

Б. Юг, Б. Барбич-Жагар, М. Грошель і співавт.

FROZEN: клінічне неінтервенційне дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії розувастатином у пацієнтів з гіперліпідемією



Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Найпоширенішою їх причиною є атеросклероз, який прискорюється кількома факторами (насамперед гіперліпідемією, яка вважається найважливішою) [2].

Згідно з Європейськими настановами щодо профілактики ССЗ, у клінічній практиці рекомендується знижувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) із застосуванням статинів для зменшення серцево-судинних ускладнень. Що значніше зниження рівня ХС ЛПНЩ, тим більше знижується ризик серйозних серцево-судинних ускладнень [3, 5].

Ефективність терапії статинами очевидна. Цей підхід застосовується в клінічній практиці роками, але частота серцево-судинних ускладнень все ще залишається високою [6, 8]. Прихильність пацієнтів до лікування не є оптимальною; 80% хворих з високим ризиком не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ [2]. За деякими даними, 77% пацієнтів, котрі приймали статини, припиняли лікування протягом 2 років [4].

За даними клінічних досліджень, лікарі зазвичай призначають статини в низьких дозах і вкрай рідко підвищують їх. Це є причиною того, що, навіть отримуючи лікування, пацієнти залишаються в зоні підвищеного ризику розвитку та загострення ССЗ [4, 9]. У цій публікації ми надаємо результати неінтервенційного дослідження FROZEN, у якому оцінювали ефективність та безпеку застосування розувастатину виробництва компанії KRKA (Роксера®) в пацієнтів з гіперліпідемією [10].

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в Словенії у багатопрофільних лікарнях. Загалом було відібрано 1627 пацієнтів з гіперліпідемією з помірним, високим або дуже високим серцево-судинним ризиком (ССР). Період спостереження становив 3 місяці з 2 запланованими контрольними візитами. Початкову дозу розувастатину визначали з огляду на вихідні рівні ліпідів і ССР. Під час другого візиту проводили моніторинг рівня ліпідів у крові, частоти побічних реакцій (ПР) і досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ згідно з настановами ESC/EAS 2011:

- 2,99 ммоль/л у пацієнтів з помірним ССР;
- 2,49 ммоль/л у пацієнтів з високим ССР;
- 1,79 ммоль/л та/або зниження на $\geq 50\%$ у пацієнтів з дуже високим ССР.

Успіх терапії розувастатином вимірювався часткою пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Результати

Середній вік пацієнтів становив $62,7 \pm 10,2$ року, частка чоловіків і жінок дорівнювала 50/50 (%). У дослідженні взяли участь 407 (25%) пацієнтів з дуже високим ССР, 780 (48%) хворих з високим ризиком і 420 (26%) пацієнтів з помірним ризиком. Не було даних про класифікацію ризику для 20 (1%) хворих. Препарат Роксера® застосовували в 6 різних дозах: 5, 10, 15, 20, 30 та 40 мг. На початку терапії середня доза розувастатину становила $17,8 \pm 9,1$ мг. Через 3 місяці 1543 пацієнти (94,8%) продовжили терапію, припинив – 41 (2,5%) учасник; про 43 хворих (2,6%) даних не було. Під час підтримувальної терапії середня доза склала $19,0 \pm 9,3$ мг. У ході дослідження рівні загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ) достовірно значно знизилися ($p < 0,0001$). Після 3 місяців середнє абсолютне зниження ЗХС становило $2,1 \pm 1,2$ ммоль/л, відносне зниження – $29,3 \pm 14,7\%$. Середнє абсолютне зниження ХС ЛПНЩ склало $1,8 \pm 1,1$ ммоль/л, відносне зниження – $37,2 \pm 22,7\%$;

зниження рівня ТГ – $0,6 \pm 1,4$ ммоль/л і $18,7 \pm 34,7\%$ відповідно. Зміни рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) були недостовірними (рис.).

Під час дослідження рівень ХС ЛПНЩ достовірно знизився ($p < 0,0001$) незалежно від категорії ССР. У пацієнтів помірного ризику зниження становило $1,7 \pm 1,1$ ммоль/л ($35,1 \pm 22,7\%$), високого ризику – $1,9 \pm 1,1$ ммоль/л ($37,8 \pm 22,5\%$), дуже високого ризику – $1,7 \pm 1,1$ ммоль/л ($38,1 \pm 2,34\%$) відповідно (табл. 1).

