

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

# ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 217 – 2011

Випуск 1 з проблеми  
«Терапія»  
Підстава: Рецензія Головного  
спеціаліста МОЗ України

ГОЛОВНИМ ТЕРАПЕВТУ, КАРДІОЛОГУ  
МОЗ АР КРИМ, УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНИХ, СЕВАСТОПОЛЬСЬКОЇ  
ТА КИЇВСЬКОЇ МІСЬКИХ ДЕРЖАВНИХ  
АДМІНІСТРАЦІЙ

**ЗАСТОСУВАННЯ РОЗУВАСТАТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ  
ДЕФОРМАБЕЛЬНІСТЮ ЕРИТРОЦИТІВ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДНУ «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР  
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»  
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ,  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,  
УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.мед.н., проф.  
КОЛОМОЄЦЬ М.Ю.,  
МІХАЛЄВ К.О.,  
к.мед.н. ЧУРСІНА Т.Я.,

м. Київ

### Суть впровадження:

застосування розувастатину у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця зі зниженою деформабельністю еритроцитів дозволяє покращити здатність еритроцитів до деформації та мікроциркуляцію.

Пропонується для впровадження в практику лікувально-профілактичних установ (відділень терапевтичного і кардіологічного профілів) препарат розувастатин у схемі комплексного лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ішемічну хворобу серця (ІХС) зі зниженою деформабельністю еритроцитів.

Розувастатин – селективний конкурентний інгібітор 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А-редуктази – ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилкоензим А в мевалонат, попередник холестеролу. Фармакологічний вплив розувастатину на ліпідний спектр характеризується зниженням рівнів загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), аполіпопротеїну В, холестеролу не ЛПНГ і триацилгліцеролів, а також підвищенням холестеролу ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ).

Ефективність розувастатину доведена у багатьох клінічних дослідженнях, зокрема ECLIPSE, RADAR, STELLAR, MERCURY I/II (більш виражене зниження холестеролу ЛПНГ порівняно з іншими статинами), METEOR (уповільнення прогресування атеросклерозу), ANDROMEDA, CORALL, URANUS (використання у хворих на цукровий діабет 2 типу).

У ряді досліджень було також продемонстровано більш виражене підвищення рівня холестеролу ЛПВГ на тлі лікування розувастатином. Так, у дослідженні ECLIPSE за участю 1036 пацієнтів з гіперхолестеролемією, ІХС або 10-річним серцево-судинним ризиком >20%, або клінічними даними за атеросклероз, розувастатин у добових дозах 10-40 мг більш ефективно підвищував рівні холестеролу ЛПВГ порівняно з аторвастатином (діапазон добових доз 10-80 мг) через 6, 12, 18 та 24 тижні.

Дослідження MERCURY I у подібного контингенту (3140 пацієнтів, зокрема, за участю хворих на цукровий діабет 2 типу) показало більш виражене підвищення рівня холестеролу ЛПВГ як при лікуванні власне розувастатином, так і при переході з аторвастатину на розувастатин, порівняно з групою аторвастатину.

У дослідженні STELLAR із залученням 2240 пацієнтів з гіперліпідемією (або змішаною дисліпідемією) розувастатин підвищував рівень холестеролу ЛПВГ у всіх добових дозах (10, 20 та 40 мг). Через 6 тижнів його застосування спостерігалось статистично значуще підвищення ЛПВГ порівняно з іншими статинами: +7,7% у дозі 10 мг ( $p < 0,002$  проти правастатину у дозі 10 мг), +9,5% у дозі 20 мг ( $p < 0,002$  проти аторвастатину у дозах 20, 40, та 80 мг, симвастатину у дозі 40 мг та правастатину у дозах 20 і 40 мг). Більш виражене підвищення холестеролу ЛПВГ відбувалося на тлі лікування розувастатином у дозі 40 мг порівняно з аторвастатином (40, 80 мг), симвастатином (40 мг) та правастатином (40 мг).

