

# 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. 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.



# Порівняльна ефективність і безпека статинів високої інтенсивності: систематичний огляд із метааналізом виявив переваги розувастатину

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, а статини залишаються наріжним каменем гіполіпідемічної терапії для первинної та вторинної профілактики атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) [1, 2]. Ризик серцево-судинних подій та смертність корелюють з рівнем ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тому інтенсивність зниження холестерину ЛПНЩ є важливою характеристикою статинів. Високоінтенсивними називають такі режими терапії статинами, які забезпечують зниження ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  від початкового рівня. До таких режимів експертні асоціації [3] відносять аторвастатин у дозах 40-80 мг (А40-А80) і розувастатин у дозах 20-40 мг (Р20-Р40). Доведено, що порівняно зі статинами середньої або низької інтенсивності статини високої інтенсивності знижують ризик ССЗ ефективніше.

Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська кардіологічна асоціація (AHA) рекомендують призначати високоінтенсивну терапію статинами всім пацієнтам віком  $<75$  років із клінічною картиною АССЗ із метою вторинної профілактики (незалежно від рівня ЛПНЩ) [3, 4]. Проте немає чітких доказів того, який із високоінтенсивних статинів найкраще використовувати для зниження ризику ССЗ без посилення побічних ефектів. Мета систематичного огляду з метааналізом, проведеного Mugiам Jaam і співавт. [5], – узагальнити докази щодо порівняльної ефективності та безпеки різних високоінтенсивних режимів терапії статинами.

## Систематичний огляд: пошук та опис досліджень

Систематичний огляд літератури було проведено відповідно до оновлених рекомендацій щодо звітності для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA). В базах даних PubMed, Cochrane Central Database, EMBASE, Google Scholar і ClinicalTrials.gov проведено комплексний пошук публікацій без обмеження давності до грудня 2021 року. Стратегія пошуку включала терміни, пов'язані з 3 доменами: препарат (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), доза та висока інтенсивність (наприклад, висока ефективність, висока доза). Незважаючи на те що Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) не рекомендовано симвастатин у дозі 80 мг як режим високої інтенсивності через підвищений ризик побічних ефектів, його було включено до цього огляду, оскільки він все ще рекомендований Британським інститутом вдосконалення клінічної практики (NICE), а також застосовується в клінічній практиці [6].

Публікації включали до огляду, якщо вони мали щонайменше 2 порівняльні групи високоінтенсивного дозування статинів незалежно від того, чи це було рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) або спостережне випробування. Оцінювалися основні результати, зазначені в огляді, з фокусом на зміні ліпідного профілю. Дані про ефект лікування на рівні ЛПНЩ для аторвастатину та розувастатину були об'єднані й статистично проаналізовані на моделі фіксованих ефектів. Зведені результати метааналізу представлено графічно.

Загалом 3075 досліджень ідентифіковано в різних базах даних і ще 22 випробування – в додаткових джерелах, наприклад у разі ручного пошуку в списках літератури включених статей. Після видалення дублікатів і перевірки повних текстів до систематичного огляду було внесено загалом 44 статті (з них 36 описували РКД, а 8 – обсерваційні когортні дослідження). Що стосується популяції, то в цьому систематичному огляді охоплено загалом 34 196 пацієнтів середнього віку, що складав 59,4 року, з них 30% виявилися хворими на цукровий діабет.

Загалом у 31 випробуванні аторвастатин (А) порівнювали з розувастатином (Р); з них у 17 дослідженнях – дози А80 із Р40, у 9 випробуваннях – різні дози аторвастатину, а в 5 – різні дози розувастатину. 8 досліджень включали порівняння із симвастатином у дозі 80 мг. Серед 17 випробувань, у яких порівнювали А80 з Р40, 6 повідомляли про різницю ЛПНЩ у відсотках від початкового рівня для кожної групи, а також середню різницю між групами у відсотках зі стандартним відхиленням. Ці 6 досліджень було включено до метааналізу.

