

# Комбінована терапія дисліпідемії езетимібом і розувастатином: що нам відомо?

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – одна з найпоширеніших причин смертності в усьому світі. Серед важливих шляхів подолання цієї проблеми – впровадження у клінічну практику методів профілактики та контролю рівня холестерину (ХС), і особливо ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Застосування статинів є золотим стандартом лікування гіперхолестеринемії через простоту дозування та обмежену взаємодію з іншими лікарськими засобами. Але, на жаль, терапія виключно статинами не завжди є ефективною для адекватного контролю ліпідного профілю пацієнта. До вашої уваги представлено переклад оглядового матеріалу щодо застосування комбінованої терапії статинів з езетимібом при дисліпідемії Maya R. Chilbert et al. «Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights». Drug Des. Devel. Ther (2022;16:2177-2186).**

## Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) щороку вражає понад 10 млн пацієнтів, що спричинює більш ніж 8 млн смертей у всьому світі. Вагомим чинником ризику утворення атеросклеротичних бляшок, що призводять до ІХС, захворювань периферичних артерій та ішемічного інсульту є високий рівень циркулювального холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Основою як первинної, так і вторинної профілактики підвищеного рівня ХС ЛПНЩ є інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази або статини (Grundty et al., 2019; Mach et al., 2019).

Оновлені настанови Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу з контролю рівня ХС у крові (ESC/EAS, 2019) рекомендують підтримувати такі цільові рівні ХС ЛПНЩ: за дуже високого кардіоваскулярного ризику – для первинної профілактики – <1,4 ммоль/л, для вторинної профілактики показник має бути таким самим, а в разі повторної судинної події впродовж 2 років – <1,0 ммоль/л; за високого ризику – <1,8 ммоль/л; за помірного – <2,6 ммоль/л; за низького – <3,0 ммоль/л (Mach et al., 2019).

Якщо у пацієнтів наявна непереносимість статинів або їх приймання не забезпечує зниження рівня ХС до цільових показників, то до схеми лікування доцільно додати препарат другої лінії, як-от езетиміб.

Езетиміб – це інгібітор білка *Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*, який блокує всмоктування ХС на щітковій облямівці тонкої кишки.

Мета наведеного огляду – узагальнити наявні дані щодо поєднання розувастатину та езетимібу, особливо його впливу на лабораторні маркери, клінічні результати та навантаження бляшками порівняно з монотерапією статинами та комбінацією симвастатин/езетимібу.

## Основні характеристики розувастатину та езетимібу

Розувастатин є одним із найпотужніших доступних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази і може знижувати рівень ХС ЛПНЩ до 55%. Серед додаткових сприятливих впливів на ліпідну панель – збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) приблизно на 6%, зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на понад 15%, а також зниження вмісту ХС в атеросклеротичних бляшках.

Крім того, розувастатин має плейотропні ефекти, а саме:

- протизапальну дію;
- ендотеліальний захист;
- антиоксидантний вплив (Athysos et al., 2009; Blum et al., 2009).

Порівняно з іншими статинами, серед переваг розувастатину слід зазначити його гідрофільність, яка пов'язана з дуже низькими показниками міопатії та рабдоміолізу, а також значну тривалість дії, що уможливорює його приймання у будь-який час доби. До того ж лише близько 10% препарату трансформуються ферментами цитохрому Р450, а решта 90% екскретується із жовчю, що передбачає дуже низький ризик взаємодії між лікарськими засобами.

Езетиміб – єдиний препарат у своєму класі. Інгібування *NPC1L1* призводить до зниження всмоктування ХС на 67%, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 15-20% та збільшенню рівня ХС ЛПВЩ майже на 3%, без впливу на ТГ (Sudhop et al., 2002).

На додаток до протизапального ефекту, комбінація езетимібу та статину знижує рівень високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) приблизно на 10% більше, ніж за монотерапії статинами.

Зокрема, комбіновані препарати розувастатину та езетимібу мають взаємодоповнювальні механізми дії, що допускає зниження дозування кожного окремого компоненту для досягнення зазначених рівнів ліпідограми.

