

Комбінована ліпідознижувальна терапія — раціональний вибір для профілактики кардіоваскулярних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі. Призначення статинів для первинної та вторинної профілактики ССЗ зменшує ризики несприятливих серцево-судинних подій завдяки зниженню холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Однак у деяких клінічних випадках, попри застосування високодозової терапії статинами, у пацієнтів зберігаються залишкові серцево-судинні ризики, зокрема через недостатню ефективність монотерапії. Альтернативою для такої когорти пацієнтів може бути комбінація статинів з езетимібом.

Як відомо, ССЗ становлять основну причину смерті в усьому світі [1]. Зокрема, 2019 року серед загальної кількості 56,5 млн смертей 32,8% (18,6 млн були пов'язані із ССЗ, що вище на 17,8% (10,1 млн) смертей від новоутворень [2]. До найпоширеніших причин смерті від ССЗ належать: ішемічна хвороба серця (2,0%; 1,2 млн) та гіпертонічна хвороба [2].

Чинники ризику розвитку ССЗ

Метаболічні, поведінкові, екологічні та професійні чинники ризику негативно впливають на розвиток і прогресування ССЗ [1, 3-6]. Високий систолічний артеріальний тиск, дієта та рівень ХС ЛПНЩ належать до основних чинників ризику ССЗ, які становлять 25,0; 17,2 і 11,0% смертей від ССЗ відповідно [2].

Цільові рівні ХС ЛПНЩ

Більшість хворих на дисліпідемію не досягають оптимального рівня ХС ЛПНЩ за допомогою зміни способу життя та приймання доступних і недорогих статинів [7-11]. Так, за даними багаточислового дослідження DA VINCI, лише 33% із 5888 пацієнтів із дисліпідемією досягали цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого Європейським товариством кардіологів (ESC, 2019) [12]. У різних країнах Європи спостерігається подібна тенденція [13-15]. Дані австралійського дослідження за участю 61 407 пацієнтів засвідчили, що лише 36% його учасників досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ [16]. Проаналізувавши дані 44 млн жителів США, лише 36% пацієнтів із високим ризиком ССЗ мали рекомендований рівень ХС ЛПНЩ <70 мг/дл (~1,8 ммоль/л) [17].

Є кілька причин, чому більшість хворих не досягають необхідного рівня ХС ЛПНЩ. По-перше, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) та провідних кардіологічних спільнот США — Американського товариства кардіологів / Американського коледжу кардіологів (АНА/ACC, multi-society 2018) — необхідно досягати суттєвішого зниження рівня ХС ЛПНЩ, відповідно до принципу «чим нижче, тим краще» [18-20]. Наприклад, цільовий рівень ХС ЛПНЩ для пацієнтів із високим ризиком було зменшено до <1,8 ммоль/л. По-друге, простежується незацікавленість пацієнтів у зниженні рівня ХС ЛПНЩ завдяки зміні способу життя або регулярному фармакологічному лікуванню через недостатньо швидкі результати.

Додатковою перешкодою також можуть стати високі ціни на нові препарати, як-от інгібітори PCSK9, які необхідно приймати для швидкого досягнення цілей лікування. Зважаючи на те, що 9,1% пацієнтів мають непереносимість до статинів, альтернативних підходів до зниження ХС може бути недостатньо.

Препарати для корекції дисліпідемії

У рекомендаціях ESC (2019) та АНА/ACC/multi-society (2018) зазначено перелік фармацевтичних препаратів, які можливо застосовувати для зниження рівня ліпідів у крові та зменшення ризику ССЗ у пацієнтів із дисліпідемією (таблиця).

Згідно із зазначеними настановами статини є першою лінією терапії для первинної та вторинної профілактики ССЗ у пацієнтів із гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією.

Механізм дії статинів

Статини допомагають знизити синтез холестерину в організмі завдяки конкурентному інгібуванню ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази [19]. Зменшення синтезу холестерину в печінці зумовлює підвищення поверхневої експресії рецепторів ХС ЛПНЩ, що, своєю чергою, збільшує поглинання ХС ЛПНЩ, призводячи до зниження рівня ХС ЛПНЩ, ApoB-100 і тригліцеридів у сироватці крові. Завдяки конкурентному пригніченню ГМГ-КоА, дозозалежну ефективність статинів використовують у клінічній практиці для ескалації лікування від низької / середньої до високоінтенсивної терапії статинами для пацієнтів групи ризику. Відомо, що статини низької / середньої інтенсивності сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 30-50% і тригліцеридів на 20%, тоді



М.С. Черська

як високої інтенсивності — на >50 і 40% відповідно [19, 31]. Водночас статини можуть підвищувати рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) залежно від дози застосування на 10% [32].

