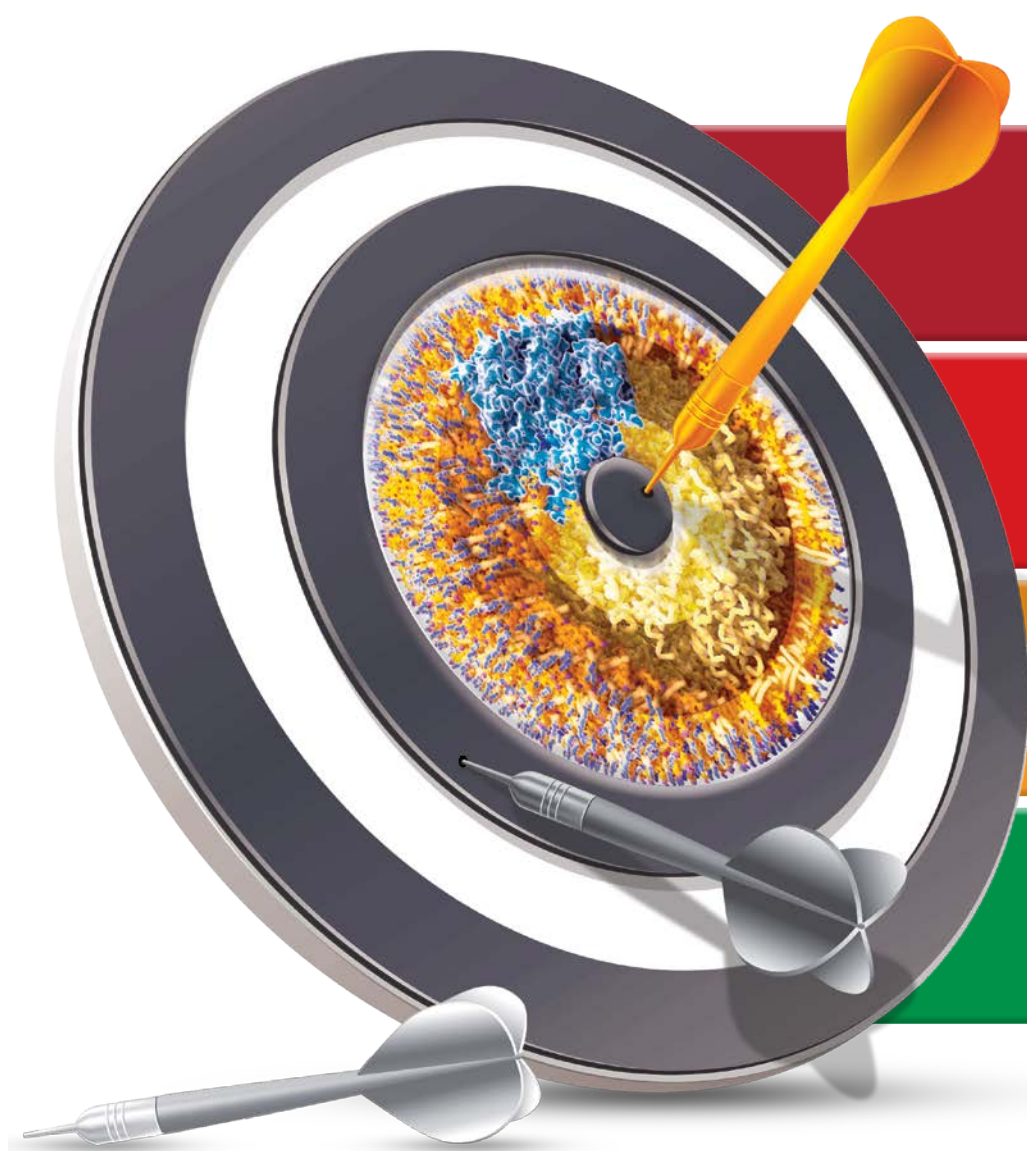


# РОЗУЛІП®

## розувастатин



Знижує рівень  
ХС ЛПНЩ\*

Знижує рівень  
загального ХС\*

Знижує рівень  
тригліцеридів\*

Підвищує рівень  
ХС ЛПВЩ\*

### ПОКАЗАННЯ:

- ✓ Лікування гіперхолестеринемії
- ✓ Профілактика серцево-судинних порушень\*

Спосіб застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв. Лікарський засіб РОЗУЛІП® можна приймати в будь-який час дня, незалежно від вживання їжі. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнтам з активним захворюванням печінки. Міопатія. Одночасне застосування циклоспорину. Дитячий вік. Жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції. Побічні реакції. Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. Р.П. № UA/11831/01/02, № UA/11831/01/03. Відпускається за рецептом лікаря. \*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



