

Місце комбінованої гіполіпідемічної терапії в лікуванні гіперхолестеринемії у хворих із високим серцево-судинним ризиком

Наприкінці квітня 2020 р. відбулася онлайн-конференція «Українська ліпідна школа». У межах заходу були розглянуті актуальні питання лікування гіперхолестеринемії, атеросклерозу й захворювань, що виникають як їхній наслідок. Актуальну тему щодо місця комбінованої гіполіпідемічної терапії в лікуванні гіперхолестеринемії у хворих із високим серцево-судинним ризиком представив старший науковий співробітник відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Вадим Юрійович Романов.

Доповідач відмітив необхідність визначення рівня загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) для виявлення пацієнтів із високим та дуже високим СС-ризиком. Головною метою лікування гіперхолестеринемії є зменшення вмісту ХС ЛПНЩ. Це пов'язано з тим, що на підставі результатів понад 200 різних клінічних досліджень, в які було включено близько 2 млн учасників, виявлено постійну прямо пропорційну залежність між абсолютним зниженням рівня ХС ЛПНЩ та ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань.

Доведено, що зниження концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоційоване зі зменшенням імовірності виникнення великих СС-подій на 21-24%, загальної смертності — на 12%. На жаль, лише приблизно 27,1% хворих досягають рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, що є цільовим показником для пацієнтів із високим СС-ризиком, а для осіб із дуже високим він становить <1,4 ммоль/л згідно з настановою Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемій 2019 р. За неможливості досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ відповідно до наявного ступеня СС-ризiku в пацієнта рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на 50% від початкового значення.

На сьогодні монотерапія статинами лишається основою як у первинній, так і вторинній профілактиці атеросклеротичних СС-захворювань зі ступенем доказовості ІА. Розувастатин — інгібітор ГМГ-КоА-редуктази ІV генерації — статин із максимальною ліпідознижувальною активністю щодо ферменту ГМГ-КоА-редуктази.

В.Ю. Романов зауважив, що, мабуть, найвідомішим серед порівняльних досліджень ефективності статинів є рандомізоване випробування STELLAR, в якому оцінювали вплив різних доз розувастатину (10-80 мг/добу), аторвастатину (10-80 мг), симвастатину (10-80 мг) і правастатину (10-40 мг) на ліпідний профіль 2268 осіб із гіперхолестеринемією. При застосуванні стартової дози розувастатину 10 мг/добу середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на гіперхолестеринемію складало 42-51%, тоді як при використанні

інших статинів подібний результат досягався за рахунок значного підвищення дози. У дослідженні VOYAGER вивчали ефект терапії статинами 8496 пацієнтів у чотирьох підгрупах: з атеросклеротичними СС-захворюваннями, гіперхолестеринемією, цукровим діабетом, високим ризиком СС-ускладнень $\geq 7,5$. В усіх групах розувастатин у дозі 40 мг порівняно з аторвастатином по 80 мг мав невеликі, але достовірні переваги.

Слід пам'ятати, що для всіх статинів працює так зване правило 6: кожне подвоєння дози додає до гіполіпідемічної активності препарату лише 6%. Тобто у разі підвищення дози аторвастатину та розувастатину від мінімальної до максимальної можна додатково отримати лише 18% гіполіпідемічної ефективності. З одного боку, це може призвести до підвищення вірогідності

виникнення побічних явищ, з іншого — до несприятливої реакції з боку пацієнта щодо приймання статинів у максимальних дозах і, як наслідок, зменшення комплаєнсу.

Одним із варіантів розв'язання проблеми щодо досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до наявного ступеня СС-ризiku є призначення комбінованого гіполіпідемічного лікування, а саме додавання до статинотерапії інгібітора абсорбції ХС езетимібу. Комбіноване застосування статинів та езетимібу — яскравий приклад синергічної дії двох препаратів, направленої на різні ланки розвитку гіперхолестеринемії. Відомо, що на тлі приймання статинів відбувається пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази, що зумовлює низку послідовних реакцій, внаслідок яких спостерігаються зниження внутрішньоклітинного вмісту



В.Ю. Романов

ХС, компенсаторне підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів і, відповідно, прискорення катаболізму ХС ЛПНЩ.

За принципом зворотного зв'язку, якщо у клітинах знижується концентрація ХС, компенсаторно може зрости абсорбція ХС у кишечнику, який поступає з їжею або жовчними кислотами. Езетиміб накопичується в епітелії тонкого кишечника, де селективно пригнічує інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних розчинних стеролів. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів — білок Niemann-Pick C1-Like 1, що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику. Препарат розповсюджується на щіткової смужці тонкої кишки, пригнічує абсорбцію ХС і таким чином зменшує доставку інтестинального ХС до печінки. Як наслідок, комбінація цих препаратів дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 65% від початкового.