Лікування препаратом Роксера® було визнано успішним у 685 пацієнтів (42,1%) (табл. 2). Хворі добре переносили терапію; в 1481 пацієнта (91,0%) не було зареєстровано жодних ПР. Щодо 52 хворих (3,2%) даних не отримано. ПР, що могли бути причинно пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 86 пацієнтів (5,3%), у решти 8 хворих (0,5%) зв'язку встановлено не було. Найпоширенішою ПР була міалгія, про яку повідомили 24 пацієнти (1,5%). Інші ПР трапляються рідше за 1%. Ці результати підтверджують високу безпеку лікування препаратом Роксера®.

Обговорення

Гіперліпідемія – це порушення ліпідного обміну, що має хронічний перебіг і потребує ретельного моніторингу та лікування. Під час терапії у довгостроковій перспективі важливо досягти та підтримувати цільовий рівень ХС ЛПНЩ. Це єдиний спосіб забезпечити оптимальний захист. У нашому неінтервенційному дослідженні 76% пацієнтів з діагнозом гіперліпідемії, перебуваючи на амбулаторному лікуванні, раніше вже отримували гіполіпідемічну терапію; лише 24% отримували статини вперше. Протягом 3-місячної терапії рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ значно знизилися ($p < 0,0001$), що підтверджує ефективність лікування розувастатином.

Застосування розувастатину було досить ефективним для всіх груп пацієнтів, оскільки лікування більшості хворих було оцінено як успішне. Однак, якщо аналізувати результати за категоріями ризику, можна констатувати, що успішне лікування спостерігалось частіше в пацієнтів групи помірного ризику (56,7%), ніж у хворих з високим і дуже високим ризиком (37,8 і 37,4% відповідно) (табл. 3). Це означає, що в пацієнтів з помірним ССР легше досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ніж у хворих з високим або дуже високим ризиком. Окрім того, низка інших досліджень показала, що в реальній клінічній практиці існують значні труднощі в досягненні цільових рівнів. У деяких випробуваннях цільові рівні не були досягнуті у 80% пацієнтів з високим ССР. Це вказує на те, що, незважаючи на лікування, все ще залишається ризик розвитку та загострення ССЗ [8, 9]. За даними деяких досліджень, лікарі зазвичай призначають занадто низьку дозу статину та рідко титрують її до рекомендованої дози; це було підтверджено і в нашому дослідженні [9]. Однак результати також свідчать і про те, що лікування розувастатином є безпечним і добре переноситься пацієнтами. Протягом 3 місяців випробування 91% хворих не повідомили про будь-які ПР від прийому препарату. Профіль безпеки розувастатину був схожий на той, який спостерігався в низці великих клінічних досліджень [9].

Висновки

Основною довгостроковою метою лікування гіперліпідемії є запобігання серцево-судинним ускладненням,

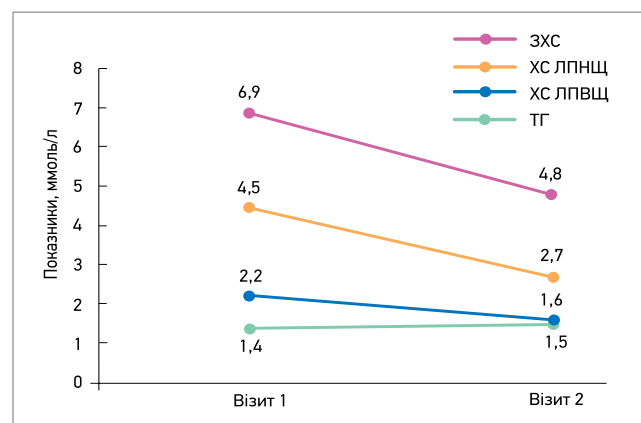


Рис. Середні значення рівня ліпідів у крові на час 1-го та 2-го візитів

Таблиця 1. Зниження рівня ХС ЛПНЩ залежно від рівня ССР

	Візит 1	Візит 2	Абсолютна різниця	Відносна різниця	Значення р
ХС ЛПНЩ	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	%	
Помірний ССР	4,6±0,1	2,9±0,8	-1,7±1,1	-35,1±22,7	p<0,0001
Високий ССР	4,6±1,1	2,8±0,9	-1,9±1,1	-37,8±22,5	p<0,0001
Дуже високий ССР	4,1±1,2	2,4±0,8	-1,7±1,1	-38,1±23,4	p<0,0001

