

# Застосування підходу «single-pill» у лікуванні дисліпідемій: нові можливості та переваги

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – велика група хвороб, що чинять мультиорганний вплив на організм людини і незмінно залишаються основною причиною смертності в усьому світі. Ефективна профілактика ССЗ ґрунтується на стратегії контролю чинників ризику. Провідним чинником ризику виникнення ССЗ є дисліпідемія. Під дисліпідемією розуміють порушення функції та/або складу ліпідів і ліпопротеїнів крові внаслідок різних причин, що незалежно або у взаємодії з іншими чинниками ризику ССЗ може зумовлювати маніфестацію атеросклеротичного процесу. Гіполіпідемічні комбінації з фіксованою дозою можуть гарантувати високу прихильність до терапії, представляючи кращий підхід до контролю ліпідів у плазмі крові та в такий спосіб полегшуючи тягар ССЗ. Дані сучасних досліджень визначають переваги щодо серцево-судинних наслідків у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АСССЗ).**

Найвагомішу частку в патогенезі атеросклеротичного ураження становить підвищення концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (Pirillo, 2021; Mach, 2020). Поточні міжнародні рекомендації з діагностики й лікування дисліпідемій, сформульовані Європейською робочою групою з експертів Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), містять рекомендації щодо цільових показників ХС ЛПНЩ, яких слід досягати та підтримувати протягом усього життя (табл. 1).

## Комбінована терапія з фіксованою дозою в одній таблетці

Щоб запобігти майбутнім СС подіям міжнародні наукові товариства сьогодні зосередилися на розробці нових препаратів, які ефективно знижуватимуть рівень ліпопротеїнів. Тоді як комбіновану терапію широко використовують для лікування артеріальної гіпертензії, такій фармакологічній підхід у лікуванні дисліпідемії почали впроваджувати нещодавно. Основною метою розробки фіксованої комбінації ліків є підвищення ефективності терапії завдяки мінімізації частоти несприятливих побічних ефектів і покращення комплаєнсу з пацієнтом.

На думку S.R. Gnanenthiran et al. (2023), комбінована терапія з фіксованою дозою в одній таблетці «single-pill» може суттєво доповнити та поліпшити поточні стратегії зменшення глобального тягаря ризику АСССЗ. Накопичення в артеріальній стінці ЛПНЩ і ліпопротеїнів, що містять аполіпопротеїн В (ароВ), є ключовою подією в індукції атерогенезу. За результатами багатьох клінічних досліджень було підтверджено, що статини, знижуючи рівень ХС ЛПНЩ у крові, зменшують абсолютний ризик ССЗ і смертності. Власне, зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) пов'язане зі зменшенням відносного ризику великих судинних подій приблизно на 22% незалежно від початкових рівнів ХС ЛПНЩ (Baigent et al., 2010).

Такий зв'язок зберігається для дуже низьких рівнів ХС ЛПНЩ, сприяючи зниженню загальної смертності протягом 5 років на 10% (Sabatine, 2017; Robinson, 2015).

V.A. Ference et al. (2015) вважають, що ці дані є підтвердженням того факту, що шораніше відбувається зниження ХС ЛПНЩ, то більша користь для СС-системи. Тому сьогодні призначення статинів визначено першою лінією лікування гіперхолестеринемії. За даними досліджень DA VINCI (Ray, 2021) і SANTORINI (Ray, 2023), серед європейських пацієнтів із високим і дуже високим ризиком АСССЗ лише в частки пацієнтів (приблизно в 20–33%) вдається досягти цільових показників ХС ЛПНЩ. Препарати, які використовують у фіксованій комбінації для зниження рівня ХС ЛПНЩ, повинні мати різні механізми дії, що забезпечуватиме додатковий гіпохолестеринемічний ефект. Зважаючи на це, перспективною такою є комбінація статинів з езетимібом.

