

УДК 616.127-005.4+616.153.915

О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Розувастатин: від ліпідознижувальних та плейотропних ефектів до впливу на серцево-судинну смертність

Резюме

Статини – основа лікування дисліпідемії, яка є одним із ключових факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту. В статті висвітлено фармакодинаміку та механізм дії статинів, їх клінічну ефективність та вплив на ліпідний профіль. Описано результати найбільших досліджень, у яких вивчали вплив розувастатину на ендотеліальну дисфункцію, його плейотропні, протизапальні й антиоксидантні ефекти, антипроліферативну та антифібротичну дію. Описано вплив статинів, зокрема розувастатину, на серцево-судинну систему та артеріальний тиск, їх антитромботичний ефект та вплив на прогресування атеросклерозу. Акцентовано на важливості біодоступності та ефективності генеричних препаратів, зокрема Роместіну, який є доступнішою альтернативою оригінальному препарату.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, холестерин, статини, генеричні препарати

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності у світі. Статини, як інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, є основою лікування дисліпідемії для зниження серцево-судинного ризику. Дисліпідемія є одним із ключових факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ є основним завданням терапії гіполіпідемічними засобами. Статини, як інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, є основою лікування дисліпідемії завдяки здатності блокувати синтез холестерину в печінці та підвищувати активність ЛПНЩ-рецепторів. Одним із найпотужніших статинів, що широко застосовуються для зниження рівня ліпідів у крові, є розувастатин. Його ефективність підтверджена численними клінічними дослідженнями, які продемонстрували значне зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також вплив на інші компоненти атерогенного ліпідного профілю. Завдяки вираженому гіполіпідемічному ефекту та плейотропним властивостям, розувастатин є препаратом вибору для пацієнтів із дисліпідемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, він здатен викликати регрес атеросклеротичного процесу та є ефективним для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій [1, 2].

Розувастатин забезпечує значне та передбачуване зниження холестерину ЛПНЩ у дозозалежний спосіб. Його особливості включають:

- Високу селективність до печінкових клітин;
- Довгий період напіввиведення (≈ 19 годин);
- Низьку схильність до метаболізму через систему цитохрому P450.

Фармакодинаміка та механізм дії

Розувастатин є повністю синтетичним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (HMG-CoA) редуктази та має

дозозалежну фармакокінетику. Його абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин діє шляхом конкурентного інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який є ключовим у синтезі холестерину, що приводить до зменшення внутрішньоклітинного рівня холестерину і стимулює експресію ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів. Унаслідок цього відбувається:

- Зниження рівня ЛПНЩ – основної фракції атерогенних ліпопротеїнів;
- Зменшення рівня аполіпопротеїну В – основного структурного білка атерогенних частинок;
- Зниження рівня тригліцеридів;
- Підвищення рівня ЛПВЩ.

Отже, розувастатин не лише знижує рівень атерогенних ліпідів, а й сприяє зменшенню прогресування атеросклерозу [2, 3].

Клінічна ефективність та вплив на ліпідний профіль

Результати досліджень свідчать, що розувастатин є одним із найефективніших статинів у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ – його гіполіпідемічна ефективність вивчалася у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із різними порушеннями ліпідного обміну [4].

Дослідження Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin (**STELLAR**), яке проводилося у понад 2400 пацієнтів з гіперхолестеринемією, порівнювало ефективність зниження рівня ліпідів розувастатином та іншими широко застосовуваними статинами [5].

У 6-тижневому відкритому рандомізованому дослідженні **STELLAR** порівнювали ефективність розувастатину та інших статинів. Було встановлено, що при застосуванні розувастатину:

- Зниження ЛПНЩ:
 - 10–40 мг розувастатину: 46–55 %;
 - 10–80 мг аторвастатину: 37–51 %;

- 10–80 мг симвастатину: 28–46 %;
- 10–40 мг правастатину: 20–30 %.
- Підвищення ЛПВЩ:
 - Розувастатин – 8–10 %;
 - Інші статини – 2–7 %.
- Зниження рівня тригліцеридів:
 - Розувастатин – 21–35 %;
 - Аторвастатин – 19–32 %;
 - Симвастатин – 14–23 %.

Отже, розувастатин продемонстрував найкращу ефективність серед статинів у зниженні ЛПНЩ та підвищенні ЛПВЩ.

