

Розувастатин у больных более старшего возраста с систолической сердечной недостаточностью.

Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure

Доложены и опубликованы результаты испытания CORONA [1]. В нем оценивались эффективность и безопасность применения активного статина розувастатина в дозе 10 мг/сут у пожилых (в возрасте 60 лет и старше) больных ишемической болезнью сердца с признаками сердечной недостаточности II-IV класса по NYHA и фракцией выброса не выше 40% (не выше 35% при II классе NYHA).

Длительное применение розувастатина сопровождалось выраженными стабильными изменениями уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) и С-реактивного белка, которые стали на 45% (!) и 37% ниже соответствующих уровней в группе плацебо. Несмотря на это, не отмечено каких либо достоверных отличий группы вмешательства от группы плацебо ни по частоте принятого в испытании первичного исхода, ни по частоте возникновения такого важнейшего его компонента как сердечнососудистая смерть. Не было различий между группами и по смертности от всех причин. Таким образом, **впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статином выраженное снижение ХСЛНП и даже С-реактивного белка у больных ишемической болезнью сердца не сопровождалось практически никаким существенным положительным клиническим эффектом.** Так как подобных испытаний других статинов не проводилось, невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, бесполезно ли вообще снижение ХСЛНП у больных, соответствующих критериям включения в CORONA, или бесполезно его сни-

жение именно розувастатином.

Основное положительное в CORONA – то, что у довольно тяжелых больных (у большинства отмечены признаки нарушения функции почек) длительное (медиана 2.7 года) применение розувастатина в дозе 10 мг оказалось безопасным.

Ниже приводится перевод резюме публикации данных CORONA и его оригинал [1].

«Предпосылки. Больные с систолической сердечной недостаточностью обычно исключались из испытаний статинов. Острые коронарные события не часты в этой популяции, и применение статинов у этих больных связано с теоретической возможностью риска.

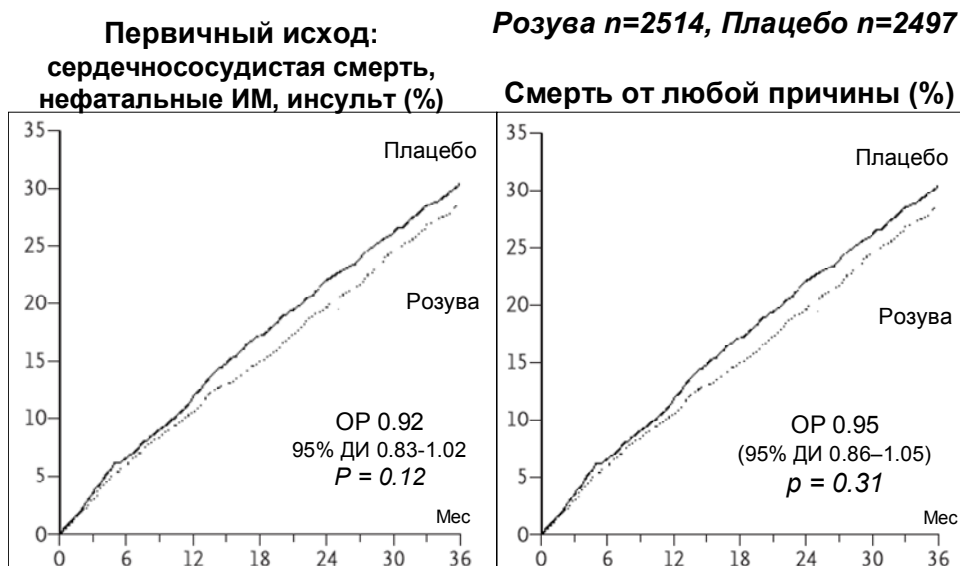
Методы. Всего 5011 пациентов в возрасте, по крайней мере, 60 лет с ишемической систолической сердечной недостаточностью II, III, или IV класса Нью-Йоркской Ассоциации Сердца были случайным образом распределены к получению 10 мг розувастатина или плацебо в сутки. Первичным составным исходом были смерть от сердечнососудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт. Вторичные исходы включали смерть от любой причины, любое коронарное событие, смерть от сердечнососудистых причин, и число госпитализаций.

