

# Ефективність комбінації розувастатину та езетимібу в лікуванні пацієнтів із високим ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань

**Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ) є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі (Arnett et al., 2019). Для первинної профілактики АСССЗ першою лінією терапії в пацієнтів із підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) ( $\geq 190$  мг/дл [10,56 ммоль/л]), хворих на цукровий діабет віком 40-75 років та осіб, для яких визначено, що вони мають достатній ризик АСССЗ, є лікування статинами (ESC/EAS, 2019). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 року, у пацієнтів із встановленим АСССЗ слід використовувати високоінтенсивну терапію статинами. Однак тривале застосування цих препаратів у високих дозах не завжди ефективно та може спровокувати виникнення небажаних наслідків (Mach et al., 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд останніх досліджень щодо ефективності комбінованого застосування розувастатину середньої інтенсивності та езетимібу порівняно з монотерапією розувастатином високої інтенсивності в пацієнтів із ризиком розвитку АСССЗ.**

У загальній популяції АСССЗ є досить поширеною патологією, що вражають більшість дорослих віком після 60 років (Wilson et al., 2024). Як діагностична категорія ці захворювання охоплюють чотири основні варіанти:

1. Ішемічна хвороба серця, зокрема летальний або нефатальний інфаркт міокарда та стенокардія.
2. Цереброваскулярні захворювання, зокрема летальний або нефатальний інсульт і транзиторна ішемічна атака.
3. Захворювання периферичних артерій, зокрема переміжна кульгавість і критична ішемія кінцівок.
4. Атеросклероз аорти та аневризма грудної або черевної аорти.

Найефективнішим підходом до первинної та вторинної профілактики АСССЗ є ліпідознижувальна терапія (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) (ESC/EAS, 2019). Одним із потужних та доступних їх представників, що можуть знижувати рівень ХС ЛПНЩ до 55% є розувастатин. До додаткових сприятливих впливів його на ліпідну панель належать збільшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) приблизно на 6%, зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на понад 15%, а також зменшення вмісту ХС в атеросклеротичних бляшках. Крім того, розувастатин має плейотропні ефекти, як-от протизапальна дія, ендотеліальний захист, антиоксидантний вплив (Athyros et al., 2009; Blum et al., 2009). До переваг останнього належать його гідрофільність, яка пов'язана з дуже низкими показниками випадків міопатії та рабдоміолізу, значна тривалість дії, що уможливило його приймання у будь-який час доби. Лише близько 10% препарату трансформуються ферментами цитохрому Р450, а решта 90% екскретується із жовчю, що передбачає низький рівень взаємодії між лікарськими засобами. Другим препаратом, рекомендованим додавати до статинів для посилення гіполіпемічного ефекту, є езетиміб – інгібітор білка Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що блокує всмоктування ХС на шітковій облямівці тонкої кишки. Інгібування NPC1L1 призводить до зниження всмоктування ХС на 67%, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ майже на 15-20% та збільшенню рівня ХС ЛПВЩ майже на 3%, без впливу на ТГ (Sudhop et al., 2002).

Комбіновані препарати розувастатину та езетимібу мають взаємодоповнювальні механізми дії, що дає змогу знизити дозування кожного окремого компонента для отримання зазначених рівнів ліпідогамі, що є важливим для пацієнтів, які не можуть досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ під час монотерапії статинами та мають високі залишкові ризики серцево-судинних ускладнень (Guyton, 2010).

## Цукровий діабет 2-го типу

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) і дисліпідемія є доведеними чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), як-от ішемічна хвороба серця, інсульт і захворювання периферичних артерій, що призводять до підвищення смертності та погіршення якості життя (Mottillo et al., 2010; Tomlinson et al., 2021).