Плейотропні ефекти розувастатину

Окрім основного ліпідознижувального ефекту, розувастатин має низку плейотропних властивостей, які позитивно впливають на стан серцево-судинної системи: поліпшення функції ендотелію – підвищує біодоступність оксиду азоту, що сприяє вазодилатації, протизапальна дія – знижує рівень С-реактивного білка (hsCRP), який є маркером запального процесу в судинах, антиоксидантний ефект – зменшує окислення ЛПНЩ, що сприяє зниженню атерогенності, антипроліферативна та антифібротична дія, вплив на деякі параметри серцево-судинної системи та артеріальний тиск, антитромботичний ефект – зменшує агрегацію тромбоцитів та пригнічує прокоагулянтні фактори [6, 7].

Усі ці властивості розширюють сферу ефектів розувастатину та, відповідно, його застосування, далеко за межі гіполіпемічної терапії.

Вплив розувастатину на ендотеліальну дисфункцію

Ендотеліальна дисфункція є одним із перших етапів розвитку атеросклерозу та предиктором серцево-судинних ускладнень. Розувастатин покращує ендотеліальну функцію завдяки підвищенню біодоступності оксиду азоту (NO) та зменшенню впливу вазоконстрикторних факторів.

Основні механізми впливу розувастатину на ендотелій:

- Підвищення активності NO-синтази, що сприяє вазодилатації;
- Зниження рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA) – ендогенного інгібітора NO-синтази;
- Гальмування окислення ЛПНЩ, що знижує оксидативний стрес;
- Антиагрегантний ефект, що зменшує ризик тромбоутворення [8].

Клінічні дослідження показали, що призначення розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та артеріальною гіпертензією значно покращує дилатацію судин, залежну від NO.

Протизапальні ефекти розувастатину

Запалення відіграє центральну роль у розвитку атеросклерозу. Розувастатин має потужну протизапальну дію, що підтверджується зниженням рівня маркерів системного запалення [8].

Доведені протизапальні ефекти:

- Зниження рівня С-реактивного білка високої чутливості (hs-CRP), що є предиктором серцево-судинних подій.
- Пригнічення експресії адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), що зменшує міграцію лейкоцитів у стінку судин.
- Регуляція цитокінів: зниження рівня прозапальних факторів (IL-6, TNF- α).
- Зменшення інфільтрації макрофагів у судинну стінку, що уповільнює розвиток атеросклеротичних бляшок.

Дослідження **JUPITER** (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показало, що навіть у пацієнтів з нормальним рівнем холестерину, але з підвищеним рівнем hs-CRP, терапія розувастатином значно знижує ризик серцево-судинних подій [9].

Антиоксидантні властивості

Відомо, що окислювальний стрес є ключовим фактором пошкодження ендотелію та прогресування атеросклерозу. Клінічні дослідження показали, що застосування розувастатину асоціюється зі зниженням маркерів оксидативного стресу, що позитивно впливає на стан судин [10].

Основні механізми антиоксидантного ефекту:

- Зменшення утворення супероксиду шляхом пригнічення НАДФ-оксидази;
- Посилення експресії антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутизи);
- Зниження перекисного окислення ліпідів, що зменшує ушкодження судинної стінки.

Антипроліферативна та антифібротична дія

Розувастатин гальмує надмірну проліферацію гладком'язових клітин судин, що є ключовим механізмом розвитку атеросклерозу та рестенозу після стентування.

Основні механізми:

- Пригнічення міграції та проліферації клітин судинної стінки.
- Зменшення відкладень колагену, що запобігає розвитку фіброзу.
- Регуляція матриксних металопротеїназ (MMPs), що запобігає ремоделюванню судин [11].

Дослідження **METEOR** показало, що розувастатин сповільнює прогресування атеросклерозу, зменшуючи товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії [12].

Вплив на серцево-судинну систему та артеріальний тиск

Статини мають додаткові кардіопротекторні ефекти, що не залежать від їхньої здатності знижувати холестерин.

Кардіопротекторна дія розувастатину:

- Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії.
- Підвищення еластичності артерій та зниження артеріального тиску.

- Зменшення активації ренін-ангіотензинової системи, що сприяє вазодилатації [13, 14].

Дослідження показали, що розувастатин має помірний антигіпертензивний ефект, особливо у пацієнтів із резистентною гіпертензією [15].