# Застосування розувастатину в профілактиці серцево-судинних захворювань

**Статини, які конкурентно інгібують ключовий фермент синтезу холестерину – 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А-редуктазу, революціонізували профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Завдяки високій ліпідознижувальній потужності та спектру плейотропних властивостей статини запобігають розвитку кардіоваскулярних подій (Hussain A. et al., 2023).**

Різні статини мають різну потужність. Так, розувастатин є потужнішим за аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин і флувастатин (Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019). Статинотерапію розподіляють на високо-, середньо- та низькоінтенсивну (табл.). У більшості рекомендацій для достовірного зниження ризику атеросклеротичних ССЗ надано пораду застосовувати щонайменше середньоінтенсивну статинотерапію (Streja E., Streja D., 2020).

Статини класифікують на три покоління залежно від здатності знижувати вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і на дві групи залежно від фізико-хімічних властивостей. Перше покоління статинів вийшло на фармацевтичний ринок наприкінці 1980-х – на початку 1990-х рр. Цьому поколінню притаманна найнижча потужність. Друге покоління – симвастатин та аторвастатин – мало вже вищу потужність, забезпечуючи зниження ХС ЛПНЩ на 30% при застосуванні доз 20 та 10 мг відповідно. Найпотужнішими є статини третього покоління – т. зв. суперстатини, до яких належать розувастатин та пітавастатин (Hussain A. et al., 2023).

На основі фізико-хімічних властивостей і розчинності статини розподіляють на ліпо- та гідрофільні. Ліпофільність та гідрофільність впливають на всмоктування й екскрецію препаратів, а також на їхню надходження до клітини. Так, ліпофільні речовини одразу проходять крізь клітинні мембрани шляхом пасивної дифузії, а гідрофільні потребують молекул-носіїв. Більшість статинів належать до ліпофільних; винятками є лише розувастатин та правастатин. Те, що ліпофільні статини легко проходять крізь мембрани клітин, забезпечує їм більший потенціал позачеревих побічних ефектів, зокрема з боку м'язів. Натомість гідрофільні статини є гепатоселективними, тобто їхня penetрація до м'язової тканини набагато менша, отже, ризик побічних ефектів – нижчий. Крім того, ліпофільні статини легше проходять через гематоенцефалічний бар'єр, тому можуть асоціюватися з вищим ризиком розвитку нейрокогнітивних побічних ефектів (Hussain A. et al., 2023; Climent E. et al., 2021).

Більшість статинів метаболізуються системою цитохрому P450 (аторвастатин, ловастатин, симвастатин – ізоформою CYP3A4, флувастатин – ізоформою CYP2C9). Правастатин здебільшого метаболізується шляхом сульфонування; натомість 90% розувастатину зазнають біліарної екскреції у незмінену вигляді, що забезпечує цьому препарату низький потенціал міжлікарських взаємодій (Ramkumar S. et al.,

Високоінтенсивна статинотерапія	Середньоінтенсивна статинотерапія	Низькоінтенсивна статинотерапія
Зниження ХС ЛПНЩ на >50%	Зниження ХС ЛПНЩ на 30-50%	Зниження ХС ЛПНЩ на <30%
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Флувастатин 40 мг 2 р/добу Пітавастатин 2-4 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Пітавастатин 1 мг

2016; Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019; Climent E. et al., 2021; Kostapanos M.S. et al., 2010).

Великий метааналіз Н.Г. Yebyo та співавт. (2019) із залученням 94 283 учасників присвячувався порівнянню ефективності різних статинів у первинній профілактиці ССЗ. Для розувастатину були виявлені одні з найкращих показників, зокрема здатність достовірно зменшувати кількість нефатальних інфарктів міокарда та нефатальних інсультів (відносний ризик (ВР) 0,72 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,49-1,11 та 0,89 (95% ДІ 0,61-1,29) відповідно), знижувати смертність від усіх причин (ВР 0,88; 95% ДІ 0,63-1,23), а також кардіоваскулярну смертність (ВР 0,91; 95% ДІ 0,61-1,35). Інший систематичний огляд і метааналіз підтвердив високу ефективність розувастатину, виявивши більшу потужність у зниженні ХС ЛПНЩ для 40 мг цього препарату порівняно із 80 мг аторвастатину. На думку авторів, високоінтенсивна терапія різними статинами не є еквівалентною, оскільки і за отриманими результатами, і за даними ключового дослідження VOYAGER розувастатин дозволяє досягти нижчих значень ХС ЛПНЩ навіть за умови застосування в нижчих дозах (порівняно з аторвастатином) (Jaam M. et al., 2023). Відповідно до аналізу бази даних учасників дослідження VOYAGER, застосування 40 мг розувастатину забезпечувало відносний ризик основних кардіоваскулярних подій на рівні 0,55, а 40 мг аторвастатину – на рівні 0,60. Відносний ризик смерті від ішемічної хвороби серця на тлі прийому розувастатину становив 0,58 від показника осіб, які не приймали жодних статинів, а на тлі прийому аторвастатину – 0,64 (Karlson B.W. et al., 2018).