Статини мають гіполіпідемічний вплив – у відповідь на зменшення ендогенного синтезу ХС у печінці, організм реагує посиленням всмоктування ХС у кишківнику, що, своєю чергою, може знижувати ефективність застосування статинів. Отже, додавання езетимібу може забезпечити додаткову користь завдяки блокуванню поглинання ХС.

## Оцінка монотерапії статинами порівняно з комбінованою терапією з езетимібом

### Високий ризик або основне серцево-судинне захворювання

У численних дослідженнях вчені порівнювали поєднання застосування розувастатину з езетимібом із відповідними дозами монотерапії розувастатином у пацієнтів із високим ризиком або із супутніми ССЗ. Зокрема, у відкритому рандомізованому дослідженні *EXPLORER*, проведеному в США, Німеччині, Австрії, Швейцарії та Південній Африці оцінювали панель ліпідів та порівнювали ефективність комбінованої терапії розувастатином з езетимібом (40/10 мг відповідно) порівняно з монотерапією розувастатином (40 мг) (Ballantyne et al., 2007).

За результатами дослідження, середні рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів значно знизилися у групі комбінованої терапії 69,8% (у середньому від 4,9 до 1,5 ммоль/л) порівняно з 57,1% (від 4,9 до 2,1 ммоль/л) у групі монотерапії (p=0,001).

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію, змогли досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з тими, які отримували монотерапію розувастатином (94,0 проти 79,1%; p=0,001). Такі самі показники у пацієнтів із надвисоким ризиком – оптимальний рівень ХС ЛПНЩ досягнуто у значно більшій частині осіб у групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією (79,6 проти 35,0%; p=0,001).

У групі застосування комбінованої терапії також спостерігалось значно більше зниження ХС не-ЛПВЩ, загального холестерину (ЗХ) і ТГ. При оцінюванні плейотропного ефекту високочутливий СРП був достовірно нижчим при застосуванні комбінованої терапії порівняно з монотерапією (46,6 проти 28,6%; p=0,001). Обидва режими лікування пацієнти переносили добре, з ідентичними профілями безпеки, при цьому найпоширенішим побічним ефектом були міалгії (2,9% осіб, які приймали комбіновану терапію проти 3,0% тих, хто отримували монотерапію).

Отже, можна вважати, що комбінована терапія розувастатином/езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином із більшою ймовірністю допомагає досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, має сприятливий вплив на ліпідний профіль і запалення, при цьому обидва режими терапії однаково добре переносять пацієнти з ІХС або високим ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ).

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження тривалістю 12 тижнів було проведено серед пацієнтів із помірним або високим ризиком ССЗ (Yang et al., 2017). Його учасників розподілили на дві групи лікування, де порівнювали ефективність застосування комбінації розувастатин/езетиміб (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) (n=337).

Пацієнти в групі комбінованої терапії мали значно кращий гіполіпідемічний ефект із середнім значенням зниження ХС ЛПНЩ на 59,5% (57,6-62,7%) порівняно з 51,1% (45,3-56,0%) у групі застосування монотерапії (p=0,001).

Комбінована терапія також сприяла досягненню цільового рівня ХС ЛПНЩ у 90,7% пацієнтів, порівняно з показником 72,9% у групі монотерапії (p=0,01). Небажані явища з боку опорно-рухового апарату були низькими в обох групах і статистично не різнились.

Власне, такі результати свідчать про кращу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією для групи пацієнтів із високим ризиком з аналогічною частотою побічних реакцій.

## Гіперхолестеринемія

Ефективність комбінації розувастатин/езетиміб також вивчали у популяції пацієнтів із гіперхолестеринемією. Зокрема, 8-тижневе подвійне сліпе паралельне дослідження *MRS-ROZE* було спрямоване на порівняння фіксованої комбінації (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (n=407) (Kim et al., 2016).

Комбінована терапія, за даними дослідження, сприяла додатковому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією (у середньому 59,1% ± стандартне відхилення (СВ) 1,8% проти 49,4% ± СВ 1,9%; p=0,001), а також досягненню цільового значення ХС ЛПНЩ (94,1 проти 86,3%; p=0,009).