При цьому з'явилися нові дані про те, що розувастатин покращує в експерименті когнітивні функції при артеріальній гіпертензії шляхом зменшення уражень білої речовини та бета-амілоїдних відкладень [16].

Антитромботичний ефект

Розувастатин зменшує ризик тромбоутворення завдяки:

- Зниженню агрегації тромбоцитів через зменшення продукції тромбоксану A₂.
- Підвищенню рівня простаглініну, що сприяє вазодилатації.
- Зниженню рівня фібриногену, що покращує реологічні властивості крові [17, 18].

Дослідження **JUPITER** показало, що розувастатин знижує ризик розвитку симптоматичних венозних тромбоемболій на 43 %, порівняно з плацебо (HR 0,57; 95 % ДІ 0,37–0,86; P = 0,007) [19].

Вплив розувастатину на прогресування атеросклерозу

Клінічні дослідження показали, що розувастатин може уповільнювати та навіть зменшувати об'єм атеросклеротичних бляшок.

Дослідження **ORION** (Outcome of Rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma) оцінювало вплив розувастатину на прогресування каротидного атеросклерозу. Протягом двох років пацієнти отримували розувастатин у дозах 5 мг та 40 мг. Результати показали позитивний вплив препарату на регресію каротидного атеросклерозу та морфологію атеросклеротичних бляшок – у пацієнтів із ліпідним некротичним ядром спостерігалось зменшення його об'єму на 41,4 % (P = 0,005) [20].

Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, зокрема **METEOR** (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin), яке також продемонструвало можливість зворотного розвитку структурних змін сонних артерій при тривалому застосуванні розувастатину. У цьому дослідженні було проаналізовано ефект розувастатину в дозі 40 мг/добу протягом 2 років у пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком, гіперліпідемією та субклінічним атеросклерозом. Результати продемонстрували, що у пацієнтів із початковими ознаками каротидного атеросклерозу розувастатин значно сповільнював прогресування потовщення комплексу інтима-медіа [19]. Ці результати підтверджують позитивний вплив високих доз розувастатину на ранні прояви атеросклерозу навіть у пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком, що свідчить про його потенціал у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань.

Дослідження **ASTEROID** (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden) у пацієнтів з ІХС продемонструвало:

- Зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 53 % (з 130,4 мг/дл до 61 мг/дл);

- Збільшення рівня холестерину ЛПВЩ на 14,7 % (з 43,1 мг/дл до 49,0 мг/дл);
 - Зменшення об'єму атерому на 6,8 % або на 12,5 мм³ (P<0,001);
- Регресію атеросклеротичних бляшок у 78 % пацієнтів; Найбільш виражену регресію спостерігали при рівні холестерину ЛПНЩ < 70 мг/дл [21].

Дослідники показали, що застосування розувастатину 40 мг протягом 24 місяців сприяло регресії атеросклерозу у 78 % пацієнтів. А подальший аналіз у 292 пацієнтів показав значне зменшення стенозу коронарних артерій, підтверджене коронарною ангіографією.

Крім того, виявилось, що навіть низькі дози розувастатину ефективно гальмують атеросклеротичний процес.

Розувастатин у дозі 10 мг/добу також продемонстрував значний вплив на зменшення товщини комплексу інтима-медіа у клінічних дослідженнях:

- Зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 26,6 % у лівій сонній артерії (P<0,001);
- Зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 22,2 % у правій сонній артерії (P<0,001).

Дослідження, проведене у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), показало, що застосування розувастатину в дозі 2,5 мг/добу протягом 12 місяців достовірно зменшувало максимальну товщину комплексу інтима-медіа (1,89 мм vs 1,75 мм, P = 0,02) [22].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та гіперхолестеринемією, які отримували антиретровірусну терапію, застосування розувастатину 10 мг/добу протягом 24 місяців призвело до:

- Зниження товщини комплексу інтима-медіа на 18,7 % у правій сонній артерії;
- Зниження товщини комплексу інтима-медіа на 21,4 % у лівій сонній артерії [23].

Ці результати підтверджують ефективність розувастатину в зменшенні субклінічного атеросклерозу та його кардіопротекторний потенціал у різних категорій пацієнтів.

Цікавими є дані щодо порівняння ефективності розувастатину та аторвастатину.

