

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.6.2020.223076>

Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М. від імені дослідників ОЗІРКА*
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Ефективність терапії статинами на етапі первинної медичної допомоги — дослідження ОЗІРКА: популяційне дослідження ефективності препарату Озалекс (розувастатин) при лікуванні пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну І гіперхолестеринемією в різних Категоріях пацієнтів

Резюме. Актуальність. В Україні кількість призначень статинів протягом останніх років залишається відносно низькою. Широкомасштабне дослідження ОЗІРКА в Україні дозволило б спростувати частину міфів і продемонструвати, що тривала терапія одним з найбільш ефективних статинів — розувастатином — у середніх і високих дозах безпечна й ефективна у великій когорті пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги. **Метою дослідження** було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією. **Матеріали та методи.** Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Усі пацієнти повинні були отримувати розувастатин (Озалекс, «Кусум Фарм», Україна) в дозі 10 або 20 мг. **Результати.** Загалом у дослідження планували включити 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Протягом двох місяців спостереження в пацієнтів у середньому відзначалося достовірне зниження рівнів загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$). Збільшення дози розувастатину з 10 до 20 мг після першого візиту привело до додаткового зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності приблизно на 40 %. Рівень глюкози крові натще в пацієнтів у дослідженні достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$). **Висновки.** Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це вискоєфективний генеричний препарат розувастатину, що має нейтральний вплив на метаболізм глюкози й дозволяє досягти доброго контролю показників ліпідного спектра крові на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

Ключові слова: гіперліпідемія; гіперхолестеринемія; статини; розувастатин

Вступ

Статини вже протягом багатьох років посідають провідне місце в первинній і вторинній профілактиці основних серцево-судинних ускладнень у всьому світі. Сучасні генерації статинів, на відміну від своїх більш ранніх попередників, стали ще більш ефективними в плані контролю ліпідів крові, при цьому є

безпечнішими для тривалого прийому. На сьогодні ми можемо сміливо стверджувати, що статини можна рекомендувати широкому колу пацієнтів як один з найбільш нейтральних за переносимістю класів препаратів з найбільшим протекторним впливом. Ефект статинів обумовлений не лише їх здатністю ефективно контролювати показники ліпідного

© «Артеріальна гіпертензія» / «Артериальная гипертензия» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2020

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoju@gmail.com

For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoju@gmail.com

спектра пацієнтів, вони, крім того, мають додаткові плейотропні ефекти, які в результаті посилюють їх вплив на зниження ризику атеросклеротичних захворювань. Саме тому в усіх сучасних настановах статинам приділяють особливу увагу, зокрема, при лікуванні пацієнтів високого серцево-судинного ризику.

Однак, на жаль, в Україні кількість призначень статинів протягом останніх років залишається доволі низькою. На практиці лікарі, маючи на меті серцево-судинну протекцію, часто надають перевагу іншим препаратам, зокрема антиагрегантній та антикоагулянтній терапії, призначення якої без відповідних показань може призвести до серйозних ускладнень. Досить часто лікарі остерігаються широко призначати статини через ті побічні ефекти, що були притаманні більш раннім препаратам групи статинів, побоюються низької прихильності пацієнтів та інколи не вірять у можливість тривалої статинотерапії. Крім того, скептики говорять, що всі позитивні дослідження зі статинами були проведені не в Україні, і якби перенести їх на українську популяцію пацієнтів, то їх результати могли б бути іншими.

Саме тому ми вирішили провести широкомасштабне дослідження ОЗІРКА в Україні, яке б дозволило спростувати частину таких міфів і продемонструвати, що тривала терапія одним з найбільш ефективних статинів — розувастатином — у середніх і високих дозах безпечна й ефективна у великій когорті пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги.

Метою дослідження було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Дизайн і методи дослідження

Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року.

Етапи дослідження:

1. Відбір пацієнтів, що включав збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, оцінку даних ін-

струментальних і лабораторних методів дослідження щодо відповідності критеріям включення/невключення в дослідження.

