

Л.А. Міщенко

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

# Ефективність розувастатину (Клівас) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини»)

## Актуальність проблеми



Міщенко Лариса Анатоліївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Історія застосування статинів налічує вже чверть століття. За цей час препарати цього класу вийшли на перше місце у світі за частотою призначень і стали одними з найбільш досліджених ліків. Результати чисельних досліджень, що загалом налічують 1 млн пацієнтороків, надають переконливі аргументи ефективності застосування статинів у вторинній та первинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Безсумнівно є прогностомодифікуюче значення статинотерапії для осіб із ішемічною хворобою серця (ІХС). Суттєве зниження ризику серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, коронарної ревазуляризації, серцево-судинної та загальної смертності) у цих пацієнтів під впливом статинів продемонстровано в дослідженнях 4S, CARE, TNT (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; Sacks F.M. et al., 1996; LaRosa J.C. et al., 2005). У пацієнтів зі стабільною ІХС застосування статинів у високих дозах сприяє сповільненню прогресування та навіть регресу коронарного атеросклерозу, що підтверджено у щойно опублікованому метааналізі Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBP/MC) Group (Vanach M. et al., 2015). Його результати свідчать про достовірне зменшення величини атеросклеротичної бляшки, яке вперше було зафіксоване в дослідженні ASTEROID та відбулося на тлі значного (на 53%) зниження рівня атерогенного холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) під впливом розувастатину (Nissen S.E. et al., 2006).

Ефективність статинотерапії у запобіганні ССЗ напряму пов'язана з величиною зниження рівня ХС ЛПНЩ. Існуюча сьогодні в Європі стратегія статинотерапії передбачає досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ,

який визначається ступенем ризику ССЗ. Для пацієнтів дуже високого ризику, до яких відносять пацієнтів з ІХС, цільовим рівнем ХС ЛПНЩ є 1,8 ммоль/л. У США принцип застосування статинів ґрунтується на виборі інтенсивності статинотерапії. Пацієнтам із ІХС показана інтенсивна статинотерапія, яка передбачає застосування аторвастатину в дозі 40–80 мг/добу та розувастатину — 20–40 мг/добу, незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ. Такі дози цих найпотужніших статинів спричиняють зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$ , що й дозволяє досягти його цільового рівня.

Проте, попри всі наявні аргументи щодо необхідності та ефективності статинотерапії у пацієнтів із ІХС, ситуація з призначенням статинів, а особливо після досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, залишається погано контролюваною. Так, за результатами дослідження EUROASPIRE IV у країнах Європи 87% пацієнтів дуже високого ризику отримують статини для вторинної профілактики ССЗ, проте лише у 21% з них рівень ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л (Kotseva K. et al., 2016). За даними цього ж огляду, в Україні з 79% хворих дуже високого ризику, які застосовують статини, лише 15% контролюють рівень ХС ЛПНЩ у межах цільових значень (Коваленко В.Н. і соавт., 2015). З одного боку, така ситуація зумовлена лікарською інерцією, яка полягає в переважному застосуванні статинів у низьких і помірних дозах, що не дозволяє досягти цільового ліпідознижувального ефекту. З іншого боку, проблема полягає у низькій прихильності пацієнтів до статинотерапії, яка зумовлена як системними (відсутність системи медичного страхування, самозабезпечення ліками та ін.), так і безпосередньо пов'язаними з пацієнтом факторами (Casula M. et al., 2012). Відомо, що протягом року біля 50% хворих припиняють прийом призначених статинів. За результатами одного з опитувань, проведеного у США, поміж тих, хто припинив лікування, більшість пацієнтів не були впевнені в користі цих лікарських засобів (81,7%) та не усвідомлювали їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) (McGinnis B. et al., 2007). Дані цього анкетування свідчать про потребу більш тісної та ефективної взаємодії між лікарем

та пацієнтом для поширення знань та усвідомлення необхідності застосування статинів.