Дослідження **SATURN** (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) оцінювало ефективність максимальних доз розувастатину (40 мг) та аторвастатину (80 мг) у 1039 пацієнтів з ішемічною хворобою серця [24].

Його результати показали:

Зменшення атеросклеротичних бляшок на 0,99 % (аторвастатин) vs 1,22 % (розувастатин) (P = 0,17);

Нижчий рівень LDL-C та вищий рівень HDL-C при застосуванні розувастатину.

Ефективність розувастатину в первинній профілактиці

Результати клінічних досліджень підтвердили переваги застосування статинів у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань.

Одним із найбільших досліджень, що оцінювало ефективність статинової терапії у первинній профілактиці серцево-судинних

захворювань, є клінічне дослідження **JUPITER** (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). У ньому взяли участь 17 802 клінічно здорових осіб із відносно нормальним рівнем холестерину ЛПНЩ (<130 мг/дл або 3,4 ммоль/л), але з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка (hsCRP >2 мг/л), що є маркером системного запалення [9].

Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому розувастатину 20 мг/добу або плацебо з подальшими візитами кожні 6 місяців. Основною кінцевою точкою дослідження було перше виникнення серйозних серцево-судинних подій, зокрема:

- нефатального інфаркту міокарда;
- нефатального інсульту;
- госпіталізації через нестабільну стенокардію;
- проведення реваскуляризаційних процедур;
- серцево-судинної смертності.

Ключовим результатом дослідження JUPITER стало те, що через 1,9 року (медіана спостереження) терапія розувастатином зменшила ризик серцево-судинних подій на 44 % ($HR\ 0,56$; 95 % ДІ $0,46-0,69$, $P<0,00001$). Дослідження було достроково припинено, оскільки було зафіксовано значну відмінність між розувастатином і плацебо у частоті серцево-судинних подій. Залишати інших пацієнтів без такої життєзберігальної терапії вважалося неетичним.

При цьому було зафіксовано значне зниження ризику:

- нефатального інфаркту міокарда – на 65 % ($HR\ 0,35$; 95 % ДІ $0,22-0,58$);
- нефатального інсульту – на 48 % ($HR\ 0,52$; 95 % ДІ $0,33-0,80$);
- проведення реваскуляризаційних процедур – на 46 % ($HR\ 0,54$; 95 % ДІ $0,41-0,72$).

Ці результати підтвердили важливість терапії розувастатином у пацієнтів із запальним статусом та підвищеним hsCRP навіть при відносно нормальних рівнях холестерину ЛПНЩ.

Розувастатин у вторинній профілактиці

Результати клінічних випробувань демонструють, що інтенсивна терапія розувастатином сприяє регресії атеросклеротичних бляшок та значному зниженню ризику повторних серцево-судинних подій.

Дослідження **SATURN** (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin*) порівнювало ефективність розувастатину (40 мг/добу) та аторвастатину (80 мг/добу) у пацієнтів із коронарним атеросклерозом. Через 24 місяці спостереження виявлено:

- Зниження атероматозного об'єму: на 1,22 % у групі розувастатину ($P = 0,17$ порівняно з аторвастатином);
- Нижчий рівень холестерину ЛПНЩ при застосуванні розувастатину (62,6 мг/дл) порівняно з аторвастатином (70,2 мг/дл);
- Вищий рівень холестерину ЛПВЩ у групі розувастатину (50,4 мг/дл проти 48,6 мг/дл у групі аторвастатину) [24].

Розувастатин після гострого коронарного синдрому

У дослідженні **PROVE-IT** інтенсивна терапія аторвастатином (80 мг/добу) була ефективнішою за терапію правастатином (40 мг/добу) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) [25].

Аналогічно, у дослідженні **CENTAURUS** розувастатин (20 мг/добу) показав ефективність, подібну до аторвастатину (80 мг/добу), у досягненні оптимального співвідношення АроВ/АроА-1, що є маркером ризику атеросклерозу [26].

Розувастатин перед черездішкірним коронарним втручанням

Наявні докази того, що разова висока доза розувастатину перед **черездішкірним коронарним втручанням** (ЧКВ) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) знижує ризик ускладнень [27].

- Дослідження показали, що навантажувальна доза розувастатину (40 мг) за 16 годин до ЧКВ зменшила ризик перипроцедурного інфаркту міокарда на 53 % та серцево-судинних ускладнень на 63 %.
- Через 12 місяців після ЧКВ кількість серцево-судинних подій у групі розувастатину становила 9,8 %, тоді як у контрольній групі – 20,5 % ($P = 0,002$).