2. Лікування. Після включення пацієнта в дослідження й проведення необхідних інструментальних і лабораторних методів дослідження він отримував препарат розувастатин (Озалекс виробництва «Кусум Фарм», Україна) в рекомендованих дозах. Протягом дослідження в разі необхідності проводили корекцію доз або схеми терапії. Також пацієнтам обирали препарати супутньої терапії за необхідністю: антигіпертензивна терапія, антиангінальна, протидіабетична тощо. При виборі супутньої терапії лікар міг використовувати препарати виробництва «Кусум Фарм» (Україна): Хіпотел (телмісартан), Семлопін (S-амлодипін), Клосарт (лозартан), Лоспирин (ацетилсаліцилова кислота), Платогріл (клопідогрель), Метамін (метформін) та інші препарати на його розсуд.

3. Контроль лікування. Протягом наступних візитів пацієнтам виконували повторні загальноклінічні дослідження, застосовували лабораторні й інструментальні методи обстеження через 1 і 2 місяці після початку терапії. Титрація дози розувастатину відбувалася після першого місяця лікування (проміжний візит), лікар міг змінити схему лікування й після другого місяця терапії (під час заключного візиту).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: чоловіки й жінки віком 18 років і старші з підтвердженими лабораторно порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Критерії виключення: діти й підлітки віком до 18 років; нормальний або низький рівень ліпідів крові при первинній профілактиці; гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активні захворювання печінки, у тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології і будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що втричі перевищувало верхню межу норми; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності й годування

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Процедури	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Антропометрія (вимірювання зросту, маси тіла, ІМТ)	+	–	–
Вимірювання маси тіла, ІМТ	–	+	+
Оцінка супутніх захворювань	+	–	–
Оцінка супутньої терапії	+	+	+
Вимірювання офісного артеріального тиску й частоти серцевих скорочень	+	+	+
Лабораторне дослідження глюкози крові натще	+	+	+
Лабораторне дослідження ліпідного профілю	+	+	+
Призначення препарату Озалекс	+	–	–
Титрація дози препарату Озалекс	–	+	+

груддю, а також жінки репродуктивного віку, які не застосовували належні засоби контрацепції; клінічно значимий гіпотиреоз; наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі мітоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату в плазмі крові; належність до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів.

Методи обстеження: вимірювання офісного рівня систолічного й діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), визначення зросту й маси тіла та обчислення індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні обстеження: глюкоза крові натще, тригліцериди (ТГ), загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), креатинін.

Результати

Загалом у дослідження планували включити 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Прийняття рішення про включення пацієнтів у дослідження, спостереження, вибір терапії та її корекцію приймали лікуючі лікарі.

Дані про пацієнтів надали близько 200 лікарів з різних регіонів України.

Початкова характеристика пацієнтів подана в табл. 2.

Як видно із табл. 2, пацієнти, включені в дослідження, були віком приблизно 62 роки, з надмірною масою тіла, але переважно без ожиріння, з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня, тенденцією до збільшення вмісту глюкози в крові, підвищеним рівнем холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. Такі пацієнти досить часто звертаються до лікаря в амбулаторному порядку, при чому очевидно, що вони перебувають у групі ризику щодо виникнення ускладнень артеріальної гіпертензії, виникнення цукрового діабету, атеросклеротичного ураження судин і, як наслідок, розвитку й прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцево-судинних ускладнень. Саме для таких пацієнтів лікування має бути від самого початку досить потужним, з урахуванням усіх супутніх факторів ризику, а статинотерапію слід починати одразу, обираючи високоефективні препарати, швидко титруючи їх до оптимальних доз.