Більш значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігали у пацієнтів із діабетом або метаболічним синдромом, що визначався як наявність щонайменше трьох із п'яти чинників, як-от:

- підвищений артеріальний тиск (систолический артеріальний тиск ≥130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥85 мм рт.ст.);
- абдомінальне ожиріння (окружність талії ≥90 см у чоловіків, ≥80 см у жінок);
- підвищений рівень ТГ (≥1,7 ммоль/л);
- знижений рівень ХС ЛПВЩ (1,0 ммоль/л у чоловіків; 1,3 ммоль/л у жінок);
- підвищений рівень глюкози натще (≥5,6 ммоль/л або отримуване лікування підвищеного рівня глюкози).

Результати застосування комбінованої терапії з фіксованими дозами, як зазначають дослідники, також продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ТГ порівняно з лікуванням тільки розувастатином. І безпеність, і профілі переносимості були однаковими у двох групах, без серйозних побічних ефектів.

У дослідженні *I-ROSETTE* (n=396) встановлено, що після 8 тижнів лікування середня концентрація ХС ЛПНЩ знизилася на 2,1 ммоль/л (±СВ 0,8) у групі комбінованої терапії розувастатином / езетимібом порівняно з 1,7 ммоль/л (±СВ 0,8) при застосуванні монотерапії розувастатином (p=0,001) (Hong et al., 2018).

Цільового рівня ХС ЛПНЩ було досягнуто у більшій частині пацієнтів, які отримували комбінацію, порівняно з монотерапією (92,3 проти 79,9%; p=0,001). Спостерігалось також більше відсоткове зниження ЗХ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ та аполіпропротеїну В (АпоВ) у пацієнтів із комбінованим лікуванням, аніж у групі застосування розувастатину.

## Цукровий діабет II типу

Як зазначають дослідники, пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) II типу мають підвищену абсорбцію ХС, тому є обґрунтованою інтеграція езетимібу до схем лікування зі статинами (Bays et al., 2011; Bin Abdulhak et al., 2018).

У рандомізованому дослідженні, яке провели К. Togimoto et al. (2013), оцінювали пацієнтів із ЦД II типу з рівнем ЛПНЩ ≥ 2,0 ммоль/л (n = 79), що приймали розувастатин у дозуванні 2,5 мг на добу. Пацієнтів рандомізували на дві групи: із додаванням езетимібу до терапії розувастатином або з подвоєнням дози розувастатину до 5 мг. За даними обстеження на 12-му тижні, комбінована терапія сприяла зниженню рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 31% (±СВ 13,1%), що значно вище, ніж при підвищенні дози розувастатину вдвічі – 12,1% (±СВ 15,6%) (p=0,001).

Більша частина учасників у групі застосування комбінованої терапії досягла цільового рівня ХС ЛПНЩ (89,7 проти 58,3%). У жодного пацієнта, як зазначають дослідники, не спостерігалось підвищення рівня креатинінінази або показників функції печінки.

Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів із ЦД II типу може бути кориснішим додавання езетимібу до розувастатину, аніж підвищення дози останнього, що підтверджується більш значущим ефектом зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Крім того, у дослідженні *MRS-ROZE* (описаному вище) аналіз підгруп пацієнтів із ЦД II типу продемонстрував, що застосування комбінації препаратів допомагає знизити середній рівень ХС ЛПНЩ значно більше, ніж монотерапія розувастатином (64,2% ± СВ 2,0 проти 50,2% ± СВ 1,8) (p=0,001), що підтверджує висновок про те, що у пацієнтів із супутнім захворюванням ЦД II типу краще застосовувати комбінацію розувастатин/езетиміб.

### Дослідження щодо оцінювання кількості атеросклеротичних бляшок

Серед додаткових переваг застосування терапії для зниження ЛПНЩ — профілактика АСССЗ через зменшення кількості атеросклеротичних бляшок. М. Masuda et al. (2015) провели проспективне відкрите рандомізоване одноцентрове дослідження, у якому вивчали вплив комбінації розувастатину (5 мг) та езетимібу (10 мг) упродовж шести місяців порівняно з монотерапією розувастатином (5 мг) на регрес атеросклеротичних бляшок.

Як зазначають дослідники, пацієнти відповідали критеріям, якщо вони мали стабільну стенокардію та отримували селективне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із принаймні одним обструктивним ураженням та ХС ЛПНЩ >2,6 ммоль/л.