Post-hoc аналіз цього дослідження серед групи пацієнтів 65 років або старше ( $n=653$ ) показав переваги розувастатину у добових дозах 20 і 40 мг щодо підвищення ЛПВГ порівняно з аторвастатином (40 і 80 мг).

У клінічній практиці показання до призначення статинів визначаються не тільки ліпідним спектром крові, а й наявністю значущих проявів атеросклерозу та/або факторів ризику ІХС.

Розувастатин володіє низкою неліпідних ефектів (плейотропність): протизапальна дія, покращання функції ендотелію, протіоксидантні та імуномодулювальні властивості.

У теперішній час проводяться дослідження, що спрямовані на вивчення інших неліпідних властивостей статинів, зокрема, щодо можливості фармакологічної корекції функціонального стану формених елементів крові, у першу чергу еритроцитів.

Еритроцити мають важливе значення в розладах реологічних параметрів крові та мікроциркуляції, що спостерігаються при порушеннях регіонарного (зокрема коронарного, мозкового, ниркового, печінкового, м'язового) та системного кровообігу. Втрата еритроцитами здатності до деформації призводить до зниження перфузії капілярів, руйнування в них ригідних клітин з вивільненням аденозиндифосфату і факторів гемокоагуляції. Зниження деформабельності еритроцитів підвищує чутливість мікроциркуляції до впливу порушень гемодинаміки, посилює розлади кровообігу та тканинної гіпоксії. Розвиток синдрому підвищення в'язкості крові при змінах параметрів функціонального стану еритроцитів призводить до уповільнення кровотоку, підвищення периферичного опору і збільшення навантаження на міокард.

Згідно з даними останніх клінічних та експериментальних досліджень, порушення деформабельності еритроцитів розглядається як один з патофізіологічних факторів артеріальної гіпертензії та позиціонується як маркер мікроангіопатії у хворих на цукровий діабет.

Значення еритроцитів в регуляції процесу кровообігу різноманітне: участь у внутрішньосудинному тромбоутворенні, вазомоторних реакціях, атерогенезі, ремодельованні судин. Згідно з даними досліджень останніх років, еритроцити беруть участь не тільки в забезпеченні оксигенації тканин, а й регуляції структурно-функціонального стану міокарда, судин, транспортування біологічно активних агентів (у т. ч. гормонів), взаємодії з маркерами запалення тощо.

Здатність еритроцитів до деформації більшою мірою залежить від структурно-функціонального стану його мембрани, ліпідний компонент якої характеризується наявністю вільного холестеролу у кількості, що у 1,5-2,0 рази перевищує таку в мембранах інших клітин. Еритроцитарна мембрана вважається одним з позабляшкових джерел вільного холестеролу, що було підтверджено гістопатологічними дослідженнями різних судинних басейнів. При цьому еритроцит у цілому розглядається як чинник прогресування та дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

Перевантаженню еритроцитарної мембрани холестеролом сприяють дисліпідемії з підвищенням вмісту холестеролу ЛПНГ, що викликає не тільки порушення деформабельності, а й утворення так званих мембранних мікродомів. Ці ділянки, збагачені вільним холестеролом, беруть участь в ініціації специфічної форми апоптозу еритроцитів – «ериптозу». Зниження міцності еритроцитів є однією з ланок включення цієї клітини в ланцюг активізації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів.

Зниженню деформабельності еритроцита сприяють оксидативний стрес, дезорганізація білків цитоскелету, збільшення мембранної мікров'язкості, утворення кінцевих продуктів глікозилювання, перевантаження кальцієм, підвищення активності трансглутамінази, зниження активності еритроцитарної NO-синтази. Було показано, що інкубація еритроцитів з розувастатином упродовж 30 хв. сприяє підвищенню активності еритроцитарної NO-синтази та збільшенню індексу деформабельності. (Short-term effect of the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin on erythrocyte nitric oxide synthase activity / B. Ludolph, W. Bloch, M. Kelm [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2007. – Vol. 3. – P. 1069 – 1073). Дослідження за участю хворих на ІХС (хронічні форми та гострий коронарний синдром) показало, що застосування розувастатину сприяло зменшенню вмісту вільного холестеролу в еритроцитарній мембрані (Statin use is associated with a significant reduction in cholesterol content of erythrocyte membranes. A novel pleiotropic effect? / D. Tziakas, G. Chalikias, D. Stakos [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2009. – Vol. 23. – P. 471 – 480).