Безпека та переносимість

Розувастатин має високий профіль безпеки при використанні у рекомендованих дозах [28]. Проте, можливі побічні ефекти, які включають:

- Міалгії та рабдоміоліз – рідкісні, частіше спостерігаються при дозах >40 мг;
- Підвищення рівня печінкових ферментів – мінімальне, рідко має клінічне значення;
- Можливий ризик розвитку діабету – він є незначним і компенсується його кардіопротекторними ефектами.

Генеричні препарати розувастатину

В Україні зареєстровано понад 100 препаратів, що містять розувастатин у дозуваннях 5, 10, 20, 30 та 40 мг. Однак не всі вони мають підтверджену інформацію щодо біоеквівалентності та взаємозамінності з оригінальним препаратом. Для забезпечення ефективності та безпеки лікування важливо обирати генерики розувастатину з доведеною біоеквівалентністю, які відповідають установленим стандартам якості.

Серед генеричних препаратів розувастатину вирізняється Роместін («Ананта») в дозі 10 мг і 20 мг – це генеричний препарат розувастатину, розроблений для зниження рівня холестерину та профілактики серцево-судинних захворювань. Роместін є доступнішою альтернативою оригінальному препарату, зберігаючи при цьому високу якість та ефективність. Виробництво Роместіну відповідає суворим стандартам якості, що гарантує його терапевтичну еквівалентність оригінальному розувастатину. Це означає, що при використанні Роместіну пацієнти можуть очікувати таких же клінічних результатів, як і при застосуванні брендівих версій препарату. Завдяки нижчій вартості Роместін робить ефективну терапію доступнішою для ширшого кола пацієнтів, не поступаючись якістю та безпекою.

Висновки

1. Розувастатин є найефективнішим статином для зниження холестерину ЛПНЩ, підвищення холестерину ЛПВЩ та покращення ліпідного профілю в цілому.

2. Розувастатин має виражені плейотропні ефекти, зокрема антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні властивості, що сприяють його додатковим позитивним ефектам.

3. Клінічні дослідження підтверджують, що розувастатин, завдяки своїй високій гіполіпідемічній ефективності та потужному плейотропному впливу, не лише уповільнює прогресування атеросклерозу, а й сприяє регресії атеросклеротичних бляшок.

4. Застосування розувастатину асоціюється зі значним зниженням ризику серцево-судинних подій, зокрема інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті. Його ефективність доведена як у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, так і у первинній профілактиці серцево-судинних подій, що робить його оптимальним вибором для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