Із-поміж 51 пацієнта зменшення кількості бляшок при внутрішньосудинному ультразвуковому дослідженні спостерігали у групі застосування комбінованої терапії, але статистичної значущості не виявлено (-13,2 проти -3,1%) ( $p=0,05$ ), що може бути пов'язано з невеликою популяцією обстежених.

В іншому проспективному одноцентровому рандомізованому дослідженні порівнювали пацієнтів із тяжким та середньотяжким атеросклерозом, які отримували або комбінацію розувастатин/езетиміб 10/10 мг, або монотерапію розувастатином (10 мг) (Wang et al., 2015).

Загальна кількість рандомізованих учасників становила 106 осіб. Вимірювання атеросклеротичних бляшок (як вторинний результат) здійснювали через 12 місяців після лікування. Ця оцінка визначила статистично значуще відсоткове зниження ( $62,1\pm\text{СВ } 7,2$  проти  $68,2\pm\text{СВ } 8,3$ ) у тих, хто отримував комбінацію розувастатин/езетиміб ( $p=0,05$ ), що свідчить про те, що поєднання розувастатин/езетиміб може мати позитивний вплив на тяжкість перебігу ІХС у пацієнтів із коронарними бляшками.

### Дослідження щодо оцінювання клінічних результатів

Перше опубліковане проспективне рандомізоване відкрите дослідження, у якому вивчали клінічні результати, порівнюючи комбіновану терапію розувастатином/езетимібом із монотерапією розувастатином, було проведено серед пацієнтів, які мали в анамнезі хірургічні втручання на судинах.

За первинну кінцеву точку вважали серцево-судинні події, зокрема смерть від серцевих причин, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і нестабільну стенокардію, що виникли впродовж 12 місяців після оперативного втручання у пацієнтів, які отримували комбінацію розувастатин/езетиміб (10/10 мг) або лише розувастатин (10 мг) ( $n = 262$ ).

Дослідники дійшли висновку, що додавання езетимібу до терапії розувастатином не зменшує серцево-судинні події протягом першого місяця після операції (5,6 проти 6,6%;  $p=0,72$ ), але допомагає значно зменшити кількість несприятливих подій через 1-12 місяців після такого втручання (7,1 проти 1,7%) ( $p=0,04$ ). Крім того, обидва режими терапії продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ХС ЛПНЩ. Про частоту розвитку міопатії у групах не повідомлялося.

У дослідженні Р.Х. Wang et al. для оцінювання пацієнтів при граничному або виразному атеросклерозі первинною кінцевою точкою було визначено рецидивувальний або такий, що виник уперше інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, серцеву смерть або інсульт. Серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, сталося два випадки (3,6%) зазначених несприятливих подій, натомість у групі монотерапії зафіксовано шість випадків (11,8%) ( $p=0,05$ ).

Зниження ХС ЛПНЩ, ЗХ і високочутливого СРП було статистично значуще нижче у групі застосування комбінованої терапії. У кожній групі встановлено по одному випадку міалгії.

### Збільшення дози монотерапії статинами порівняно з комбінацією статинів з езетимібом

Окрім вивчення безпеки та ефективності застосування комбінованої терапії, кілька досліджень були присвячені визначенню потенційних переваг такого лікування порівняно з режимом монотерапії розувастатином підвищеними дозами.

Р.М. Vays et al. (2011) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні оцінювали у паралельних групах відмінності у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією ( $n=440$ ). Додавання 10 мг на добу езетимібу до розувастатину, як зазначають дослідники, продемонструвало статистично значуще зниження ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією подвоєною дозою статину (21,5 проти 7,6%) ( $p=0,001$ ).

Зокрема, у групі застосування комбінованої терапії більша кількість пацієнтів також досягла цільового рівня ХС ЛПНЩ (59,4 проти 30,9%) ( $p=0,001$ ). В одного пацієнта у кожній із груп трапилася міалгія.

Ці результати знайшли відображення у метааналізі, який провели J.P. Ambegonkar et al. (2014), проаналізувавши дані 17 досліджень за участю 8667 пацієнтів із гіперхолестеринемією. Всі пацієнти отримували статинотерапію у середніх дозуваннях, але потребували додаткового лікування для досягнення цільового рівня ХС.

