

И снова о безопасности розувастатина, или нужно ли кричать: «пожар» — в доме, который не горит?*

Again About Safety of Rosuvastatin or Do We Need to Cry «Fire» in the House Which Is Not Burning?

Вопрос о безопасности современных высокоэффективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний очень сложен и требует аккуратного и взвешенного подхода. Абсолютно очевидно, что внимание регуляторных органов (прежде всего FDA в США) к этой проблеме очень жесткое и усугубляется с каждым годом. Например, для любого специалиста очевидно, что по сегодняшним критериям множество «старых», прекрасно зарекомендовавших себя препаратов, не могли бы быть зарегистрированы из-за побочных реакций, которые они вызывают (аспирин, дигоксин и др.). В то же время не может быть эффективных препаратов, не вызывающих негативных реакций, поэтому только **беспристрастное, аккуратное и объективное** освещение этих вопросов имеет право на существование и позволено для настоящих профессионалов. В противном случае создаются хорошо известные ситуации, когда с критикой короткодействующего нифедипина чуть не пострадали длительно действующие дигидроперидины, после изъятия с рынка церивастатина снизилось применение всех препаратов этого класса или после добровольного изъятия с рынка селективного ЦОГ-2 ингибитора рофекоксиса чуть не пострадал и безвинный целекоксиб. Редакция журнала «Кардиология» всегда старалась придерживаться максимально взвешенной позиции и ни в коем случае не «раздувать огонь страстей», особенно вокруг неочевидных вопросов.

Проблема, которая потребовала опубликования этого письма, создавалась (или создана) вокруг нового наиболее эффективного на сегодняшний день представителя класса статинов — розувастатина (крестора). Этот препарат после появления на рынке представлял серьезную угрозу другим статинам, общий объем продаж которых превышает 12 млрд долларов США. Поскольку большая эффективность розувастатина не представляла предмета для обсуждения, критике подверглась безопасность этого лекарства. Это обычная практика «борьбы» между фармацевтическими компаниями. Необычность ситуации состоит в том, что на этот раз в уважаемом журнале «Lancet» в 2004 г. появилась статья — рассуждение о возможной опасности розувастатина (крестора) в сравнении с другими статинами. Поскольку определенных фактов в этой статье не было приведено, журнал был вынужден опубликовать ответ. Это получило наименование «статиновой войны». Затем неоднократные обращения к общественности и регуляторным органам США с требованием запретить продажу розувастатина были сделаны общественной организацией граждан (Public citizens). В марте 2005 г. специальная комиссия FDA провела тщательный анализ имеющихся данных и в 36-страничном докладе (!) сообщила, что не имеется каких-либо убедительных данных о большей опасности розувастатина по сравнению с другими препаратами этого класса, и применение этого лекарства в терапевтических дозах эффективнее, чем других статинов.

Казалось бы, проблема решена. Но нет, «война» продолжилась. В майском номере журнала «Circulation» была опубликована статья относительно малоизвестного доктора А.А. Asheikh-Ali, в которой анализировались те же самые данные, которые уже были представлены в FDA и получили очевидный ответ. Статья написана с явным негативизмом к розувастатину, но заканчивается выводом: «The present analysis supports concerns about the relative safety of rosuvastatin at the range of doses used in common clinical practice in the general

population» или «настоящий анализ поддерживает суждение об относительной безопасности розувастатина в диапазоне доз, используемых в общеклинической практике во всей популяции». Более того, чтобы избежать кривотолков в этом же номере журнала «Circulation» была опубликована передовая статья известного специалиста доктора S. Grundy, детально объяснившая и отсутствие реальных данных о повышенной опасности розувастатина и нежелательность необдуманных дискуссий по этому поводу. Совет состоял в том, что тем (из специалистов!), кто хочет более детально ознакомиться с проблемой, хорошо было бы прочитать выводы комиссии FDA.

К сожалению, этот совет не был услышан, и в журнале «Кардиология» была опубликована статья Н.А. Грацианского, снова «переворотившая» все те же, многократно обсуждавшиеся вопросы о возможной опасности розувастатина. Эта статья, опубликованная под рубрикой «Новости доказательной медицины», заканчивается сентенцией: ... «наконец, S. Grundy представляется «мудрым» (wise) информировать врачей о позиции FDA по розувастатину, что журнал «Кардиология» и делает, публикуя этот материал». Иными словами, автор пытался представить свою статью в виде мнения редколлегии журнала «Кардиология», сформированную на основании новостей доказательной медицины. Это не соответствует действительности и требует серьезного опровержения.

1. Это не «новости», так как из изложенного выше материала ясно, как давно «муссируется» этот вопрос.

2. Это не «доказательная медицина», о чем сообщают и FDA, и журнал «Circulation», да и сам Н.А. Грацианский.

3. Недопустимо использовать трибуну «Новостей доказательной медицины» — раздела, призванного кратко и понятно сообщать о результатах завершившихся исследований, в качестве рупора для собственных, зачастую крайне спорных суждений. Для этого существует раздел «дискуссии».

4. Статья представляет собой набор «претенциозных» выдержек из двух упоминавшихся выше работ в журнале «Circulation» с явным негативизмом к розувастатину. Для того чтобы понять, насколько запутан этот вопрос, воспроизводим оригинальную иллюстрацию из статьи А.А. Asheikh-Ali, посвященную общему числу побочных реакций различных статинов (см. рисунок).