Одним із перших досліджень, у якому застосовували розувастатин, було ASTERIOD; його результати підтвердили, що інтенсивна терапія статинами може забезпечувати регресію атеросклеротичної бляшки в коронарних артеріях (Nissen et al., 2006). Статини конкурентно пригнічують 3-гідроксил-3-метилглутарил-коензим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) – основний фермент,

що бере участь у біосинтезі ХС. Мевалонат, який утворюється з молекул КоА-редуктази, є попередником не лише ХС, але й багатьох ізопреноїдних сполук, життєво важливих для росту та диференціації клітин. Як наслідок, інгібування ГМГ-КоА-редуктази та цих важливих шляхів сприяє не лише ліпідознижувальному ефекту статинотерапії, а й плеiotропному (Alsheikh-Ali, 2005; Bellota, 2010).

Статини мають плеiotропну дію, що зменшує запалення та поліпшує ендотеліальну функцію, вони чинять антиоксидантний вплив, підвищують стабільність атеросклеротичних бляшок, пригнічують запальні, а також тромбогенні реакції в артеріальних стінках (Durrington et al., 2007).

За даними ультразвукового дослідження сонної артерії, кількісної коронароангіографії або внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, високі дози статинів забезпечують уповільнення або припинення прогресування атеросклерозу (Nissen et al., 2004). У дослідженні METEOR застосування розувастатину сприяло значному сповільненню збільшення максимальної товщини інтими-медії сонної артерії протягом двох років (Stouse et al., 2007).

Серед статинів розувастатин має найвищу спорідненість до ГМГ-КоА-редуктази, що сприяє її посиленню зв'язуванню і, своєю чергою, забезпечує потужніше інгібування ферменту. Застосування розувастатину зумовлює найбільше зниження рівня ХС ЛПНЩ серед статинів (White et al., 2000).

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину. Лікарський препарат має відмінний від інших класів гіполіпідемічних засобів (зокрема, статинів) механізм дії. Езетиміб гальмує всмоктування (14C)-ХС без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу чи жиророзчинних вітамінів А і D. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинки слизової оболонки тонкого кишечника через взаємодію з білком NPC1L1, езетиміб знижує кількість ХС, що надходить до печінки. У відповідь на зменшення надходження ХС печінка активує на поверхні рецептори ЛПНЩ, що супроводжується посиленням кліренсу

ХС ЛПНЩ із крові. Інгібування NPC1L1 зумовлює зниження всмоктування ХС на 54% порівняно з плацебо, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20,4% та збільшенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) майже на 3% (Sudhop et al., 2002).

Цей вплив є дуже специфічним, оскільки езетиміб не пригнічує всмоктування структурно подібних сполук, як-от вітамін D, естрогени, жовчні кислоти та прогестерон (Gupta et al., 2002). Знижуючи рівень ЛПНЩ, езетиміб також спричиняє зниження агрегації тромбоцитів через зменшення перекисного окислення тромбоцитів (Hussein et al., 2008).

Окислення ліпопротеїнів є фундаментальним процесом у патогенезі атеросклерозу, оскільки воно сприяє утворенню пінистих клітин, ендотеліальній дисфункції та запальним процесам (Rizzo et al., 2009).

Окислений холестерин у раціоні призводить до розвитку атеросклерозу. Езетиміб доведено знижує рівень оксистеролів (оксистероли – це біологічно активні речовини, в основі будови яких холестерин) у сироватці крові на 51%, якщо його приймати після їжі (Starprans et al., 2006). Механізм зниження езетимібом циркулюючого окисленого холестерину та інші його плеiotропні ефекти потребують подальшого вивчення.

У відкритому рандомізованому дослідженні EXPLORER, проведеному в США, Німеччині, Австрії, Швейцарії та Південній Африці оцінювали панель ліпідів і порівнювали ефективність комбінованої терапії розувастатином з езетимібом (40/10 мг відповідно) порівняно з монотерапією розувастатином (40 мг) (Ballantyne et al., 2007). За даними дослідження, середні рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів значно знизилися у групі застосування 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 приймали комбіновану терапію, змогли досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно монотерапією 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 частці осіб у групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією (79,6 проти 35,0%; p=0,001).