## Порівняння аторвастатину та розувастатину: вплив на ліпідний профіль

Schneck і співавт. [7] порівнювали аторвастатин із розувастатином при лікуванні 374 пацієнтів із гіперхолестеринемією протягом 6 тиж. Загалом випробування показало стабільно вищу ефективність розувастатину щодо покращення показників ліпідного профілю порівняно з аторвастатином у відповідній дозі. Переносимість двох статинів була схожою. Дослідження POLARIS [8], яке було зосереджено на пацієнтах із високим серцево-судинним ризиком, виявило вищий відсоток зниження ЛПНЩ і тригліцеридів серед хворих, котрі отримували Р40, порівняно з тими, хто одержував А80. Крім того, зміни ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) виявилися значно більшими в групі Р40 після 6,5 міс спостереження. Протягом 1 міс спостереження Aydin і співавт. [9], Kilit і співавт. [10] не виявили різниці між режимами статинотерапії А80 проти Р20 й А80 проти Р40 у пацієнтів з інфарктом міокарда; але в усіх групах спостерігалось значне зниження ЛПНЩ на  $>50\%$  від початкового рівня. Hong і співавт. [11] показали, що режим Р20 є ефективнішим, ніж А40, у зниженні ЛПНЩ і загального холестерину після 11 міс спостереження, хоча в 1-й міс різниці між цими двома режимами не виявлено.

## Переваги розувастатину за даними метааналізу

Дослідження, в яких порівнювали режими Р40 з А80, повідомили про зміни ЛПНЩ у відсотках від початкового рівня, були об'єднані для виконання метааналізу. Оскільки дані випробувань виявилися однорідними ( $I^2=0$ ), аналіз проводили на моделі з фіксованими ефектами (рис.) [5]. Результати метааналізу продемонстрували загалом більший вплив Р40 на рівні ЛПНЩ порівняно з А80: середня різниця складала 4,71; довірчий інтервал становив від 3,14 до 6,01; загальний ефект  $Z=7,08$ ;  $p<0,001$ . Хоча дослідження, включені до метааналізу, відрізнялися за тривалістю спостереження та складом популяцій, загальний

Продовження на стор. 16.

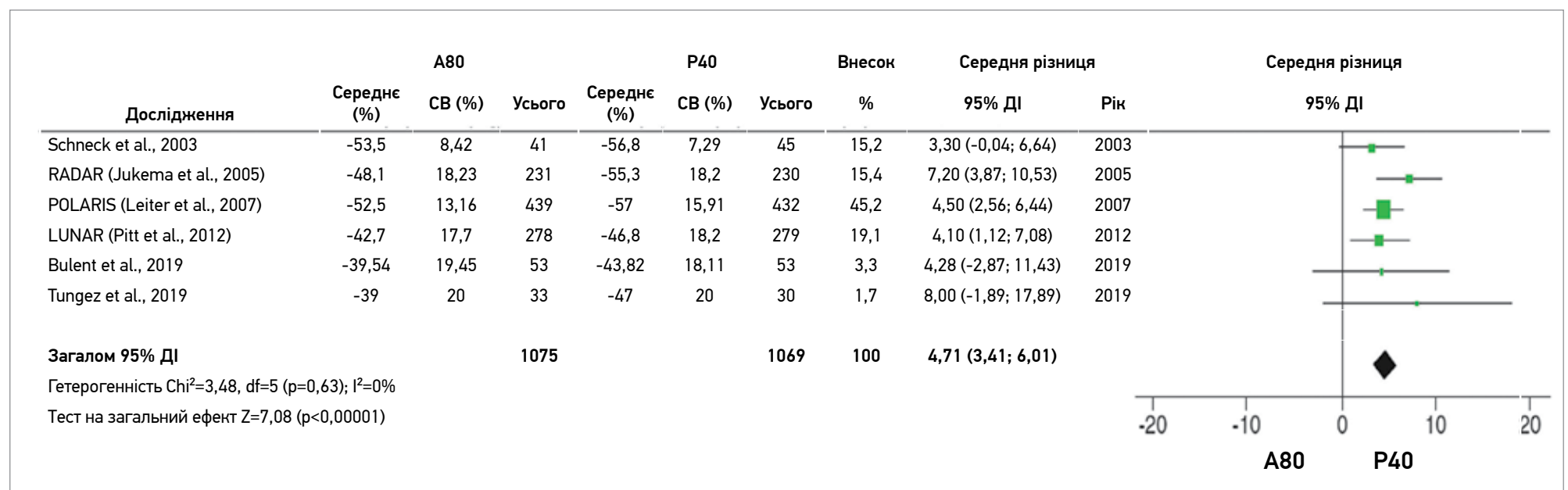


Рис. Результати метааналізу порівняльних досліджень режимів А80 та Р40 щодо ефективності зниження ЛПНЩ

Примітки: А80 – аторвастатин у дозі 80 мг; Р40 – розувастатин у дозі 40 мг; ДІ – довірчий інтервал; СВ – стандартне відхилення.