Одним із заходів подолання системних чинників є застосування якісних генеричних статинів. У масштабному аналізі даних з реальної клінічної практики, який включав 13 799 пацієнтів (провінція Ломбардія, Італія), встановлено, що генеричні форми нічим не поступаються брендовим щодо ефективності та переносимості терапії. Частота відміни препарату (відношення ризиків (ВР) 0,98; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,94–1,02) та ризик серцево-судинних ускладнень (ВР 0,98; 95% ДІ 0,79–1,22) був ідентичним у групах генеричних і брендних статинів (Corrao G. et al., 2014).

## Результати дослідження «Чисті судини»

Вітчизняний ринок статинів нещодавно поповнився генеричним розувастатином — препаратом Клівас 20. Компанією «Фарма Старт» проведено скринінгову програму «Чисті судини», метою якої стало вивчення ефективності переходу пацієнта на ІХС з інших статинів (при їх недостатній ефективності) на розувастатин. У дослідженні брали участь 435 лікарів-кардіологів як амбулаторної, так і стаціонарної ланки державних і приватних закладів охорони здоров'я обласних центрів та міст України (дослідження охоплювало всі регіони, за винятком Донецької та Луганської областей та Автономної Республіки Крим). Критеріями включення стали документована ІХС та попереднє проведення статинотерапії. Програма дослідження передбачала первинне обстежен-

UA/12971/01/01 від 18.06.2013 р.



UA/12971/01/02 від 18.06.2013 р.

ня, яке включало оцінку попередньої статинотерапії (регулярність прийому, назва статину, переносимість терапії) та визначення показників ліпідного спектра крові на тлі застосованої терапії. На цьому ж візиті пацієнтів переводили на розувастатин у дозі 20 мг/добу (Клівас 20). Вибір дози ґрунтувався на рекомендаціях Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 р., в яких пацієнтам із ІХС з метою вторинної профілактики рекомендовано застосовувати високоінтенсивну статинотерапію (у разі розувастатину в дозі 20–40 мг/добу). Оцінку ефективності та переносимості терапії розувастатином (Клівас 20) проводили через 4 тиж лікування. Згідно з принципом повноти даних, на всіх етапах дослідження для остаточного аналізу відібрано результати обстеження 9317 пацієнтів із ІХС, середній вік яких становив 62,5±9,5 року (всі дані представлено у вигляді M±σ). У когорті обстежених переважали чоловіки (72,6%), у 64,4% ІХС поєднувалась із артеріальною гіпертензією.

За результатами аналізу попередньої статинотерапії, більшість (68,5%) пацієнтів застосовували аторвастатин, розувастатин — 19,4% хворих, симвастатин — 12,1%. Найчастіше лікарі вибирали для лікування осіб із ІХС помірноїінтенсивну статинотерапію — аторвастатин у дозі 20 мг (у 58,5% випадків), розувастатин у дозі 10 мг (74,8%). Статини у високих дозах застосовували всього у 16,4% пацієнтів групи аторвастатину (40 мг — 13,2% і 80 мг — 3,4%) та у 25,2% — групи розувастатину (20 мг — 19,8% і 40 мг — 5,4%). За результатами опитування, 79,6% пацієнтів приймали статини регулярно (критерієм регулярного застосування вважали 9 міс протягом 1 року), при цьому 3,3% хворих пов'язували зі станинами такі побічні явища, як нудота, здуття живота, дискомфорт в епігастрії та правому підбер'яті.

Результати аналізу показників ліпідного спектра крові продемонстрували недостатню ефективність статинотерапії в обстежених пацієнтів із ІХС. Рівень загального ХС у середньому становив 5,09±0,84 ммоль/л, переважно за рахунок атерогенної фракції ХС ЛПНЩ на рівні 3,13±0,89 ммоль/л. При цьому слід зазначити, що цільового рівня ХС ЛПНЩ (1,8 ммоль/л) вдалося досягти лише у 10,4%, тобто приблизно у кожного десятого пацієнта із ІХС. Це свідчить про низьку ефективність статинотерапії щодо контролю ХС ЛПНЩ внаслідок застосування статинів у низьких та помірних дозах у пацієнтів з ІХС в умовах реальної клінічної практики. Гіпертригліцеридемію спостерігали у 32,2% пацієнтів, рівень тригліцеридів в середньому становив 1,87±0,98 ммоль/л. Вміст у крові антиатерогенної фракції ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у жінок відповідав рівню 1,24±0,83 ммоль/л, у чоловіків — 1,08±0,71 ммоль/л.