У табл. 2 наведено структуру захворювань пацієнтів. Майже всі пацієнти, включені у дослідження, хворіли на артеріальну гіпертензію на момент скринінгу, про що також свідчив високий рівень офісного АТ. Понад половину пацієнтів мали супутню ІХС, майже в п'ятій частині вибірки додат-

Таблиця 2. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Середнє значення (M ± m)	95% довірчий інтервал
Чоловіки/жінки, %	46,4/53,6	
Вік, роки	61,86 ± 0,08	61,70–62,02
Маса тіла, кг	83,13 ± 0,10	82,93–83,34
Артеріальна гіпертензія, n (%)	17464 (99,6)	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	10240 (58,4)	
Цукровий діабет, n (%)	2934 (16,7)	
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, n (%)	504 (2,9)	
Перенесений в минулому ГКС/ІМ, n (%)	940 (5,4)	
Надмірна вага тіла, n (%)	12572 (72)	
— Ожиріння, n (%)	6015 (34)	
ІМТ, кг/м ²	29,10 ± 0,07	28,96–29,23
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	155,37 ± 0,14	155,09–155,65
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,15 ± 0,09	91,98–92,33
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,01	5,68–5,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,68 ± 0,01	6,65–6,70
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18

Примітки: ТІА/ГПМК — транзиторна ішемічна атака/гостре порушення мозкового кровообігу; ГКС/ІМ — гострий коронарний синдром/інфаркт міокарда.

ково був супутній цукровий діабет (ЦД). Близько 3 % усіх пацієнтів повідомили про перенесені раніше мозкові події, а понад 5 % популяції перенесли в минулому гострий коронарний синдром (ГКС) або інфаркт міокарда (ІМ). Застосування статинів у таких пацієнтів розглядається як компонент вторинної профілактики, такі пацієнти належать до групи високого ризику, а отже, їм необхідно призначати високоефективні статини в оптимальних дозах, а також важливо ретельно контролювати показники ліпідного спектра крові, і розувастатин у такому випадку, напевне, є найбільш оптимальним вибором. У нашому дослідженні усім пацієнтам на початку дослідження було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг на вибір лікаря. Структура призначення супутньої терапії подана в табл. 3.

Згідно з дизайном дослідження всі пацієнти повинні були отримувати розувастатин в дозі 10 або 20 мг, дозу обирав лікар на власний розсуд, враховуючи клінічну оцінку пацієнтів. Усім пацієнтам на візиті включення призначалася або коригувалася антигіпертензивна терапія, а також супутня терапія на розсуд лікаря. Препарати лікар призначав на власний розсуд, також оцінювали терапію супутньої патології пацієнта. Як видно з табл. 3, досить часто лікарі робили вибір на користь препаратів з портфеля «Кусум Фарм», що становило більшу частину призначень.

Отже, вибірка пацієнтів, включених у дослідження, цілком репрезентативна стосовно популяції пацієнтів в Україні й відображає реальну клінічну практику — це пацієнти високого ризику із супутньою патологією, гіперглікемією і гіперхолестеринемією, для контролю АТ у яких необхідне призначення комбінованої антигіпертензивної терапії. Таким пацієнтам показана статинотерапія ефективними препаратами, а тому вибір досліджуваного препарату розувастатин (Озалекс) у цьому випадку був цілком виправданим.

Як вже йшлося раніше, усім пацієнтам, включеним у дослідження, було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг, дози обирав лікар на початку дослідження на власний розсуд. Ліпідний профіль крові оцінювали на першому, другому й третьому (фінальному) візиті дослідження, лікар мав право титрувати дози розувастатину (Озалексу) на власний розсуд. Титрація препарату відбувалася на проміжному, а також на завершальному візиті, оскільки після завершення двомісячного періоду спостереження пацієнт продовжував терапію призначеними препаратами й надалі. Як бачимо з рис. 1, під час дослідження в середньому частота призначення дози розувастатину 20 мг знижувалася. Однак, як не дивно, у кінці дослідження багато лікарів повернулися до більш низьких доз, які було призначено для подальшого тривалого прийому. На практиці досить часто лікарі остерігаються призначення високих доз статинів на більш тривалий термін через ризик можливих ускладнень або несприятливих подій. І хоча в