Лектор підкреслив, що в контексті ефективності гіполіпідемічної терапії у пацієнтів групи високого СС-ризiku, зумовленого супутніми хронічними захворюваннями, примітним стало дослідження SHARP тривалістю 2,5 року. За його результатами виявлено, що в осіб із гіперхолестеринемією і хронічною хворобою нирок (ХХН), які отримували комбінацію статинів та езетимібу, достовірно знижувався рівень ХС ЛПНЩ майже на 1,0 ммоль/л порівняно з таким у хворих контрольної групи. Призначене лікування додатково зменшувало СС-ризик на 17%.

На основі даних дослідження організація KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) внесла у свої рекомендації вказівку, що пацієнти віком >50 років із ХХН повинні отримувати статини, особи із ХХН III-IV ст. — з езетимібом за потреби. Також у європейській настанові щодо лікування дисліпідемій 2019 р. зазначено, що у пацієнтів із ХХН III-V ст.

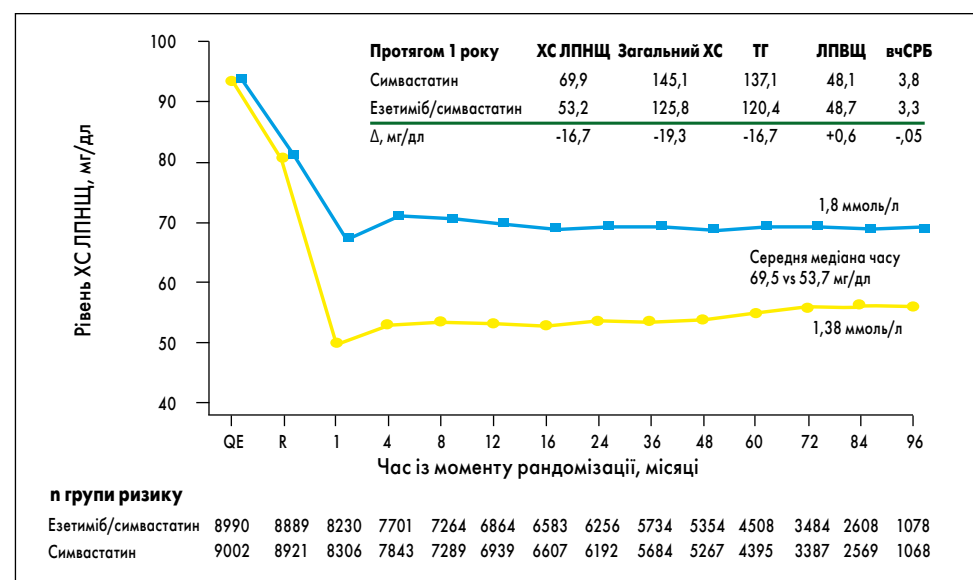


Рис. 1. Підвищення клінічної користі при лікуванні комбінацією езетимібу та симвастатину пацієнтів із ГКС: дослідження IMPROVE-IT

Примітки: ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності, ТГ — тригліцериди, вЧСРБ — високочутливий С-реактивний білок.

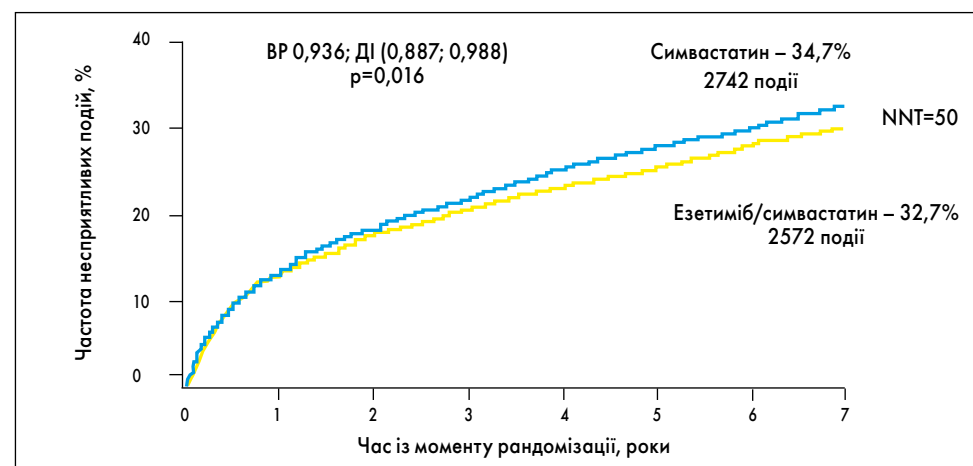


Рис. 2. Зниження частоти розвитку основних СС-подій при лікуванні комбінацією езетимібу та симвастатину пацієнтів із ГКС: дослідження IMPROVE-IT

Примітки: BP — відносний ризик, ДІ — довірчий інтервал, NNT — середня кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одного несприятливого наслідку.