Обстеження пацієнтів через 4 тиж лікування розувастатином визначило позитивну динаміку показників ліпідного спектра

як за рахунок зниження атерогенних фракцій, так і зростання ХС ЛПВЩ. На тлі розувастатину спостерігали додаткове зниження вмісту загального ХС на 13,2% (з 5,09±0,84 до 4,42±0,78 ммоль/л;  $p<0,001$ ) з вираженим зниженням рівня ХС ЛПНЩ — на 21,1% (з 3,13±0,89 до 2,47±0,87 ммоль/л;  $p<0,001$ ). Отриманий ліпідознижувальний ефект супроводжувався суттєвим збільшенням кількості осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ: при первинному обстеженні частка таких пацієнтів становила 10,4%, тоді як через 4 тиж вона збільшилася до 68,3% (рисунк).

Таким чином, перехід на високоінтенсивну терапію розувастатином (Клівас 20) зумовив значне збільшення кількості пацієнтів із ІХС з ефективним контролем ХС ЛПНЩ. Поряд із цим реєстрували зниження вмісту тригліцеридів на 10,7% (з 1,87±0,98 до 1,67±0,95 ммоль/л;  $p<0,001$ ) і додаткове зростання рівня ХС ЛПВЩ на 5,5% у осіб чоловічої статі (з 1,08±0,71 до 1,14±0,82 ммоль/л;  $p<0,001$ ) і на 4,03% — у жінок (з 1,24±0,83 до 1,29±0,92 ммоль/л;  $p<0,001$ ).

Більшість пацієнтів відзначали хорошу переносимість лікування розувастатином, кількість зареєстрованих побічних ефектів, переважно загального характеру (нудота, головний біль, слабкість), які не потребували відміни препарату, становила 1,2%.

Проведена скринінгова програма надає чіткі свідчення доцільності застосування у пацієнтів із ІХС розувастатину в дозі 20 мг (Клівас 20), що зумовлює зростання ліпідознижувального ефекту та збільшення частки пацієнтів, які досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ. Безумовно, пацієнти дуже високого ризику потребують більш інтенсивної статинотерапії, проте застосування розувастатину в дозі 20 мг дає можливість ефективного контролю ХС ЛПНЩ на рівні  $<1,8$  ммоль/л у 68% пацієнтів з ІХС. Отримані результати програми застосування генеричного розувастатину (Клівас 20) зіставні з даними дослідження STELLAR, предметом якого стало вивчення ефективності розувастатину порівняно з іншими статинами. Його результати засвідчили перевагу розувастатину над аторвастатином і симвастатином щодо ліпідознижувального ефекту і, як наслідок, щодо

частки пацієнтів із досягнутим цільовим рівнем ХС ЛПНЩ. Застосування розувастатину 20 мг/добу дозволило досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ у 77% пацієнтів, проте варто зазначити, що на момент проведення дослідження він становив 2,6 ммоль/л (Jones P.H. et al., 2003).

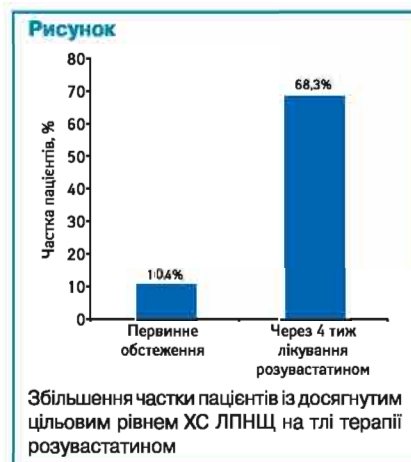
### Зіставлення користі та ризиків від застосування статинів. Світовий та український досвід

Досягнення цільового рівня атерогенної фракції ХС ЛПНЩ — надзвичайно важливе завдання статинотерапії щодо запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Більше того, в дослідженні К.Н. Lee та співавторів (2011) у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та рівнем ХС ЛПНЩ  $<1,8$  ммоль/л подальше зниження його вмісту в крові за допомогою застосування статину сприяло значному (на 42%) зменшенню кількості пацієнтів, у яких відзначали досягнення комбінованої кінцевої точки дослідження (кількість серйозних побічних явищ протягом року, включаючи смерть, повторний інфаркт міокарда, планову реваскуляризацію і аортокоронарне шунтування).