У рекомендаціях щодо лікування дисліпідемії (ESC/EAS, 2019) увагу акцентовано на суворому контролі ХС ЛПНЩ у пацієнтів із діабетом. Для осіб із високим рівнем ХС ЛПНЩ рекомендовано призначати статини середньої інтенсивності, тоді як для тих, у кого 10-річний ризик розвитку АСССЗ перевищує 7,5% потрібні більш потужні статини (Stone et al., 2014). Тому 2018 року було переглянуто рекомендації Американської кардіологічної асоціації / Американського коледжу кардіології (АНА/ACC) і визначено високий ризик АСССЗ як більший, ніж 20% (Grundy et al., 2019). Проте лишається занепокоєння щодо розвитку побічних ефектів на тлі застосування статинів високої інтенсивності (Liao, 2007; Mulder et al., 2001; Naito 2017).

Результати дослідження застосування комбінованої терапії статинів та езетимібу продемонстрували клінічно значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ та задовільну переносимість порівняно з вищою дозою статинів (Gagne et al., 2002). За даними довгострокового дослідження застосування комбінованої терапії статинами помірної інтенсивності та езетимібу не поступалось за ефективністю високим дозам статинів щодо розвитку серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) і зниження ХС ЛПНЩ в осіб з АСССЗ (Kim et al., 2022). Є лише кілька досліджень, у яких порівнювали ефективність комбінації статинів середньої інтенсивності та езетимібу з високими дозами статинів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ризиком розвитку АСССЗ, що потребує подальшого вивчення. У 4-й фазі рандомізованого багаточетового відкритого дослідження вивчали ефективність та безпеку застосування комбінації розувастатину середньої інтенсивності (10 мг) та езетимібу (10 мг), порівнюючи з монотерапією розувастатином високої інтенсивності (20 мг) у пацієнтів із ЦД 2-го типу і високим ризиком розвитку АСССЗ (Moon et al., 2023). Кожна група налічувала 106 пацієнтів. На 24-му тижні спостереження обидві групи демонстрували значний відсоток зниження ХС ЛПНЩ порівняно з початковим рівнем

(-63,90±6,89 проти -55,44±6,85, комбінація та монотерапія відповідно;  $p=0,0378$ ). Однак у групі комбінованої терапії відсоток зниження був вищим (середнє значення різниці найменших квадратів [LS] -8,47; 95% довірчий інтервал (ДІ), від -16,44 до -0,49;  $p=0,0378$ ). За комбінованого лікування виявлено вищий рівень цільових показників ліпідогамі, порівняно з монотерапією (85,36 проти 62,22% за монотерапією;  $p=0,015$ ). Комбінація розувастатину з езетимібом сприяла значному покращанню показника функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози (НОМА- $\beta$ ) без впливу на глікозильований гемоглобін – А1с (LS-17,13;  $p=0,0185$ ). Цей результат заслуговує на особливу увагу у світлі попередніх досліджень, у яких йшлося про залежність між використанням тривалої монотерапії статинами високої інтенсивності та ризиком розвитку нових випадків діабету в пацієнтів із дисліпідемією (Ridker et al., 2012; Kim et al., 2020; Carmena and Betteridge, 2019; Abbasi et al., 2021). За експериментальними даними, езетиміб може сприяти поліпшенню секреторної функції підшлункової залози та зниженню резистентності до інсуліну, зокрема завдяки захисту  $\beta$ -клітин від глюкотоксичності через інгібування CD36 (Yang et al., 2011; Yoon et al., 2016). Результати цього дослідження не підтверджують підвищення рівня глюкози натще, HbA1c або НОМА-IR у групі застосування розувастатину високої інтенсивності впродовж спостереження. Крім того, комбінація розувастатину з езетимібом може бути варіантом зниження ліпідів із додатковими перевагами для пацієнтів із діабетом. Застосування комбінації розувастатину (10 мг) з езетимібом була безпечною терапевтичною опцією і не призводила до збільшення частоти побічних ефектів, як-от гепатотоксичність і міопатія. Комбінована терапія розувастатину середньої інтенсивності з езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином високої інтенсивності продемонструвала значне покращення показників дисліпідемії у пацієнтів із ЦД 2-го типу та високим ризиком АСССЗ.

## Ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака

У пацієнтів з ішемічним інсульту або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) внаслідок атеросклерозу для зменшення ризику розвитку повторних судинних подій також рекомендоване активне зниження рівня ХС ЛПНЩ. Згідно з даними метааналізу ефективність профілактики виникнення або рецидиву інсульту була прямопропорційна величині зниження рівня ХС ЛПНЩ, при цьому важливим є як факт зниження, так і показник його рівня (Amarengo and Labreuche, 2009; Shin et al., 2021). Для вторинної профілактики інсульту рекомендовано досягнення зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  проти вихідного рівня або цільового рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (3,89 ммоль/л) (Catapano et al., 2016; Kleindorfer et al., 2021). Для зниження ХС ЛПНЩ зазвичай призначають статини високої інтенсивності як засіб терапії першої лінії. Однак останні порівняли зі статинами середньої або низької інтенсивності можуть підвищувати ризик розвитку діабету, зумовити порушення функції печінки та міопатію (Alsheikh-Ali et al., 2007; Baigent et al., 2010; Preiss et al., 2011). Доведено, що збільшення дози статинів обмежує додаткове зниження ХС ЛПНЩ, а її подвоєння при цьому не є ефективним, оскільки спостерігається абсолютне зниження рівня ХС ЛПНЩ лише на 5-7% (Nicholls et al., 2010). Нестатиніві ліпідознижувальні препарати, додані до статинів, були ефективними для запобігання серцево-судинним подіям (Sabatine et al., 2017; Giugliano et al., 2017; Cannon et al., 2015). Додавання до статинів езетимібу сприяло суттєвому зниженню рівня ХС ЛПНЩ, що виявилось більшим, ніж досягнуте при використанні подвоєних доз статину (Nicholls et al., 2010; Morrone et al., 2012; Ambegaonkar et al., 2014).

У нещодавньому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні ефективності та безпеки комбінованої схеми розувастатину середньої інтенсивності та езетимібу для зниження рівня



ХС ЛПНЩ в осіб з ішемічним інсульту, порівняно із застосуванням розувастатину високої інтенсивності, первинної кінцевої точки – зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50% проти вихідного рівня через 90 днів лікування – досягнули 72,5% у групі комбінованого лікування проти 57,6% у групі приймання монотерапії, із суттєвою різницею між групами ( $p=0,0003$ ) (Kim et al., 2023). Досягнення вторинної кінцевої точки оцінювали за трьома компонентами. За комбінованої терапії зниження рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (3,89 ммоль/л) досягнуто у 80,2%, тоді як за монотерапією – у 65,4% ( $p=0,0001$ ). У групі застосування розувастатину+езетимібу зниження всіх показників ліпідогамі досягли 71,1% пацієнтів, у групі приймання тільки розувастатину – 53,7% ( $p<0,0001$ ). За комбінованої терапії значні судинні події трапилися в одного пацієнта, тоді як за монотерапією – у дев'яти. Комбінація розувастатину помірної інтенсивності та езетимібу була ефективнішою для зниження рівня ХС ЛПНЩ в осіб із нещодавньо перенесеним ішемічним інсульту порівняно з групою монотерапії розувастатином. Тобто при застосуванні комбінації розувастатину та езетимібу серед кожних 100 пацієнтів, яким рекомендовано зниження ХС ЛПНЩ, ще додатково 15 осіб могли б досягти цільових рівнів.