Таблиця 1. Досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ

Рекомендації	Клас	Рівень
Для вторинної профілактики в осіб дуже високого ризику рекомендується зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти початкового та цільового рівнів ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (рекомендований ESC рівень ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л)	I	A
Для первинної профілактики в осіб дуже високого ризику, але без СГ, рекомендовано зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти початкового та цільового рівнів ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (рекомендований ESC рівень ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л)	I	C
Для первинної профілактики в осіб дуже високого ризику із СГ, рекомендовано зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти початкового та цільового рівнів ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (рекомендований ESC рівень ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л)	IIa	C
У пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ та очікуванням повторної судинної події упродовж 2 років (неважливо того самого типу) за максимально переносимих доз статинів ESC рекомендовано розглянути цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1$ ммоль/л	IIb	B
Для пацієнтів з високим ризиком рекомендується зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти початкового та цільового рівнів ХС ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л (рекомендований ESC рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л)	I	A
Для пацієнтів з помірним ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 3$ ммоль/л (рекомендований ESC рівень ХС ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л)	IIa	A
Для пацієнтів із низьким ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 3$ ммоль/л	IIb	A

Таблиця 2. Лікування дисліпідемій

Рекомендації	Клас	Рівень
Якщо цільові рівні ХС ЛПНЩ за максимально переносимої дози статину не досягнуто рекомендується комбінація з езетимібом	I	B

У групі застосування комбінованої терапії також спостерігали значно більше зниження ХС не-ЛПВЩ, загального холестерину і тригліцеридів (ТГ). За оцінювання плеiotропного ефекту високочувливий С-реактивний протеїн 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, найпоширенішим побічним ефектом були міалгії (2,9% осіб, які приймали комбіновану терапію проти 3,0% тих, хто отримував монотерапію).

Отже, 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 АСССЗ.

## Цільове зниження рівня ХС ЛПНЩ

В українських рекомендаціях з діагностики та лікування дисліпідемій (затверджених на XXI Національному конгресі кардіологів України, 2020) зазначено, що якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не вдалося досягнути в разі застосування максимально переносимої дози статинів, наступним кроком є призначення езетимібу (табл. 2).

Результати метааналізу N. Shaya et al. (2020) підтвердили більш значуще зниження відносного рівня ХС ЛПНЩ при додаванні езетимібу до терапії статинами порівняно з монотерапією статинами. За даними рандомізованого відкритого дослідження, проведеного в Південній Кореї, у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ ефективність комбінації розувастатину середньої інтенсивності (10 мг) з езетимібом не поступається такій монотерапії розувастатином високої інтенсивності (20 мг) щодо СС-наслідків (Kim et al., 2022).

Ще в одному дослідженні RACING вчені оцінювали вплив двох стратегій ліпідознижувальної терапії, а саме ефекти комбінованої статинотерапії середньої інтенсивності з езетимібом у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ порівняно з високоінтенсивною монотерапією статинами (Lee et al., 2023).

У дослідженні 10 794 пацієнти отримували комбінацію розувастатину (10 мг) з езетимібом (10 мг), і 61 256 осіб приймали монотерапію розувастатином (20 мг). Первинною кінцевою точкою були складні події СС смерті, інфаркту міокарда, реваскуляризації коронарної артерії, госпіталізація з приводу серцевої недостатності або нефатального інсульту впродовж 3 років. За результатами дослідження, комбінована гіполіпідемічна терапія була пов'язана з меншою частотою первинної кінцевої точки (11,6 проти 15,2% для тих, хто отримував монотерапію). Застосування гіполіпідемічної комбінованої терапії сприяло значному зменшенню об'єму коронарної атеросклеротичної бляшки порівняно з монотерапією статинами (Chai et al., 2023).