У межах цих досліджень пацієнтів поділили на групи, де отримували:

- езетиміб ( $n = 4582$ );
- подвоєну дозу застосованих раніше статинів ( $n=2336$ );
- монотерапію помірної інтенсивності розувастатином у дозуванні 10 мг ( $n = 571$ );
- комбіновану терапію симвастатином/езетимібом ( $n = 1178$ ).

Відсоткове зниження ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем становило -26% при додаванні езетимібу, -9,7% — у разі подвоєння дози статину, -19,7% — після терапії розувастатином 10 мг та -27,6% — за комбінованої терапії симвастатином/езетимібом.

Значущу користь, як зазначають дослідники, виявлено у пацієнтів, які отримували езетиміб або на додаток до основного режиму лікування статинами, або заміною попереднього лікування на комбінацію симвастатин/езетиміб порівняно з режимом підвищення дозування статинів.

### Оцінка терапії езетимібом у поєднанні з розувастатином порівняно з комбінацією із симвастатином

Порівняння ефективності комбінованої терапії розувастатином/езетимібом із терапією симвастатином/езетимібом проводили у багаточетовому рандомізованому відкритому дослідженні з паралельними групами GRAVITY (Ballantyne et al., 2014).

Дози, які порівнювали, включали розувастатин/езетиміб (20/10 мг) порівняно із симвастатин/езетиміб (40/10 мг) або симвастатин/езетиміб (80/10 мг), а також розувастатин/езетиміб (10/10 мг) порівняно із симвастатин/езетиміб (40/10 мг). Усього рандомізовано 833 пацієнти у США, Південній Америці та Європі, які брали участь у дослідженні, якщо у них була гіперхолестеринемія з рівнем ХС ЛПНЩ у межах 3,4-5,2 ммоль/л, з ІХС або з оцінкою ризиків АСССЗ  $\geq 20\%$  упродовж 10 років і більше.

Зниження ХС ЛПНЩ при застосуванні комбінації розувастатин/езетиміб (20/10 мг) у середньому становило 63,5% ( $\pm 16,7\%$ ) проти 55,2% ( $\pm 15,8\%$ ) — при комбінації симвастатин/езетиміб (40/10 мг) і 57,4% ( $\pm 20,5\%$ ) — при терапії симвастатином/езетимібом (80/10 мг).

Обидва порівняння були статистично значущими ( $p=0,001$ ). Крім зниження ХС ЛПНЩ, як зазначають дослідники, вторинні маркери, як-от збільшення ХС ЛПВЩ та зниження ЗХ, ТГ та не-ЛПВЩ-ХС, були статистично значущі у групах застосування розувастатину порівняно з групою симвастатину. Тільки один випадок міопатії зафіксовано у групі приймання розувастатину/езетимібу (20/10 мг).

Дані представленого дослідження підтверджують, що поєднання езетимібу зі статинами високої інтенсивності загалом має кращу ефективність щодо ліпідного профілю пацієнтів, ніж комбінація зі статинами помірної інтенсивності.

### Висновки

Застосування комбінації розувастатин/езетиміб має задовільну ефективність та безпеку порівняно з монотерапією статинами у таких самих або вищих доз, а також порівняно з комбінацією езетиміб/симвастатин.

До того ж поєднання розувастатин/езетиміб є зручним доповненням до схем лікування завдяки її дозуванню раз на день і мінімальному потенціалу лікарської взаємодії. Власне, комбінований режим лікування забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, а також має сприятливу плейотропну дію порівняно з монотерапією статинами.

Міжнародні рекомендації пропонують езетиміб як засіб доповнення до терапії статинами у тих пацієнтів, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі застосування максимально переносимих доз статинів, і думка експертів підтримує цю тезу (Strilchuk et al., 2020).

Також езетиміб є економічно прийнятним варіантом для покращення зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ризиком ССЗ або у тих, хто не переносить лікування статинами. Завдяки згаданим вище перевагам застосування езетимібу визнано сьогодні одним із найкращих засобів оптимальної додаткової терапії до статинів у пацієнтів, які потребують додаткового зниження рівня циркулювального холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Підготувала **Ольга Загора**

# 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 статинами 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 ACE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

\*\* Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїни 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 статинами. 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. №UA/16808/01/01, 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, симпозіумах з медичної практики.

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