Проведені нами дослідження за участю 76 хворих на АГ та ІХС продемонстрували зниження індексу деформабельності еритроцитів на 37-70% порівняно з контрольними значеннями, що корелювало зі зниженням холестеролу ЛПВГ, підвищенням коефіцієнту атерогенності та порушенням інтегральної функції міокарда лівого шлуночка, визначеної за допомогою імпульснохвильової тканинної доплерографії (модифікований індекс Теі).

Ефективність розувастатину щодо підвищення здатності еритроцитів до деформації у хворих на АГ та ІХС була визначена на тлі комплексного лікування із застосуванням розувастатину у добовій дозі 10 мг упродовж 28 днів, у результаті якого було досягнуто збільшення індексу деформабельності в 0,8-2,5 рази. При цьому більш виражений вплив на даний показник спостерігався у пацієнтів з нижчими початковими значеннями.

Ефективність розувастатину підсилюється на тлі стандартної гіполіпемічної дієти. Початкова добова доза – 5-10 мг, максимальна – 40 мг (застосовується лише за неефективності добової дози 20 мг для досягнення цільових значень холестеролу ЛПНГ та за умови адекватного клінічно-лабораторного моніторингу). Препарат вживають незалежно від прийому їжі та часу доби. Перед початком лікування слід налагодити зворотній зв'язок з пацієнтом з метою інформування про можливі побічні прояви.

Важливою особливістю розувастатину є те, що він не метаболізується системою цитохромів P<sub>450</sub>, завдяки чому зменшується кількість клінічно значущих лікарських взаємодій.

Протипоказання до застосування: за наявності гіперчутливості до препарату або будь-якого компоненту; у пацієнтів із захворюваннями печінки в активній фазі, включаючи немотивоване персистуюче підвищення активності амінотрансфераз; вагітним або жінкам, що планують вагітність, а також під час лактації.

Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам з факторами ризику міопатії (вік ≥ 65 років, неадекватно коригований гіпотиреоз, порушення функції нирок, використання в схемі лікування ніацину, фенофібрату, циклоспорину, ритонавіру). За умови значного підвищення активності креатинфосфокінази та підозри або верифікації міопатії, препарат необхідно відмінити.

Рекомендовано визначення печінкових амінотрансфераз до та через 12 тижнів після початку лікування або підвищення дози препарату, з наступним повторним визначенням принаймні раз у півроку. За підвищення активності амінотрансфераз у 3 і більше разів слід вирішити питання про зменшення дози або відміну препарату.

Розувастатин підвищує рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при застосуванні разом з варфарином. У зв'язку з цим, при призначенні розувастатину пацієнтам, які отримують варфарин, необхідним є визначення МНВ на початкових етапах лікування розувастатином для своєчасного виявлення його значущого підвищення.

Пропонуємо у схемі лікування хворих на АГ та ІХС вико ристовувати розувастатин як препарат, у фармакологічних ефектах якого окрім притаманних йому ліпідних та неліпідних впливів є спроможність значно покращувати здатність еритроцитів до деформації.

За додатковою інформацією з цієї проблеми слід звертатися до автора листа: Міхалев Кирило Олексійович, тел. (050) 564-57-29 та за адресою: 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2, Буковинський державний медичний університет МОЗ України.

---

Відповідальний за випуск: Горбань А.Є.

Підписано до друку 18.10.2011. Друк арк. 0,13. Обл.-вид. арк. 0,08. Тир. 100 прим.

Замовлення № 217 Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 04655, Київ, проспект Московський, 19 (4 поверх).