Следуя логике Н.А. Грацианского, впору говорить об опасности симвастатина и предостерегать от использования этого препарата.

Главное, о чем необходимо помнить, — это абсолютная частота опасных и особенно смертельных осложнений. Для статинов (в худших вариантах подсчетов) она не превосходит 0,01% или 100 случаев на 1 млн назначений, или 1 случай на 10 тыс. назначений. Сравните с тем, что малые дозы аспирина в 1% случаев приводят к «большим» кровотечениям, и станет ясно, что даже снятый с рынка церивастатин в 100 раз безопаснее!

5. Учитывая, что Н.А. Грацианский согласился, что правильно было бы ознакомить читателей журнала «Кардиология» с заключением FDA по поводу розувастатина от 11 марта 2005 г., редколлегии журнала «Кардиология» это делает.

— Розувастатин в 2—4 раза более эффективен в расчете на 1 мг, в снижении уровня атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности, чем аторвастатин, часто

* Материал подготовлен редколлегией журнала «Кардиология».

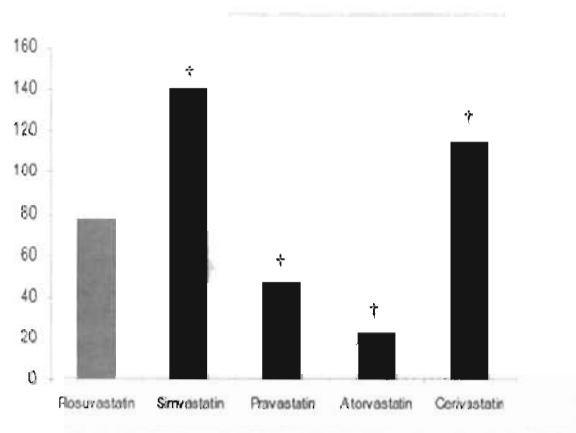


Рисунок. Серьезные побочные реакции статинов, выявленные за 1-й год после регистрации, в расчете на 1 млн назначений.

† — достоверно.

рекомендуемый активный статин, последний из разрешенных к применению до розувастатина.

— Перед регистрацией в FDA было представлено больше данных о безопасности и эффективности розувастатина, чем при регистрации других препаратов этого класса.

— Розувастатин не метаболизирует через систему цитохрома CYP 3A4, что может определять меньшее число негативных взаимодействий по сравнению с ловастатином, симвастатином и аторвастатином. Именно сочетание ловастатина, симвастатина и аторвастатина с препаратами, ингибирующими CYP 3A4 (например, циклоспорин, кетоназол, эритромицин, к ним можно добавить клопидогрель, «снятый» с рынка мибефрадил, верапамил) было частым фактором возникновения миопатий и рабдомиолиза, хотя рабдомиолиз — самое тяжелое проявление миопатии и мышечной токсичности, исключительно редкое осложнение среди лиц, принимающих зарегистрированные статины (примерно 1 случай на 10 тыс. назначений).

— На основании доклинических, клинических исследований, данных постмаркетинговых исследований, протоколов IV фазы, сообщений о побочных реакциях представляется, что розувастатин не увеличивает риска миопатии и рабдомиолиза в большей степени, чем другие применяемые статины.

— Нет серьезных доказательств, чтобы считать, что розувастатин может увеличивать риск почечных осложнений.

— На основании приведенных данных требование об устранении розувастатина с рынка отклоняется.

— Тем не менее для еще большего снижения риска побочных явлений компания «АстраЗенка» должна уточнить рекомендации, относительно дозозависимости побочных реакций розувастатина (крестора), точно указать рекомендуемые дозы и дополнительные ограничения, которые могут быть выявлены в процессе исследований IV фазы.

— Эксперты FDA продолжат контроль за возможными побочными эффектами розувастатина (крестора, впрочем, как за побочными эффектами и любого другого разрешенного препарата) и при необходимости примут адекватные меры для защиты пациентов, принимающих это лекарство.

В заключение смеем надеяться, что представленные сведения позволят завершить дискуссию о безопасности розувастатина. На сегодняшний день мнение редколлегии журнала «Кардиология» совпадает с решением комитета экспертов FDA: применение розувастатина, самого эффективного препарата этого класса, в рекомендованных дозах достаточно безопасно и никак не угрожает пациентам, применяющим это лекарство. Дозировки розувастатина в диапазоне 5–20 мг (а в России не используют высоких доз ни одного статина) вообще находятся за пределами развернутой дискуссии. Для тех же, кто вынужден использовать дозу розувастатина (крестора) 40 мг, уже сделаны предупреждения и подобное лечение не рекомендовано пациентам с высоким исходным риском миопатий.

Дальнейшие рассуждения на тему безопасности розувастатина (как и других статинов) на основании имеющихся данных бесплодны и могут только вредить, приводя к еще меньшей частоте назначения статинов в России, которое и так далеко от идеала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад экспертов FDA/ 11 марта 2005 года. www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf
2. Alsheikh-Ali A.A. et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice — A post-marketing analysis. *Circulation* 2005;111.
3. Grundy S.M. The issue of statin safety. *Circulation* 2005;111.
4. Editorial. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet* 2003;362:1341.
5. Еще раз о безопасности розувастатина: результаты анализа сообщений о нежелательных явлениях при использовании розувастатина в обычной клинической практике и комментарии к нему. Подготовил Н.А. Грацианский. *Кардиология* 2005;10:69–72.