До нещодавнього дослідження LODESTAR залучили 4400 осіб з ішемічною хворобою серця, які отримували розувастатин або аторвастатин. Рівень ХС ЛПНЩ був стабільно нижчим у групі розувастатину через 6 тиж, 3 і 6 міс, 1 рік, 2 та 3 роки (усі  $p < 0,001$ ) (рис.). Частка учасників, яким вдалося

досягти показника ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л, у групі розувастатину була стабільно вищою, ніж у групі аторвастатину: через 6 тиж – 62,9 проти 54,6%,  $p < 0,001$ ; через 3 міс – 66,7 проти 58,8%,  $p = 0,02$ ; через 6 міс – 64,3 проти 53,1%,  $p < 0,001$ ; через 1 рік – 61,5 проти 53,1%,  $p < 0,001$ ; через 2 роки – 64,0 проти 57,2%,  $p < 0,001$ ; через 3 роки – 62,5 проти 55,2%,  $p < 0,001$  (Lee Y.-J. et al., 2023).

А. Kumar і співавт. (2020) довели, що, крім зниження ХС ЛПНЩ, розувастатин у середньому на 36% ефективніше за аторвастатин зменшує загальний об'єм атероматозних бляшок – маркера загального атеросклеротичного тягаря. Включені до метааналізу цих авторів дослідження виявили зменшення об'єму атером на 4,4-18,78% при застосуванні розувастатину і лише на 3,60-9,93% – при використанні аторвастатину. Q. Ma та співавт. (2016) виявили перевагу розувастатину над аторвастатином у зменшенні вмісту С-реактивного білка – відомого предиктора кардіоваскулярних подій. У середньому розувастатин знижував вміст С-реактивного білка на 0,11 мг/л потужніше, ніж аторвастатин.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисліпідемією розувастатин чинив сприятливий вплив на метаболічний профіль, що проявлялося достовірно (порівняно з аторвастатином) зменшенням рівня глікованого гемоглобіну (на 9,13 проти 2,35%), ХС ЛПНЩ (на 22,23 проти 14,75%), тригліцеридів (на 13,56 проти 8,21%), загального холестерину (на 16,10 проти 10,81%), С-реактивного білка (на 23,51 проти 18,96%) та збільшенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 2,5 проти 0,21%) порівняно з початковим рівнем. Авторі дійшли висновку, що ці статини є еквівалентними за своїми кардіопротекторними властивостями, але розувастатин ефективніший у покращенні ліпідного профілю та індексу атерогенності, а також у модуляції вмісту запальних біомаркерів (Werida R. et al., 2021).

Для статинів, зокрема розувастатину, описано низку плейотропних властивостей, не пов'язаних зі зниженням вмісту ХС ЛПНЩ, у т. ч. покращення ендотеліальної функції, зниження окисного стресу, стабілізацію атеросклеротичних бляшок, імуномодуляцію, протидію проліферації гладком'язових клітин судин, вплив на метаболізм кісткової тканини, протизапальну дію, антитромботичний ефект, зниження ризику деменції тощо (Choudhary A. et al., 2023).

Дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), яке включало  $> 10$  тис. пацієнтів, виявило, що розувастатин достовірно зменшував кількість нових випадків раку та смертей від злоякісних новоутворень (Ridker P.M. et al., 2008). Протиухлинний вплив статинів пояснюють їхніми антипроліферативними, антиангіогенними та проапоптозичними ефектами (Chen Z. et al., 2023).

Слід відзначити, що вищезгадане дослідження JUPITER було зупинено достроково за рекомендацією Незалежної ради з моніторингу даних і безпеки після середнього періоду спостереження 1,9 року (максимальний період спостереження – 5 років) через зниження частоти досягнення первинної кінцевої точки щодо всіх судинних подій на 44% ( $p < 0,00001$ ), інфаркту міокарда на 54% ( $p = 0,0002$ ), інсульту на 48% ( $p = 0,002$ ), зменшення потреби в артеріальній реваскуляризації на 46% ( $p < 0,001$ ) і зниження смертності від усіх причин на 20% (Ridker P.M., 2009).

Останніми роками активно вивчається роль кишкової мікробіоти в розвитку ССЗ. Для розувастатину продемонстровані сприятливі впливи на бактерійний склад кишечника, зокрема здатність зменшувати відношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і підвищувати мікробне різноманіття. Ці сприятливі впливи дозволяють покращувати толерантність до глюкози, зменшувати вміст прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$  (Chen P., Li K., 2022).