Здатність статинів сповільнювати прогресування атеросклерозу також залежить від вираженості зниження ХС ЛПНЩ. У дослідженні ASTEROID за участю 500 пацієнтів із ІХС застосування розувастатину в дозі 40 мг/добу протягом 2 років сприяло достовірному зменшенню величини атероми коронарних артерій за даними внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, що відбулося на тлі значного поліпшення показників ліпідного спектра крові з вираженим (на 53% у середньому) зниженням ХС ЛПНЩ (Lee K.H. et al., 2011). Тоді як у дослідженнях із аторвастатином, симвастатином та правастатином отримано менш виражений ліпідознижувальний ефект, що, ймовірно, стало причиною менш вираженого, порівняно із розувастатином у дослідженні ASTEROID, впливу на величину атероми в коронарних артеріях (Nissen S.E. et al., 2004; Nicholls S.J. et al., 2007).

Безумовно, неможливо обійти питання переносимості та безпеки статинотерапії, оскільки міфи з цього приводу чинять суттєвий вплив на прихильність пацієнтів до лікування. За даними опитування пацієнтів, які припинили статинотерапію, найчастішою причиною відмови ставав розвиток побічних ефектів (42,2%), друге місце посіла причина хвилювання з приводу можливого розвитку побічних ефектів (12,7%) (Sattar N. et al., 2010).

Останнім часом широко обговорюється зростання ризику цукрового діабету при тривалому застосуванні статинів, яке, згідно з даними метааналізу N. Sattar та співавторів (2010), становить 9%. Проте експерти одноставно переконані, що користь від застосування статинів, що полягає у суттєвому зменшенні серцево-судинних ускладнень (зниження рівня



ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної смерті на 50%), значно перевершує їх потенційний діабетогенний ефект. Результати чисельних досліджень, зведені в метааналізі СТТ, свідчать про незначний ризик розвитку міопатії (<1:1000 випадків) та зростання активності трансаминаз (0,5–2%) на тлі застосування статинів (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010). Найбезпечнішим стосовно розвитку печінкових і м'язових побічних ефектів є розувастатин, на користь чого свідчать результати аналізу Н.В.В. Brewer та співавторів (2003), де міопатію зареєстровано у <0,3%, а підвищення активності аланінамінотрансферази — у 0,2% пацієнтів, які отримували розувастатин у дозі 10–40 мг/добу.

Хороший профіль безпеки та переносимості продемонстрував розувастатин (Клівас 20) і у всеукраїнському дослідженні — частка осіб із побічними ефектами від його застосування становила 1,2%.

Таким чином, результати скринінгової програми «Чисті судини» свідчать про доцільність переведення пацієнтів із ІХС на терапію розувастатином (у разі неефективної попередньої статинотерапії), зважаючи на його потужний ліпідознижувальний потенціал і хороший профіль безпеки, що має сприяти підвищенню прихильності хворих до терапії та зростанню кількості пацієнтів із ефективним контролем рівня ХС ЛПНЩ.

### Список використаної літератури

**Коваленко В.Н., Долженко М.Н., Несукай Е.Г. і др.** (2015) Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и в Европе по данным

EUROASPIRE IV: госпитальная линия. Артериальная гипертензия, 5(43): 57–61.

**Banach M., Serban C., Sahebkar A. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPAC) Group** (2015) Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. BMC Med., 13: 229.

**Brewer H.B. Jr.** (2003) Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. Am. J. Cardiol., 92(4B): 23K–29K.

**Casula M., Tragni E., Catapano A.L.** (2012) Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. Patient Prefer. Adherence, 6: 805–814.

**Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al.** (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, 376(9753): 1670–1681.

**Corrao G., Soranna D., Arfè A. et al.** (2014) Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base. Eur. J. Intern. Med., 25(8): 745–750.

**Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.** (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). Am. J. Cardiol., 92(2): 152–160.

**Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al.; EUROASPIRE Investigators** (2016) EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur. J. Prev. Cardiol., 23(6): 636–648.

**LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators** (2005) Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N. Engl. J. Med., 352(14): 1425–1435.

**Lee K.H., Jeong M.H., Kim H.M. et al.; KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) Investigators** (2011) Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. J. Am. Coll. Cardiol., 58(16): 1664–1671.

**McGinnis B., Olson K.L., Magid D. et al.** (2007) Factors related to adherence to statin therapy. Ann. Pharmacother., 41(11): 1805–1811.

**Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al.** (2007) Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA, 297(5): 499–508.

**Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators** (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA, 295(13): 1556–1565.

**Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al.; REVERSAL Investigators** (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA, 291(9): 1071–1080.

**Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al.** (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N. Engl. J. Med., 335(14): 1001–1009.

**Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al.** (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet, 375(9716): 735–742.

**Scandinavian Simvastatin Survival Study** (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 344(8934): 1383–1389.

### Адреса для листування:

Мищенко Лариса Анатоліївна  
252151, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска»  
НАМН України»,  
відділ гіпертонічної хвороби

Одержано 29.06.2016  
CLIV-PUB-022016-001

## Реферативна інформація

### Новый препарат демонстрирует успехи в лечении пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством



На официальном сайте Фармацевтической компании «Tonix Pharmaceuticals» опубликованы предварительные результаты второй фазы исследования по оценке эффективности циклобензаприна в форме сублингвальных таблеток для лечения пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

Отметим, что к терапии первой линии при ПТСР вследствие пребывания в зоне боевых действий принято относить лишь психологические интервенции, поскольку только травмафокусированная когнитивно-поведенческая терапия и десенсибилизация движениями глаз доказали свою эффективность в рамках рандомизированных контролируемых клинических испытаний. Пароксетин и сертралин, которые иногда назначают для симптоматического облегчения при ПТСР, не оказывают длительного эффекта при постстрессовых расстройствах у военных. Таким образом, при отсутствии нужных специалистов-психотерапевтов такие пациенты оказывались без адекватной помощи.

Циклобензаприн является первым препаратом в своем роде, который на данный момент демонстрирует успехи в лечении пациентов именно с ПТСР, а не с коморбидной тревогой и депрессией. Его эффективность оценивали на выборке

в 231 пациента, случайным образом распределив участников на три группы с назначением экспериментального препарата в дозе 2,8; 5,6 мг или плацебо.

В обеих дозах циклобензаприна хорошо переносился. Как отмечено в пресс-релизе, препарат оказывал статистически достоверный эффект в отношении общего количества баллов по клинической шкале оценки ПТСР (CAPS-5) и отдельно — на симптомы реактивности, сверхбдительности и проблемы со сном. Более того, экспериментальный препарат улучшал функционирование пациентов в контексте работы, социальной и семейной активности, согласно оценке при помощи шкалы Шихана.

Среди побочных эффектов, которые чаще выявляли у пациентов, применявших активное вещество, а не плацебо, отмечали гипестезию полости рта, сонливость, головную боль и седацию. Также зарегистрировали три серьезных побочных эффекта в группе плацебо и 1 — в экспериментальной группе. Всего 84%, применявших циклобензаприна, смогли полностью закончить исследование в сравнении с 73% в группе плацебо.

Более полные результаты исследования ученые планируют представить 31 мая 2016 г. на Конференции Американского общества клинической психофармакологии в Скоттсдейле, США.

**Tonix Pharmaceuticals Holding Corp** (2016) Tonix Pharmaceuticals Reports Positive Topline Results from Phase 2 AtEase Study of TNX-102 SL in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Press Release (<http://www.tonix-pharma.com/news-events/press-releases/detail/1013/tonix-pharmaceuticals-reports-positive-topline-results-from>).

Виталий Безшейко