Отже, комбінація езетимібу і статинів може забезпечити адекватну стратегію для досягнення цільового зниження рівня ХС ЛПНЩ та уникнення використання високоінтенсивної монотерапії статинами з потенційно вищою частотою побічних ефектів, пов'язаних із м'язами (De Luca et al., 2020).

Сьогодні на українському фармринку представлені препарати **Розуліп**® (одна таблетка містить 10 або 20 мг розувастатину) та **Розуліп**® **Плюс** (одна капсула містить 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу) компанії «ЕГІС» (Угорщина). Враховуючи багаточисленні дані ефективності молекули щодо зниження гіперліпідемії і, як наслідок, профілактики СС ускладнень, препарати Розуліп® і Розуліп® Плюс слід рекомендувати до рутинного застосування у клінічній практиці.

За даними ретроспективного аналізу з використанням електронних медичних записів амбулаторних пацієнтів, додавання езетимібу в пацієнтів із дуже високим ризиком СС-подій, які вже приймали статини, додатково знижувало рівень ХС ЛПНЩ на 19,4%, тоді як комбінація з фіксованою дозою – на 28,4% (Katzmann et al., 2022). Попри те, що у цьому дослідженні не встановлено основної причини ефективнішого зниження рівня ХС ЛПНЩ у разі застосування фіксованої гіполіпідемічної комбінації препаратів, ймовірним поясненням є краща прихильність пацієнтів до лікування. За даними аналізу великої італійської когорти пацієнтів, які отримували статини і додатково призначали езетиміб, застосування гіполіпідемічної комбінації у вигляді однієї таблетки демонструвало на 87% більші шанси щодо високої прихильності до лікування порівняно з тими, хто отримував комбінацію двох окремих таблеток (Rea et al., 2021).

В іншому дослідженні італійські вчені оцінювали характеристики та зміну прихильності пацієнтів, які отримували розувастатин та езетиміб як вільну комбінацію або перейшли на фіксовану комбінацію в одній таблетці (Zambon et al., 2023). Загалом 1219 пацієнтів (61,1% чоловіків, середній вік  $66,2 \pm 10,4$  року) відповідали критеріям включення. Серед них 83,3% мали супутні ССЗ, 26,4% – цукровий діабет (ЦД) і 16,2% – комбінацію ССЗ і ЦД. За результатами дослідження, значно вищий відсоток пацієнтів був прихильний до підходу «single-pill» порівняно з комбінацією у вигляді двох таблеток (75,2 проти 51,8%). Частка пацієнтів, які частково дотримувалися лікування (16,4 проти 37,4%), і тих, хто його не дотримувався (8,4 і 10,7%), була значно нижчою в разі застосування комбінації фіксованих доз у вигляді однієї таблетки. Дані аналізу підтвердили, що перехід від комбінації кількох таблеток до «single-pill» мав позитивний вплив на рівень прихильності пацієнтів до застосування гіполіпідемічних препаратів. Призначення Розуліп® Плюс пацієнтам із дисліпідемією може сприяти віддаленому зниженню ризику атеросклеротичних СС-наслідків.

EAS надає практичні рекомендації щодо застосування комбінованої терапії за підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та/або ТГ у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком:

- Комбінована терапія статином і езетимібом є першим вибором для лікування підвищеного рівня ХС ЛПНЩ і має призначатися пацієнтам із високим рівнем ХС ЛПНЩ, які мало ймовірно досягнуть мети за допомогою монотерапії статином, а також для первинної профілактики в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ).