За даними досліджень, у пацієнтів, які отримували статини, не виявлено значущого підвищення рівня ліпопротеїну (а) [Lp(a)] [33, 34].

Назва	МоА	Тип	RoA	ХС ЛПНЩ	ТГ	МАСЕ
Статини низької / середньої інтенсивності	Інгібування HMG-CoA-редуктази, плейотропне	Таблетки	Раз/день, п.о.	-30%	-20%	-22%
Статини високої інтенсивності	Інгібування HMG-CoA, плейотропне	Таблетки	Раз/день, п.о.	-50%	-40%	-15% ^a
Езетиміб	Інгібування NPC1L1	Таблетки	Раз/день, п.о.	-24%	-12%	-6%
Еволюкумаб	Інгібування PCSK9	Ін'єкції	Раз на 2 тижні/ щомісяця, п.с.	-60%	-26%	-15%
Алірокумаб	Інгібування PCSK9	Ін'єкції	Раз на 2 тижні/ щомісяця, п.с.	-60%	-26%	-15%
Фібрати	Активізація PPARα	Таблетки	Раз на день, п.о.	-20%	-50%	-10%
Ікосапент етиловий	Зниження рівня ТГ, плейотропне	Таблетки	Двічі на день, п.о.	-6%	-20%	-25%

Примітка. ^aНаведене зниження МАСЕ для статинів високої інтенсивності належить до додаткової переваги порівняно зі статинами низької / середньої інтенсивності. HMG-CoA – 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А, LDL-C – холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), МАСЕ – основні несприятливі серцево-судинні події, МоА механізм дії, NPC1L1 – Niemann-Pick C1-like - C1 білок Німана-Піка, PCSK9 – пропротеїн конвертаза субтилізин-кексинового типу 9, PO (п.о.) – пероральний, PPAR-α – рецептор проліфератора пероксисоми альфа, RoA – шлях введення, SC – підшкірно, TG(TГ) – тригліцериди. Адаптовано за D. T. Michaeli, 2023.