Таблиця 2. Успіх лікування залежно від рівня ССР

	Помірний	Високий	Дуже високий
Дуже успішне	238 (56,7%)	295 (37,8)	152 (37,4%)
Успішне	130 (30,9%)	371 (47,5%)	206 (50,6%)
Неуспішне	29 (6,9%)	54 (6,9%)	27 (6,6%)
Немає даних	23 (5,5%)	61 (7,8%)	22 (5,4%)

Таблиця 3. Дані щодо використання дозувань розувастатину в різних групах ССР

Рівень ССР	Помірний	Високий	Дуже високий
Пацієнти з початковою дозою ≤ 10 мг	46%	36%	27%
Середня початкова доза	15,7 мг	17,4 мг	20,5 мг
Середня підтримувальна доза	16,8 мг	18,4 мг	22,2 мг
Пацієнти, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ	56,7%	37,8%	37,4%

тому важливо, щоб підвищений рівень ХС ЛПНЩ був знижений до рекомендованого цільового рівня згідно з категорією ССР, а також, щоб цей рівень підтримувався в довгостроковій перспективі. Незважаючи на надзвичайно чіткі вказівки щодо лікування гіперліпідемії, пацієнти в реальній клінічній практиці часто залишаються або без лікування, або отримують невідповідне лікування. Крім того, наше дослідження показало, що лікування хворих з високим і дуже високим ССР у багатьох випадках було недостатньо ефективним, оскільки частка цих пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, була меншою порівняно з групою помірного ризику. На основі результатів дослідження можна стверджувати, що Роксера® є безпечним та ефективним препаратом для лікування гіперліпідемії в пацієнтів з помірним, високим і навіть дуже високим ССР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття скорочена та адаптована після першої публікації. Вперше опубліковано в Med Razgl. 2019; 58 (4): 523-32.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТІВ



Караді Іштван,
кафедра внутрішньої медицини та гематології
Університету Земмельвейса (м. Будапешт, Угорщина)

Атеросклеротичні ССЗ посідають провідне місце в структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в цивілізованому світі. Клінічні дослідження показали важливу роль ХС ЛПНЩ в атерогенезі. Зниження рівня ХС ЛПНЩ значно і суттєво зменшує ризик смерті від тяжких судинних катастроф, насамперед від гострого коронарного синдрому. Відкриття інгібіторів ГМК-КоА-редуктази, відомих як статини (Endo, 1976), стало знаковою віхою в боротьбі з атеросклерозом. Антиатеросклеротичні ефекти статинів зумовлені як значним зниженням рівня ХС ЛПНЩ і зменшенням ліпідного ядра, так і безпосередньою дією на атеросклеротичні бляшки – так званими плейотропними ефектами. Плейотропні ефекти статинів сприяють стабілізації нестабільних бляшок, відповідальних за 80% гострих коронарних синдромів. Тому статини є найважливішою групою препаратів для ефективного лікування. Однак найпоширенішим фактором, що впливає на ССР, є неадекватна терапія статинами.

З одного боку, це означає, що при застосованих дозах значна частина пацієнтів не досягає цільових рівнів ХС ЛПНЩ, що відповідно впливає на ССР пацієнта. А з іншого боку, частина пацієнтів припиняє лікування і, на жаль, часто назавжди. Відміна статину має серйозні наслідки в довгостроковій перспективі, і дослідження однозначно демонструють значне збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності внаслідок відміни.

Луг та його співавтори в дослідженні FROZEN оцінювали ефективність лікування розувастатином щодо досягнення цільового ХС ЛПНЩ у 1627 пацієнтів. Лікування розувастатином було безпеч-

ним та ефективним у всіх групах ризику зі значним зниженням рівнів ХС ЛПНЩ. На жаль, показники досягнення цілей були менш обнадійливими в пацієнтів із дуже високим ССР, серед яких лише 37,4% досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ. Висновки дослідження зрозумілі. У повсякденній медичній практиці статини застосовуються в недостатньо ефективних дозах, а лікарі загальної практики (і навіть деякі спеціалісти) не прагнуть титрувати дозу статину до ефективної для більш значного зниження ССР.

Найважливішим аспектом сучасної гіполіпідемічної терапії є довгострокове забезпечення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Лікар повинен прагнути підібрати ефективну дозу статину для тривалого застосування та, за необхідності, коригувати її. Пацієнти мають бути обізнані про важливість досягнення цільових рівнів холестерину, знати числові значення цих рівнів, оскільки ці дані також є орієнтиром для пацієнта під час лікування.