- Необхідно застосовувати комбіновану терапію для якнайшвидшого досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Проте у клінічній практиці простежуються значні прогалини в тактиці надання допомоги пацієнтам із дисліпідемією. Незадовільне досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ є проблемою всіх категорій пацієнтів із високим і дуже високим ризиком (Vrablik, 2018; Ray, 2020). До цього призводить обмежене застосування високоінтенсивної статинотерапії та недостатнє використання езетимібу. Недотримання правил лікування є серйозною проблемою через різні причини, як-от небажані ефекти (уявні чи реальні) та інертність лікаря.

#### Зниження ризику повторних СС-подій і пов'язаного тягаря госпіталізації Пацієнти з АСССЗ

Основним завданням для клініцистів, які ведуть пацієнтів з АСССЗ є зниження ризику повторних подій і пов'язаного тягаря госпіталізації, ревазкуляризації та інтенсивного лікування. Поліпшення засвоєння максимально переносимої високоінтенсивної терапії статином є обов'язковим, також часто для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ потрібна нестатинова терапія, особливо в осіб із підвищеним ризиком через наявність чинників ризику та/або із високим вихідним рівнем ХС ЛПНЩ за монотерапії статином (Schiele, 2017; Dyrbus, 2020).

Робоча група експертів ESC та EAS посилила рекомендації настанови щодо попередньої високоінтенсивної комбінованої терапії статином і езетимібом у пацієнтів з АСССЗ із початковим рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 2,6$  ммоль/л

( $\geq 100$  мг/дл). У дослідженні Treat Stroke to Target, попередня комбінована терапія поліпшувала прихильність і досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у довгостроковій перспективі, зокрема комбінація езетимібу та терапії статином збільшила частку пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, майже втричі (Amarenco et al., 2020).

Отже, застосування фіксованої комбінації езетимібу і високої дози ефективнішого статину, найімовірніше, поліпшить прихильність до лікування (Ballantyne et al., 2019).

#### Сімейна гіперхолестеринемія без АСССЗ

Пацієнти з гетерозиготною СГ без АСССЗ вважаються групою високого ризику, а наявність додаткових чинників ризику підвищує цей показник до дуже високого ризику (Lendmesser, 2017; Nordestgaard, 2013).

У пацієнтів з АСССЗ, особливо з підвищеним ризиком і додатковими чинниками

ризиком або СГ без АСССЗ і високими рівнями ХС ЛПНЩ, навряд чи вдасться досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ завдяки інтенсивній монотерапії статином.

Робоча група експертів ESC та EAS рекомендує призначити цій популяції попередню комбіновану високоінтенсивну статинотерапію. Цей підхід має практичні переваги щодо уникнення повторної госпіталізації, що дає змогу досягти мети лікування якомога раніше і сприятливого впливу на СС-результат.

#### Тактика комбінації фіксованих доз

Призначення комбінації фіксованих доз нині стає стандартом і дуже часто першою лінією лікування для ефективного та безпечного фармакологічного контролю ССЗ. Використовуючи два препарати, що діють за допомогою різних або однакових метаболічних шляхів, можна досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, уникаючи застосування максимальних доз монотерапії будь-яким

препаратом окремо, і в такий спосіб зменшити поширеність дозозалежних побічних ефектів. Зазначені стратегії зниження рівня ХС ЛПНЩ, тобто інтенсивніша терапія статином, додавання езетимібу або інгібіторів конвертази субтилізину / кексину 9-го типу (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9, PCSK9) можуть поліпшувати клінічні результати при ССЗ із високим ризиком атеросклерозу (Toyota et al., 2012).

Зрештою, ширший підхід до стратегій контролю чинників ризику ССЗ може передбачати застосування комбінованої гіполіпідемічної терапії, яка матиме вплив на різні модифіковані чинники. Такий підхід може бути корисним для поліпшення прогнозу ССЗ, зокрема, завдяки зниженню ризиків серйозних несприятливих СС-подій та підвищенню прихильності до медикаментозної терапії.

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 статином знижує ризик кардіоваскулярних подій\*\*

\* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added 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. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

**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 статином; 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.\*\*\* Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01.\*\*\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

**Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