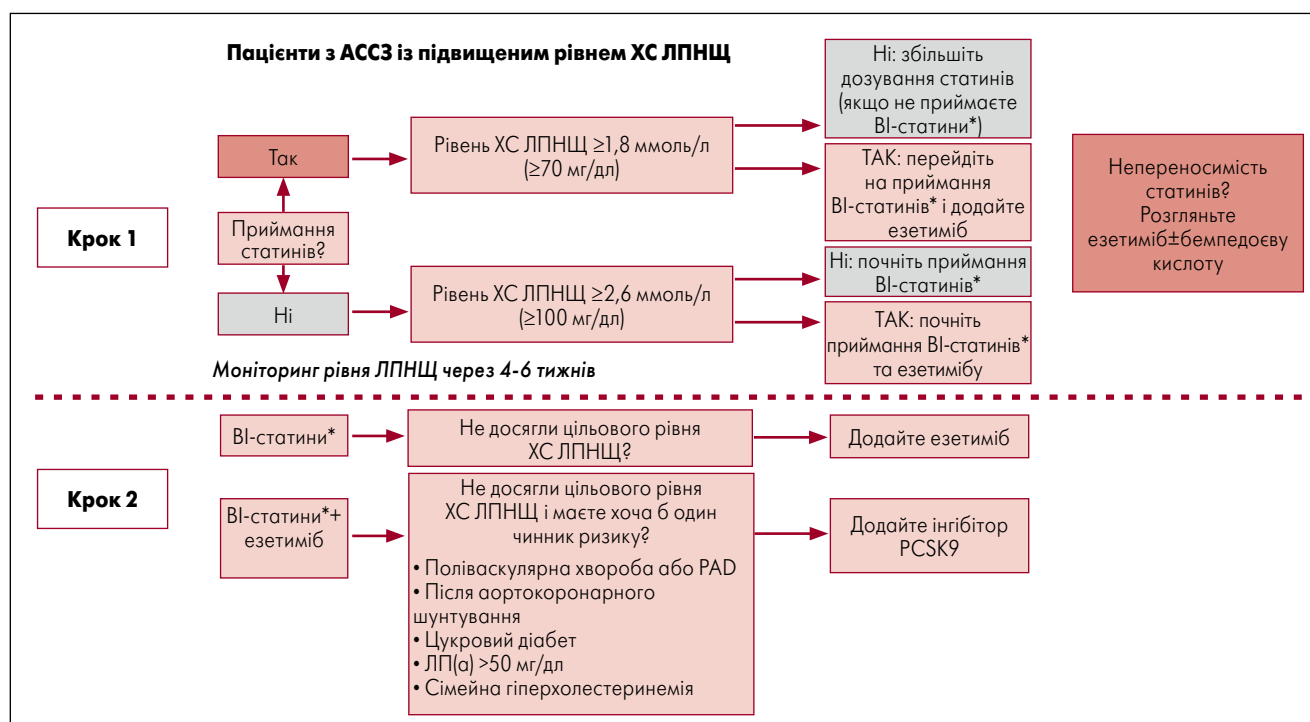


Рисунок. Алгоритм лікування дисліпідемії у пацієнтів з АССЗ

Примітки: * ВІ-статини – статини високої інтенсивності або максимально переносима терапія статинами; АССЗ – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ВІ-статини – статини високої інтенсивності, ЛП(а) – ліпопротеїн-а, PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9. Адаптовано за M. Averga, 2021.

Окрім зміни рівня ліпідів у крові, результати досліджень *in vitro* та *in vivo* підтвердили, що статини мають корисні кардіопротекторні плейотропні ефекти, як-от поліпшення ендотеліальної дисфункції, підвищення біодоступності оксиду азоту; антиоксидантні властивості, пригнічення запальних реакцій і стабілізація атеросклеротичних бляшок [35, 36]. Однак значення цих плейотропних ефектів у клінічній практиці досі лишається дискусійним [37].

Ефективність статинів

Для профілактики ССЗ ефективність статинів підтверджується даними метааналізів [38-50]. Так, аналізуючи дані 170 тис. пацієнтів, виявлено зниження ХС ЛПНЩ на 38,67 мг/дл (1 ммоль/л), що пов'язане зі зниженням ризику серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) на 22% (95% ДІ від -20 до -24; $p < 0,0001$) на тлі терапії статинами низької / помірної інтенсивності [38].

Це підтверджує, що рівень ХС ЛПНЩ є достовірним сурогатним параметром для клінічних кінцевих точок МАСЕ та серцево-судинної смерті. Подальша інтенсифікація терапії забезпечувала додаткове зниження ризику МАСЕ на 15% (95% ДІ від -11 до -18; $p < 0,0001$) [38]. Отримані результати узгоджуються з даними в когортах осіб первинної та вторинної профілактики [40, 41, 48, 49, 51]. У пацієнтів із низьким ризиком ССЗ (<10%) терапія статинами сприяла зниженню ризику серйозних судинних подій (ВР 0,79; 95% ДІ 0,77-0,81 на 1,0 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ) незалежно від попередніх захворювань судин [40]. Завдяки статинотерапії ризик смертності від усіх причин знижувався на 9% на кожен 1,0 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ. Оскільки статини метаболізуються в печінці, інгібітори та індуктори системи цитохромів Р450 (СYP), зокрема протимікробні препарати, антагоністи кальцію, циклоспорин і грейпфрутовий сік, можуть призводити до міжлікарської взаємодії, що позначатиметься на їх біодоступності, а зрештою, – на збільшенні побічних ефектів або обмеженні терапевтичної дії.

Так, за даними недавнього метааналізу 176 досліджень за участю 4,1 млн пацієнтів, 9,1% осіб мали непереносимість статинів [25]. Вік, жіноча стать, азіатська та негроїдна (екваторіальна) раси, ожиріння, цукровий діабет, гіпотиреоз, хронічні захворювання печінки, ниркова недостатність, антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, вживання алкоголю та високі дози статинів асоціювалися з більшим ризиком непереносимості статинів [25]. Попри те, що статини є препаратами першої лінії для корекції дисліпідемії, зокрема в осіб із гіперхолестеринемією або гіпертригліцеридемією, у багатьох пацієнтів рівень ліпідів у крові залишається вищим за встановлені ESC (2019) цільові рівні. Упродовж останніх двох десятиліть вчені активно працювали над розробкою нових варіантів фармакологічного лікування ССЗ, щоб зменшити ризик несприятливих серцево-судинних подій серед пацієнтів групи ризику. Власне, сучасні засоби такої терапії рекомендовано призначати як ад'ювант до статинів середньої / високої інтенсивності або як препарати монотерапії в пацієнтів із непереносимістю статинів.