## Порівняльна ефективність і безпека статинів високої інтенсивності: систематичний огляд із метааналізом виявив переваги розувастатину

Продовження. Початок на стор. 15.

висновок на користь розувастатину не змінився після проведення аналізу чутливості. Всі випробування, внесені до метааналізу, мали різні популяції пацієнтів, за винятком 2 досліджень, що зосереджувалися на гострому коронарному синдромі (ГКС). Коли окремо проаналізували групи хворих із ГКС, отримали аналогічний результат із перевагою режиму Р40 над А80.

Крім того, під час проведення дослідження STELLAR, яке не увійшло до метааналізу, порівнювали різні дози статинів із розувастатином, а також показали перевагу Р40 порівняно з А40 і А80 у відсотковому зниженні ЛПНЩ: -55,0 проти -47,8 ( $p < 0,002$ ) і проти -51,1 ( $p < 0,001$ ) відповідно [12].

У рамках дослідження STELLAR аналіз застосування різних дозувань через 6 тиж показав, що розувастатин у дозах від 10 до 80 мг знижував рівень холестерину ЛПНЩ в середньому на 8,2% більше, ніж аторвастатин у дозах від 10 до 80 мг, на 26% більше, ніж правастатин у дозах від 10 до 40 мг, і на 12-18% більше, ніж симвастатин у дозах від 10 до 80 мг ( $p < 0,001$  для всіх порівнянь). Середні відсоткові зміни холестерину ліпопротеїнів високої щільності в групах розувастатину становили від +7,7% до +9,6% порівняно з +2,1% до +6,8% в усіх інших групах. У різних діапазонах доз розувастатин значно більше знижував загальний холестерин ( $p < 0,001$ ), ніж усі препарати порівняння, а рівень тригліцеридів – значно більше ( $p < 0,001$ ), ніж симвастатин і правастатин. Цільові показники рівня холестерину ЛПНЩ були досягнуті у 82-89% пацієнтів, які отримували розувастатин у дозі 10-40 мг, порівняно із 69-85% пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 10-80 мг. Переносимість препарату була однаковою для різних видів лікування.

### Клінічне значення результатів

Розуміння того, який статин високої інтенсивності може забезпечити кращий захист від АССЗ, може допомогти клініцистам під час ухвалення рішень, особливо в пацієнтів із високим ризиком. Систематичний огляд Jaam і співавт. [5] проведено для порівняння ефективності статинів високої інтенсивності, зокрема щодо зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Зведений аналіз показав значну перевагу розувастатину в дозі 40 мг над аторвастатином у дозі 80 мг на основі 6 РКД, включених до метааналізу. Результати цього огляду узгоджуються з попередніми оглядами, в яких порівнювали розувастатин з аторвастатином і за допомогою об'єднаного аналізу довели перевагу розувастатину над аторвастатином навіть у нижчих дозах, ніж ті, які зазвичай використовуються в режимах середньої інтенсивності. Наприклад, згідно з оглядом VOYAGER [14], розувастатин може забезпечувати більше зниження рівня ЛПНЩ навіть у нижчих дозах порівняно з аторвастатином, що також було підтверджено в цьому огляді. Це додатково демонструє, що статини не є еквівалентними навіть за аналогічної категоризації дозування (тобто високої інтенсивності). На додаток до переваг у зниженні рівня ЛПНЩ, Kumar і співавт. дійшли висновку, що розувастатин є ефективнішим порівняно з аторвастатином у зниженні відсотка об'єму атероми та загального об'єму атероми, які можна розглядати як показники атеросклеротичних захворювань [15]. Крім того, Ma та співавт. віддали перевагу розувастатину порівняно з аторвастатином

щодо зниження С-реактивного білка, який вважається важливим біомаркером для прогнозування серцево-судинних подій [16].

Профіль безпеки високоінтенсивних статинів виявився схожим. Як і очікувалося, частота побічних ефектів корелювала з дозою [5]. Декілька досліджень включали симвастатин у дозі 80 мг як препарат порівняння, але його вплив на зниження рівня ЛПНЩ був не таким сильним, як в інших статинів високої інтенсивності, а частота побічних ефектів виявилася вищою, що додатково підтверджує рекомендацію АНА/АСС не застосовувати С80 як режим високої інтенсивності [4, 17].