Одним із дуже важливих результатів дослідження Frozen є те, що крім ефективності в ньому була справді хорошою безпека лікування Роксеро. Зважаючи на певний страх пацієнтів перед можливими ПР, роль лікаря загальної практики полягає не лише в навчанні пацієнта для розуміння важливості лікування, а й у спростуванні страху перед ПР. У випадку розвитку ПР необхідно не лише негайно знизити дозу чи відмінити статин, а слід ретельно проаналізувати можливі інші причини цієї ПР, щоб визначити справжню проблему і, якщо можливо, повторно призначити статин у допустимій дозі для подальшого зниження ССР.



Олег Йосипович Жарінов,
завідувач кафедри функціональної діагностики Національної
медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ),
доктор медичних наук, професор

За даними Європейського оглядового дослідження EUROASPIRE V, у випадку застосування гіполіпідемічних засобів цільові рівні ліпідів досягаються в Україні лише в 17% пацієнтів. Отже, приблизно в 5 із 6 пацієнтів гіполіпідемічна терапія не досягає основної мети, відтак, залишковий ССР залишається високим. Зазначена проблема постає ще гостріше з огляду на зниження цільових рівнів ХС ЛПНЩ у рекомендаціях із лікування дисліпідемій 2019 року. Перший крок на шляху до покращення ведення пацієнтів із дисліпідеміями полягає у використанні адекватних доз препаратів групи статинів. У випадках, коли ССР оцінюється як дуже високий, цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <1,4 ммоль/л. Альтернативним завданням терапії є зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%. Оптимальним інструментом досягнення цих завдань є високоінтенсивна терапія статинами, яка зазвичай включає розувастатин – найпотужніший препарат із групи статинів. Обов'язковою умовою отримання адекватного ефекту є використання відповідних доз статинів.

Неінтервенційне дослідження FROZEN оцінювало ефективність і безпеку застосування розувастатину виробництва KRKA (препарат Роксера®) в пацієнтів із різними рівнями ССР у клінічній практиці. Результати дослідження насамперед свідчать про відчутний гіполіпідемічний ефект розувастатину: середнє абсолютне зниження ХС ЛПНЩ становило 1,8 ммоль/л, відносно – 37,2%. Цей результат можна трактувати як безперечний успіх, принаймні для пацієнтів із помірним рівнем ССР. Утім, навіть за такого потужного

гіполіпідемічного ефекту в учасників із високим і дуже високим рівнями ризику не вдалося досягнути цільового ХС ЛПНЩ з позиції чинних настанов.

Зазначимо, що більш ніж у третини пацієнтів групи високого ризику і у 27% пацієнтів групи дуже високого ризику лікарі спочатку обирали розувастатин у добовій дозі 10 мг або навіть менше, що цілком узгоджується з традиціями вітчизняної клінічної практики; причому відмінності середньої початкової дози розувастатину в групах помірного і дуже високого ризику були <5 мг. Крім того, середнє збільшення дози Роксери протягом 3-місячного терміну спостереження становило всього 1 мг у пацієнтів із групи високого і 1,7 мг – дуже високого ССР. Цілком очевидно, що такий підхід не дозволяв сподіватися на досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів із вищими рівнями ризику, в яких зазвичай від самого початку терапія розувастатином має бути більш агресивною (від 15–20 чи навіть 30 мг/добу), а рекомендовані інкременти дози під час титрування становлять не менше 5–10 мг.

Таким чином, призначення статинів у недостатніх дозах без їх належного титрування є основною причиною недосягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів високого і дуже високого ССР. Ще однією проблемою клінічної практики є недостатня прихильність до терапії статинами. З огляду на це перспективним вбачається впровадження фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів і статинів, таких як Валарокс (комбінація розувастатину з валсартаном).

Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

**Доведена ефективність,
унікальні дози,
доступна ціна^{1,2}**

10

РОКІВ

КЛІНІЧНОГО

ДОСВІДУ³

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; гострі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину в пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай, слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатиніна. Також можливе підвищення рівня HbA1c. Фармакологічні властивості. Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проводить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, цей метаболізм не є клінічно важливим. Уваження. По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: KRKA, д.д., Ново место, Шмар'єшка cesta, 6, 8501 Ново место, Словенія.

Посилання: 1. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62-71. 2. Інформаційно-аналітична база Системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармаксplorер» ТОВ «Проксіма Рісерч», 2019. 3. Sorvasta (rosuvastatin, 5 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 10 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 20 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1468/10, Sorvasta (rosuvastatin, 40 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1470/10, Slovenia.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Староковдичська, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



*Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.*