Вплив езетимібу на дисліпідемію

Езетиміб вибірково пригнічує всмоктування холестерину в тонкому кишечнику, не змінюючи при цьому поглинання інших поживних речовин і вітамінів [56, 57]. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику. Дані дослідження генетичного секвенування (за участю понад 90 тис. пацієнтів) підтвердили значно нижчі рівні ХС ЛПНЩ і менший ризик ішемічної хвороби серця в пацієнтів із мутаціями NPC1L1 [58].

За даними досліджень, порівняно з монотерапією статинами, їх комбінація з езетимібом знижувала рівень ХС ЛПНЩ на 24%, АроВ-100 – на 14%, тригліцеридів – на 12% і високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) – на 13% [59-61]. Відповідно до результатів рандомізованого контрольованого подвійного сліпого дослідження IMPROVE-IT, яке налічувало 18 144 пацієнтів після гострого коронарного синдрому з подальшим спостереженням упродовж 6 років, езетиміб, який додавали до симвастатину, порівняно з монотерапією симвастатином, знижував ризик МАСЕ на 6% (95% ДІ від 1 до 11; $p = 0,016$).

Дані дослідження ENHANCE не підтвердили, що додавання езетимібу до статинів значно зменшує товщину інтими та медіа в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією, хоча результати дослідження SHARP і SEAS засвідчили ефективність езетимібу для профілактики ішемічних серцево-судинних подій [62-65]. Безпеку та ефективність застосування езетимібу також було підтверджено численними даними метааналізів [61, 66-70].

Зокрема, у дослідженні EWTOPIA-75 вивчали ефективність монотерапії езетимібу для первинної серцево-судинної профілактики в пацієнтів віком >75 років. Для приймання езетимібу (10 мг на день) 3796 пацієнтів розподілили у випадковий спосіб, щоб порівняти отриманий ефект зі звичайним лікуванням. Після середнього періоду спостереження 4,1 року застосування езетимібу знизило частоту МАСЕ на 34% (ВР 0,66; 95% ДІ 0,50-0,86; $p = 0,002$) [71]. Порівняно з монотерапією статинами, ад'ювантна терапія езетимібом не збільшувала частоту виникнення побічних ефектів і не призводила до припинення лікування.

Висновки

Для запобігання серцево-судинним подіям нині міжнародні наукові групи активно працюють над розробкою нових препаратів, що допомагатимуть ефективно

знижувати рівень ліпопротеїнів. Комбіновану терапію широко застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, а віднедавна – і дисліпідемії. Основною метою розробки поєднання комбінацій препаратів є підвищення ефективності терапії завдяки мінімізації частоти небажаних побічних ефектів і поліпшення прихильності пацієнта до лікування. На думку S.R. Gnanenthiran et al. (2023), комбінована терапія препаратами з фіксованими дозами діючих речовин в одній таблетці (single-pill) може сприяти доповненню та поліпшенню наявних стратегій для зменшення загального ризику ССЗ.

Сьогодні на фармринку України комбінований засіб розувастатину та езетимібу представлено препаратом **Розуліп® Плюс** (виробник ЗАТ «Фармацевтичний завод «ЕГІС»). Рекомендована добова доза препарату – одна капсула (містить 10 мг розувастатину і 10 мг езетимібу) або 20 мг розувастатину і 10 мг езетимібу, яку приймають незалежно від вживання їжі. Розуліп® Плюс є препаратом вибору для комбінованої ліпідознижувальної терапії. Терапевтичний ефект спостерігається впродовж 1-го тижня після початку лікування, через 2 тижні він досягає 90% можливого, а через 4 тижні – максимального рівня.

Список літератури знаходиться в редакції



РОЗУЛІП® ПЛЮС*

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ¹ контроль холестерину

- 🟡 Розувастатин пригнічує синтез холестерину в печінці
- 🟠 Езетиміб пригнічує абсорбцію екзогенного холестерину в кишечнику



1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: • для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; • заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, астения, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. №UA/16808/01/01, Р.П. №UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