та гіперхолестеринемією, які не перебувають на діалізі, рекомендоване застосування статинотерапії або її комбінації з езетимібом.

У своїй доповіді Вадим Юрійович також акцентував увагу на результатах дослідження PRECISE-IVUS, присвяченого оцінюванню впливу комбінованої гіполіпідемічної терапії езетимібом і аторвастатином на регрес атеросклеротичних бляшок із використанням методу внутрішньосудинного ультразвукового дослідження у хворих, яким виконували черезшкірні втручання на коронарних артеріях. Виявилося, що таке лікування сприяє зменшенню об'єму атеросклеротичних бляшок у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) на 2,3%, що значно перевершує результати подібних випробувань із застосуванням монотерапії статинами.

Отримані дані підтверджують гіпотезу про пряму залежність між регресом атеросклеротичної бляшки і низькою концентрацією ХС ЛПНЩ у хворих на ГКС. Отже, поєднане використання статинів і езетимібу може бути особливо ефективним підходом у веденні хворих із високим ризиком розвитку ускладнень, асоційованих з ішемічною хворобою серця (ІХС), наприклад, за наявності високої концентрації ХС ЛПНЩ, цукрового діабету, встановленого діагнозу СС-патології або сімейної гіперхолестеринемії.

Особливо доповідач відмітив результати випробування IMPROVE-IT, в яке було включено понад 18 тис. пацієнтів із 39 країн, що були клінічно стабільними у термін менш ніж 10 днів після ГКС (рис. 1). За словами одного із провідних дослідників К. Кеннона, в IMPROVE-IT було вперше продемонстроване збільшення клінічної користі при додаванні до статину (симвастатину) гіполіпідемічного препарату з іншим механізмом дії (езетимібу). На початку дослідження середній рівень ХС ЛПНЩ серед осіб із ГКС становив 2,46 ммоль/л в обох групах лікування. При використанні симвастатину в дозі 40 мг рівень ХС ЛПНЩ знизився до 1,81 ммоль/л через один рік. При додаванні езетимібу (10 мг) до симвастатину середній вміст ХС ЛПНЩ упродовж року зменшився ще більше: до 1,38 ммоль/л. Протягом семи років між двома видами терапії зберігалася значна різниця у досягнутих рівнях ХС ЛПНЩ.

На думку К. Кеннона в контексті отриманих результатів, «що нижче, тим краще». Так, додаткової клінічної вигоди було досягнуто у пацієнтів із показником ХС ЛПНЩ, значно меншим від рекомендованого порогового 1,8 ммоль/л. Додавання езетимібу до симвастатину на 25% додатково знижувало рівень ХС ЛПНЩ і на 6% — відносний ризик основних СС-ускладнень (рис. 2). У групі лікування симвастатином та езетимібом спостерігалася статистично

значуще зниження частоти таких несприятливих клінічних результатів, як смерть від СС-подій, тяжкі ускладнення ІХС (нелетальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, яка потребує госпіталізації, виконання ревааскуляризації) або нефатальний інсульт (у 32,7 і 34,7% хворих відповідно; $p=0,016$).

Однак, незважаючи на сучасні рекомендації щодо активної тактики застосування статинотерапії, більшість хворих продовжують мати високий резидуальний ризик розвитку СС-ускладнень у майбутньому, що пов'язано також зі значною часткою пацієнтів, у яких лишається підвищений рівень ХС ЛПНЩ.

Це потребує втілення нових підходів до гіполіпідемічної терапії, зокрема використання комбінації статинів з езетимібом, особливо в осіб зі значущою вірогідністю появи СС-подій (цукровий діабет, ГКС, сімейна гіперхолестеринемія, ожиріння тощо).

На додаток, у світлі останніх європейських рекомендацій щодо лікування дисліпідемій 2019 р. спікер наголосив, що доцільно виділити два наступних положення:

1. Якщо неможливо досягти цільових значень ХС ЛПНЩ після призначення статинів у максимально переносимих дозах, рекомендовано застосовувати комбіновану терапію з езетимібом.

2. Якщо є порушена толерантність до статинів у різних дозах (навіть після заміни препарату).

На даний час на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений перший комбінований препарат Розуліп® Плюс, який випускається у двох комбінаціях — 10 мг розувастатину / 10 мг езетимібу та 20 мг розувастатину / 10 мг езетимібу. Застосування цього лікарського засобу дозволяє не тільки оптимізувати рівень ХС ЛПНЩ у крові, але й забезпечити кращу прихильність до лікування, поліпшити прогноз у пацієнтів груп високого і дуже високого СС-ризик.

Підготувала Іванна Садівська

3

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*



У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*



Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. JAMA. 2014.

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

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 статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.

Р.П. №УА/16808/01/01, УА/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 практики.

Контакти представника виробника
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