5. Використання генеричних препаратів розувастатину, зокрема Роместіну, робить терапію статинами доступнішою для широкого кола пацієнтів, не поступаючи при цьому якістю та безпекою.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Miao Hu. Current Perspectives on rosuvastatin / Miao Hu, Brian Tomlinson // *Integr Blood Press Control*. – 2013. – Vol. 6. – P. 15–25.
2. Stephen P. Adams. Rosuvastatin for lowering lipids / Stephen P. Adams, Sarpreet S. Sekhon, James M. Wright // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 2014 (11). – P. CD010254.
3. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers / P. D. Martin, M. J. Warwick, A. L. Dane [et al.] // *Clin Ther*. – 2003. – Vol. 25. – P. 2553–2563.
4. Quantitative and qualitative effects of rosuvastatin on LDL-cholesterol: what is the clinical significance? / M. Rizzo, K. Berneis, G. A. Spinis [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2009. – Vol. 63. – P. 478–485.
5. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
6. Pleiotropic effects of statins – clinical evidence / V. G. Athyros, A. I. Kakafika, K. Tziomalos [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2009. – Vol. 15. – P. 479–489.
7. Blum A. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis / A. Blum, R. Shamburek // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203. – P. 325–330.
8. Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients - a prospective case-series study / Orsolya Timár, Zoltán Szekanez, György Kerekes [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2013. – Vol. 15 (5). – P. R105/
9. Richard Kones. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective / Richard Kones // *Drug Des Devel Ther*. – 2010. – Vol. 4. – P. 383–413.
10. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy / Ulrike Resch, Franz Tatzber, Alexandra Budinsky, Helmut Sinzinger // *Br J Clin Pharmacol*. – 2006. – Vol. 61 (3). – P. 262–274.
11. Rosuvastatin protects against podocyte apoptosis *in vitro* / Fionnuala C. Cormack-Aboud, Paul T. Brinkkoetter, Jeffrey W. Pippin [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 404–412.
12. Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study / Huaguang Zheng, Hongwei Li, Yilong Wang [et al.] // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53 (10). – P. 3004–3013.
13. Feldstein C. A. Statins in hypertension: are they a new class of antihypertensive agents? / C. A. Feldstein // *Am J Ther*. – 2010. – Vol. 17. – P. 255–262.
14. Feldstein C. A. Statins as antihypertensives / C. A. Feldstein // *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. – 2008. – Vol. 3. – P. 92–97.
15. Antihypertensive effects of rosuvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: A systemic review and meta-analysis of randomized studies / Sungjae Lee, Seungwon Yang, Min Jung Chang // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (11).
16. Rosuvastatin Improves Cognitive Function of Chronic Hypertensive Rats by Attenuating White Matter Lesions and Beta-Amyloid Deposits / Lu Zheng, Ying Cai, Baoshan Qiu [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2020. – 2020.
17. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability / A. Schafer, D. Fraccarollo, M. Eigenthaler [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 1071–1077.
18. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome / Travis R. Sexton, Eric L. Wallace [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 39 (2). – P. 186–195.
19. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials / Philip Joseph, Robert Glynn, Eva Lonn [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2022. – Vol. 118 (3). – P. 897–903.
20. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2023. – Vol. 2023 (8). – P. CD013573.
21. Giuseppe Di Giovanni. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging / Giuseppe Di Giovanni, Stephen J Nicholls. // *Am J Prev Cardiol*. – 2022. – Vol. 11. – P. 100366.
22. Effect of Rosuvastatin on Outcomes in Chronic Haemodialysis Patients: Baseline Data from the AURORA Study / Bengt Fellström, Hallvard Holdaas, Alan G. Jardine [et al.] // *Kidney Blood Press Res*. – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 314–322.
23. Prevention of atherosclerosis in patients living with HIV / Ferruccio De Lorenzo, Marta Boffito, Sophie Collot-Teixeira [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. – 2009. – Vol. 5. – P. 287–300.
24. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) / Stephen J. Nicholls, Marilyn Borgman, Steven E. Nissen [et al.] // *Randomized Controlled Trial – Curr Med Res Opin*. – 2011. – Vol. 27 (6). – P. 1119–1129.
25. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial / Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon, Carolyn H. McCabe [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 1405–1410.
26. CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study / Jean-Marc Lablanche, Attilio Leone, Bela Merkely [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2010. – Vol. 103 (3). – P. 160–169.
27. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials / Yilong Pan, Yuan Tan, Bin Li, Xiaodong Li // *Lipids Health Dis*. – 2015. – Vol. 14. – P. 97.
28. Safety of rosuvastatin / James Shepherd, Donald B. Hunninghake, Evan A. Stein [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 94 (7). – P. 882–888.

Summary

Rosuvastatin: from lipid-lowering and pleiotropic effects to the impact on cardiovascular mortality

O. M. Barna

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Statins are the basis of treatment of dyslipidemia, which is one of the key risk factors for the development of atherosclerosis and its complications, in particular ischemic heart disease (IHD) and stroke. The article highlights the pharmacodynamics and mechanism of action of statins, their clinical efficacy and effect on the lipid profile. The results of the largest studies that studied the effect of rosuvastatin on endothelial dysfunction, its pleiotropic, anti-inflammatory and antioxidant effects, antiproliferative and antifibrotic effects are described. The effect of statins, in particular rosuvastatin, on the cardiovascular system and blood pressure, their antithrombotic effect and effect on the progression of atherosclerosis are described. The importance of bioavailability and efficacy of generic drugs, in particular Romestin, which is a more affordable alternative to the original drug, is emphasized.

Key words: cardiovascular diseases, cholesterol, statins, generic drugs

Стаття надійшла в редакцію: 07.03.2025

Стаття пройшла рецензування: 14.03.2025

Стаття прийнята до друку: 21.03.2025

Received: 07.03.2025

Reviewed: 14.03.2025

Published: 21.03.2025