Важливішим для практики є таке запитання: чи трансформується різниця в зниженні ЛПНЩ у кращу профілактику серцево-судинних подій?

Подальший огляд, який використовував дані VOYAGER, показав перевагу розувастатину над аторвастатином у зниженні ризику великих судинних подій у пацієнтів із відомим АССЗ [18].

### ВИСНОВКИ

Отже, згідно з результатами цього систематичного огляду [5], слід визнати, що високоінтенсивні статини – аторвастатин і розувастатин – можуть знизити рівень ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  відносно початкового рівня. Водночас результати метааналізу підтверджують вищу ефективність розувастатину порівняно з аторвастатином щодо зниження рівня ЛПНЩ за зіставної частоти побічних ефектів. Для підтвердження клінічної значущості цього висновку щодо профілактики серцево-судинних подій потрібні подальші дослідження.

### ДОВІДКА «ЗУ»

Згідно з концепцією профілактики серцево-судинних подій через стабілізацію атеросклеротичних бляшок, статини фактично призначаються для постійного пожиттєвого прийому. Серед генеричних статинів, які роблять цю важливу терапію доступною для широкого кола пацієнтів, можна виокремити лінійки Розуліп і Розуліп Плюс від європейської компанії Egis із повним циклом виробництва. 1 таблетка Розуліпу містить 10 або 20 мг розувастатину. 1 капсула Розуліпу Плюс містить 2 таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 або 20 мг, а також 1 таблетку езетимібу 10 мг. Вибір дозувань дозволяє індивідуально підібрати дозу розувастатину кожному пацієнту згідно з показаним режимом терапії, а також з урахуванням стану нирок та печінки. Езетиміб синергічно з розувастатином допомагає контролювати ліпідний профіль. Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки й пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину в печінку; статини знижують синтез холестерину в печінці; разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину.

### Література

- World Health Organization. Cardiovascular diseases. Доступ за посиланням [www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab1](http://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab1) (дата доступу: 2 жовтня 2023 р.).
- Abushanab D., Al-Badriyeh D., Marquina C. et al. A systematic review of cost-effectiveness of non-statin lipid-lowering drugs for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Probl. Cardiol.* doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101211 (2022).
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73 (24), 3168-3209 (2019).
- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (25 Pt B), 2889-2934 (2014).
- Jaam M., Al-Naimi H.N., Haddad M.M., Abushanab D., Al-Badriyeh D. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. *Systematic Review and Meta-Analysis. J Comp Eff Res.* 2023 Mar; 12 (3): e220163. doi: 10.57264/ser-2022-0163.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modifying drugs. Доступ за посиланням [www.nice.org.uk/guidance/ktt3](http://www.nice.org.uk/guidance/ktt3) (2015, з оновленням у 2019 р.).
- Schneck D.W., Knopp R.H., Ballantyne C.M., McPherson R., Chitra R.R., Simonson S.G. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am. J. Cardiol.* 91 (1), 33-41 (2003).
- Leiter L.A., Rosenson R.S., Stein E. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 194 (2), e154-e164 (2007).
- Aydin M.U., Aygul N., Altunkeser B.B., Unlu A., Taner A. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 239 (2), 439-443 (2015).
- Kilit C., Koc, ak F.E., Pas, alı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 45 (3), 235-243 (2017).
- Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ. J.* 75 (2), 398-406 (2011).
- Mckenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 19 (8), 689-698 (2003).
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15; 92 (2): 152-60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
- Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2 (4), 212-217 (2016).
- Kumar A., Shariff M., Doshi R. Impact of rosuvastatin versus atorvastatin on coronary atherosclerotic plaque volume - a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized control trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 27 (19), 2138-2141 (2020).
- Ma Q., Zhou Y., Zhai G. et al. Meta-analysis comparing rosuvastatin and atorvastatin in reducing concentration of c-reactive protein in patients with hyperlipidemia. *Angiology* 67 (6), 526-535 (2016).
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140 (11), e596-e646 (2019).
- Karlson B.W., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J., Palmer M.K. Modeling statin-induced reductions of cardiovascular events in primary prevention: A VOYAGER Meta-Analysis. *Cardiology* 140 (1), 30-34 (2018).

Підготував Ігор Петренко