Результаты. По сравнению с группой плацебо у больные группы розувастатина имели уменьшенные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (различие между группами 45%, $p < 0.001$) и С-реактивного белка, определенного методом высокой чувствительности (разница между группами 37.1%, $p < 0.001$). Во время наблюдения в течение 32.8 месяцев (медиана) первичный исход имел место у 692 больных в группе розувастатина и 732 больных в группе плацебо (отношение рисков 0.92, 95% доверительный интервал [ДИ] 0.83 до 1.02, $p = 0.12$), и 728 и 759 больных, соот-

ответственно, умерли (отношение рисков 0.95, 95% ДИ 0.86 до 1.05, $p=0.31$) [см. рис]. Не было достоверных различий между двумя группами по коронарному исходу или смерти от сердечнососудистых причин. Согласно заранее запланированному вторичному анализу в группе розувастатина было меньше госпитализаций по сердечнососудистым причинам (2193), чем в группе плацебо (2564) ($P<0.001$). В группе розувастатина не было избыточных эпизодов ни мышечных (имеющих отношение к мышцам), ни других нежелательных эффектов.

Выводы. Розувастатин не уменьшил ни первичный исход, ни число случаев смерти от любой причины у больных более старшего возраста с систолической сердечной недостаточностью, хотя это лекарство уменьшило число сердечнососудистых госпитализаций. Лекарство не вызвало проблем безопасности».

CORONA. Розувастатин при СН. Результат.



Смерть от сердечнососудистых причин ОР 0.97 (0.87-1.09) $p=0.60$

Kjekshus J et al for the CORONA Group. NEJM Nov. 2007; 357:

Background Patients with systolic heart failure have generally been excluded from statin trials. Acute coronary events are uncommon in this population, and statins have theoretical risks in these patients. *Methods* A total of 5011 patients at least 60 years of age with New York Heart Association class II, III, or IV ischemic, systolic heart failure were randomly assigned to receive 10 mg of rosuvastatin or placebo per day. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Secondary outcomes included death from any cause, any coronary event, death from cardiovascular causes, and the number of hospitalizations. *Results* As compared with the placebo group, patients in the rosuvastatin group had decreased levels of low-density lipoprotein cholesterol (difference between groups, 45.0%; $P < 0.001$) and of high-sensitivity C-reactive protein (difference between groups, 37.1%; $P < 0.001$). During a median follow-up of 32.8 months, the primary outcome occurred in 692 patients in the rosuvastatin group and 732 in the placebo group (hazard ratio, 0.92; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 1.02; $P = 0.12$), and 728 patients and 759 patients, respectively, died (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.86 to 1.05; $P = 0.31$). There were no significant differences between the two groups in the coronary outcome or death from cardiovascular causes. In a prespecified secondary analysis, there were fewer hospitalizations for cardiovascular causes in the rosuvastatin group (2193) than in the placebo group (2564) ($P < 0.001$). No excessive episodes of muscle-related or other adverse events occurred in the rosuvastatin group. *Conclusions* **Rosuvastatin did not reduce the primary outcome or the number of deaths from any cause** in older patients with systolic heart failure, although the drug did reduce the number of cardiovascular hospitalizations. The drug did not cause safety problems.

Из комментария F.A.Masoudi.

Публикация сопровождается комментарием F.A.Masoudi, в котором автор высказывает следующее предположение: «... **ВОЗМОЖНО**, что даже хотя розувастатин и снизил уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и С-реактивного белка высокой чувствительности, **на это лекарство не распространяются достоинства других статинов в отношении важных для здоровья исходов**» * [2].

Дополнительный комментарий.

Безусловно, основания для оценки эффекта статина при сердечной недостаточности были. И без крупного рандомизированного испытания многие начали внедрять статины по этому показанию, и, более того, понуж-

* “**It is possible that** even though **rosuvastatin** lowered levels of LDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein, the drug **does not share the same benefits regarding important health outcomes with other statins**”.

дать это делать других. В частности, в Российских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности (формулировки которых не всегда определены и поддаются однозначной трактовке), кроме информирующих сведений о возможности положительного эффекта статинов при сердечной недостаточности, содержатся и следующие фразы: – «статины, рекомендуемые [?] к применению у всех больных с ишемической этиологией ХСН»; «Для практического использования рекомендуется применение терапевтических доз препаратов, без стремления достичь максимально переносимых дозировок: • аторвастатина 10–20 мг • правастатина 20–40 мг • **розувастатина** 5–10 мг • симвастатина 10–40 мг • флувастатина 40–80 мг» [3].

Крупное испытание с клиническими конечными точками стало необходимым. Однако никто из производителей «старых» статинов на него не решился. Решилась Астра-Зенека, вложила огромные деньги, надеясь на успех. И только благодаря этому мы теперь знаем то, что знаем. Думаю, что этим испытанием компания стала искупать грех безудержно агрессивной рекламы препарата, начатой до того, как что-то стало известно о его действии на исходы атеросклеротических заболеваний и безопасности.

Литература.

1. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-2261.
2. Masoudi F.A. Statins for Ischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357:2301-2304.
3. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр).
<http://ossn.ru/Recomend%20SSHF%202006%20v2.1.pdf>

Подготовлено Н.А.Грацианским