## Комбінації розувастатину середньої інтенсивності з езетимібом залежно від статі

Попри те, що статини є засобом терапії першої лінії для профілактики АСССЗ, досі бракує досліджень, у яких би вивчали їх вплив залежно від статі (Catapano et al., 2016; Grundy et al., 2019; Mach et al., 2020). Дані метааналізу 22 досліджень порівняння ефективності статинів проти групи контролю та п'яти досліджень терапії статинами середньої інтенсивності продемонстрували, що пропорційне зниження рівня ХС ЛПНЩ в основних клінічних АСССЗ були подібними між жінками й чоловіками після коригування для нестатевих профілів (Fulcher et al., 2015). Попри подібну ефективність терапії статинами високої інтенсивності і в чоловіків, і у жінок, є результати досліджень, які підтверджують, що жінки менш мотивовані до застосування статинів, ніж чоловіки (Victor et al., 2014; Virani et al., 2015; Rodriguez et al., 2016; Peters et al., 2018). За деякими даними, це може бути пов'язано з розвитком побічних ефектів (Hsue et al., 2015; Karalis et al., 2016). Причина щодо спостережуваної статеві невідповідності у застосуванні статинів є не до кінця з'ясованою (Haskell et al., 2014). У жінок із непереносимістю статинів, комбінована терапія останніх з езетимібом може бути кращою альтернативою, ніж збільшення дози окремо статинів (Ran et al., 2017). Додавання езетимібу до статинів не призвело до підвищення рівнів креатинінази в сироватці крові понад той рівень, що спостерігалось за монотерапії статинами (Phan et al., 2012). У дослідженні В.К. Kim et al. (2023) вивчали залежний від статі ефект застосування комбінації статинів середньої інтенсивності з езетимібом – розувастатин (10 мг) + езетиміб (10 мг) – проти монотерапії статинами високої інтенсивності – розувастатин (20 мг) в осіб з АСССЗ впродовж 3 років спостереження. У дослідженні взяли участь 3780 осіб, 954 (25,2%) із яких – жіночої статі. У цьому попередньо визначеному аналізі підгруп із дослідження RACING, попри відмінності щодо базових профілів між статями, скоригований ризик первинного результату не відрізнявся впродовж 3-річного періоду спостереження. Ризики загальних серцево-судинних подій не були пов'язані зі статтю чи стратегіями лікування. У групі комбінованої терапії частота припинення приймання препарату через непереносимість була нижчою, порівняно з монотерапією та не залежала від статі. Рівні ХС-ЛПНЩ під час спостереження були нижчими, а частка рівнів холестерину ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл – вищою у групі застосування комбінованої терапії та не відрізнялась за статтю. Вплив езетимібу в поєднанні з терапією статинами помірної інтенсивності не поступався за ефективністю монотерапії статинами високої інтенсивності щодо серцево-судинної смертності, серйозних серцево-судинних подій або випадків інсульту як у жінок, так і у чоловіків.

## Висновки

Результати виконаних досліджень свідчать про перспективу використання комбінації розувастатину середньої інтенсивності та езетимібу як альтернативи монотерапії статинами високої інтенсивності для вторинної профілактики АСССЗ у пацієнтів із цукровим діабетом і перенесеним нещодавно інсульту. Така стратегія не потребує диференціації за статтю та може використовуватись, коли застосування статинів високої інтенсивності неможливе або погано переноситься, а також необхідний рівень ХС ЛПНЩ не може бути досягнутий.

Підготувала Людмила Суржко

## Довідка «ЗУ»

Сьогодні на фармацевтичному ринку України комбінація розувастатину та езетимібу представлена препаратом **Розетин®** (компанії Алвоген-Зентіва). Препарат має зручне дозування: 1 таблетка містить 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу.

Комбінація езетимібу зі статинами сприяє ефективному зниженню ризику серцево-судинних хвороб у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, гострими коронарними синдромами в анамнезі, а також слугує дієвим засобом для первинної та вторинної профілактики в осіб із ризиком розвитку АСССЗ. Окрім того, поєднання двох препаратів в одній таблетці забезпечує кращу прихильність пацієнта до лікування.

Терапевтичний ефект досягається протягом тижня після початку застосування препарату, 90% максимального ефекту – за 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай спостерігається через 4 тижні після початку лікування та триває надалі.