J. Kim і співавт. (2019) вивчали модуляцію кишкової мікробіоти лабораторних мишей з ожирінням під впливом статинів, у т. ч. розувастатину. Статинотерапія достовірно підвищувала видове біорізноманіття в родинах *Bacteroides*, *Butyricimonas* і *Mucispirillum*, що асоціювалося зі зменшенням запальної відповіді в кишечнику. Слід зауважити, що показники мікробного біорізноманіття на тлі розувастатину були більшими, ніж на тлі аторвастатину. Цікаво, що трансплантація мікробіоти мишей, які отримували розувастатин, іншим мишам сприяла зниженню гіперглікемії в останніх. На думку авторів, модуляція мікробіоти є одним із важливих чинників терапевтичного впливу статинів.

Для розувастатину продемонстровано вплив на генетику мікроорганізмів кишечника, який передбачає зменшення транспортування та метаболізму триметиламін-N-оксиду (молекули мікробного походження, асоційованої з підвищенням кардіоваскулярного ризику) та збільшення вмісту бетаїну і гамма-бутил-бетаїну (Kummen M. et al., 2020). Окрім здатності стимулювати мікробне різноманіття, розувастатин має й певні антимікробні властивості, зокрема щодо таких патогенів, як *Staphylococcus aureus* і *Listeria monocytogenes* (Nolan J.A. et al., 2016).

У когортному дослідженні А. Israel і співавт. (2020) вивчався протекторний вплив різних статинів та інших медикаментів на частоту госпіталізацій щодо коронавірусної хвороби (COVID-19). Авторі зібрали демографічні та загальноклінічні дані 10 295 дорослих осіб, госпіталізованих із приводу COVID-19, та відповідної кількості учасників групи контролю, після чого за допомогою статистичного методу Фішера оцінили зв'язок між цими даними та імовірністю госпіталізації. Вплив більшості медикаментів виявився нейтральним, однак фонове застосування розувастатину було одним із небагатьох видів лікування, яке достовірно зменшувало ймовірність госпіталізації (ВР 0,673; 95% ДІ 0,596-0,758). Потенційним поясненням цього факту може бути те, що вірус SARS-CoV-2, як і усі РНК-віруси, потребує наявності молекул холестерину для потрапляння в клітину, збирання нових віріонів та підтримки структурної стабільності, а розувастатин виражено зменшує холестеринемію.

Препарат Розуліп® (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) поєднує у собі всі переваги розувастатину та європейське виробництво. Розуліп® представлено в найчастіше використовуваних дозах – 10 та 20 мг. Застосування Розуліпу в первинній та вторинній профілактиці ССЗ дозволяє досягти рекомендованих цільових показників ХС ЛПНЩ із мінімальною кількістю побічних ефектів.

Підготувала Лариса Стрільчук

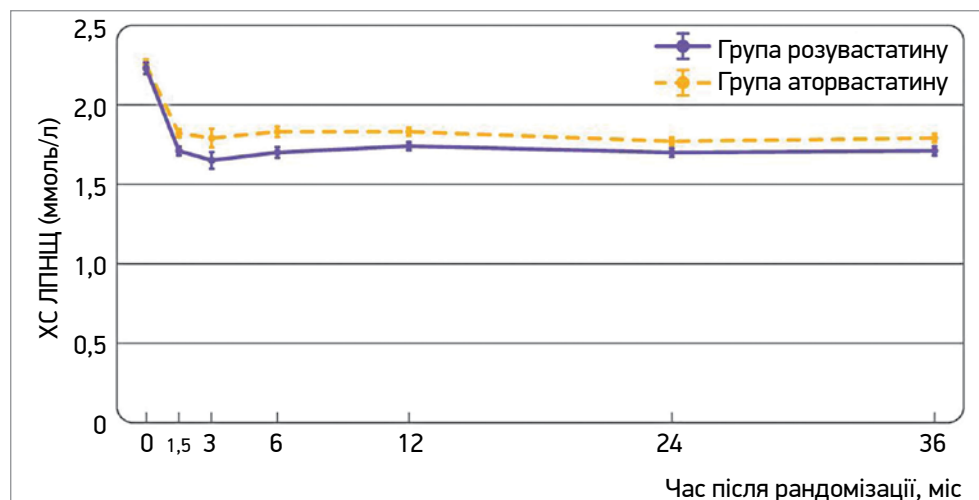


Рис. Динаміка ХС ЛПНЩ у групах розувастатину й аторвастатину (Lee Y.-J. et al., 2023)