по профилю безопасности.

Заключение

Аторвастатин и розувастатин – два современных статина IV поколения с максимальной активностью в отношении ГМГ-Ко-А редуктазы, хорошо изучены в клинических исследованиях III фазы. В рандомизи-

рованных исследованиях III фазы диапазон снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут варьировал от 42 до 53%, чаще был менее 50%. В серии сравнительных исследований проекта ГАЛАКТИКА средний процент снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при применении суточной дозы аторвастатина варьировал в узком диапазоне от 45 до 51% (<50%), в то время как при использовании розувастатина 40 мг/сут часто был более 50% (52, 53, 55, 56% и т. д.).

Степень снижения уровня триглицеридов при лечении аторвастатином 80 мг/сут в проспективных исследованиях варьировала от 11 до 27%, при максимальном эффекте 48% в исследовании STELLAR. Аналогично степень снижения уровня этого липида при лечении розувастатином 40 мг/сут также отличалась большой вариабельностью от 20 до 51%.

Таким образом, по совокупности результатов многочисленных проспективных и ретроспективных исследований, розувастатин в высшей суточной дозе

имеет преимущества перед аторвастатином и другими статинами в степени снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.

Монотерапия статинами в максимально переносимых дозировках является основой для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациентов разных категорий с максимальной степенью доказательности IA [2–4]. К сожалению, несмотря на десятилетия клинического использования и стремительного расширения арсенала гиполипидемических средств (эзетимиб, кумабы, инклизигран), в нашей стране по-прежнему статины часто назначаются в начальных дозах на срок 4–6 мес. Давно назрела необходимость повышения средних терапевтических доз статинов в российской повседневной клинической практике. Без такой стратегии добиться прогностически значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений невозможно.

Статья поступила 10.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
8. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143(11):1109–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):438–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.070
10. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
11. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612–6. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):612–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616
12. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Тка-

- чева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253–60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
13. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(5):582–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00965-X
14. Smilde T, van Wissen S, Awollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2001;357(9256):577–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04053-8
15. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(2):70–6. DOI: 10.1056/NEJM199907083410202
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–8. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711
17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549–59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. (PROVE-IT TIMI 22). *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
19. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071
20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425–35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461
21. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437–45. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437
22. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme™. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004;5(5):1187–200. DOI: 10.1517/14656566.5.5.1187
23. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(2):152–60. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7
24. Berne C, Siewert-Delle A, the URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovascular Diabetology*. 2005;4(1):7. DOI: 10.1186/1475-2840-4-7
25. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O’Leary DH et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344–53. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344
26. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(1):69–76. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.651
27. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *Journal of Lipid Research*. 2010;51(6):1546–53. DOI: 10.1194/jlr.P002816
28. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: Results from VOYAGER. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;22(9):697–703. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.003
29. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(9):1444–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011
30. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016;2(4):212–7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw006
31. Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ, Karlson BW. Achievement of LDL-C goals depends on baseline LDL-C and choice and dose of statin: An analysis from the VOYAGER database. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(6):1080–7. DOI: 10.1177/2047487313489875
32. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(7):744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
33. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):450–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029
34. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Barter PJ, Lundman P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017;265:54–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014
35. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ, Palmer MK. Modeling Statin-Induced Reductions of Cardiovascular Events in Primary Prevention: A VOYAGER Meta-Analysis. *Cardiology*. 2018;140(1):30–4. DOI: 10.1159/000488311
36. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of Statins in Hypertriglyceridemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(4):66B–69B. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00041-1
37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events

- in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
40. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615
 41. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. A Summary of Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1329–30. DOI: 10.1161/01.ATV.0000139012.45265.e0
 42. Holdgate GA, Ward WHJ, McTaggart F. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31(3):528–31. DOI: 10.1042/bst0310528
 43. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
 44. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JPD, Schulte K-L, Schleiman M et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e154–64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001
 45. Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(5):405–13. DOI: 10.1177/1060028019888487