Таблиця 3. Структура призначення супутньої терапії

Препарати	n (%)
Озалекс 10 мг	7154 (40,5)
Озалекс 20 мг	10354 (58,8)
Інгібітори АПФ	2973 (16,9)
<i>Блокатори рецепторів ангіотензину II</i>	8081 (72,5)
Хіпотел (телмісартан) 40 мг	2071 (11,8)
Хіпотел (телмісартан) 80 мг	4622 (26,4)
Клосарт (лозартан) 25 мг	332 (1,9)
Клосарт (лозартан) 50 мг	1690 (9,6)
Клосарт (лозартан) 100 мг	2932 (16,7)
<i>Бета-адреноблокатори</i>	6322 (36)
Небіволол	582 (3,3)
Бісопролол	1164 (6,6)
Карведилол	984 (5,6)
<i>Діуретики</i>	5724 (36,9)
Торасемід	399 (2,3)
Гідрохлортіазид	5045 (33)
Індапамід	280 (1,6)
<i>Блокатори рецепторів альдостерону</i>	2011 (11,4)
Спіронолактон	1042 (5,9)
Еплеренон	969 (5,5)
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	9282 (53)
Семлопін (S-амлодипін) 2,5 мг	2176 (12,4)
Семлопін (S-амлодипін) 5 мг	5498 (31,4)
Лерканідипін	100 (0,6)
Моксонідин	88 (0,5)
<i>Антиагрегантна терапія</i>	13356 (76,3)
Лоспирин (ацетилсаліцилова кислота) 75 мг	7482 (42,7)
Ацетилсаліцилова кислота інших виробників	268 (1,6)
Платогріл (клопідогрель) 75 мг	5592 (31,9)
Клопідогрель інших виробників	14 (0,1)
<i>Антикоагулянтна терапія</i>	384 (2,2)
Варфарин	76 (0,4)
Нові оральні антагоністи вітаміну К	308 (1,8)
<i>Терапія цукрового діабету</i>	6187 (35,2)
Метформін	3930 (22,4)
— Метамін (метформін) 1000 мг	3188 (18,2)
— Метамін (метформін) 850 мг	742 (4,2)
Гліметірид	79 (0,4)
Препарати сульфонілсечовини	66 (0,4)
Інсулін	2178 (12,4)
Інгібітори протонної помпи	540 (3,1)

Примітка: жирним шрифтом виділено препарати виробництва підприємства «Кусум Фарм», Україна, у дужках наведено їх міжнародну назву.

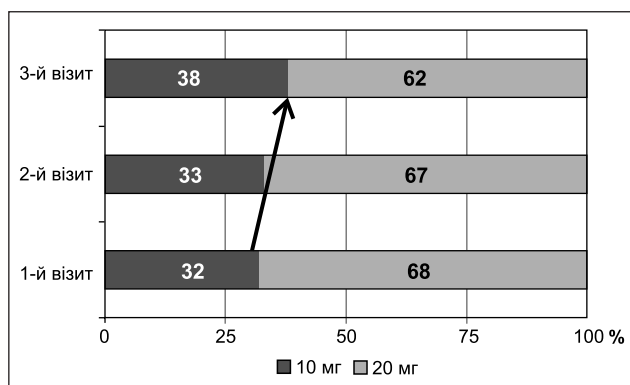


Рисунок 1. Призначення й титрація дози препарату Озалекс протягом дослідження

нашому дослідженні переносимість та ефективність препарату були високими, а про тяжкі побічні ефекти терапії не повідомлялося, все ж спостерігалось бажання лікарів первинної ланки зменшити дози розувастатину для тривалого прийому.

Протягом двох місяців спостереження в пацієнтів у середньому відзначалося достовірне зниження рівнів загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ЛПНЩ — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$) (рис. 2). Зниження рівнів холестерину було значимим і зберігалось після першого місяця спостереження. Рівень холестерину ЛПНЩ у кінці дослідження становив $2,93 \pm 0,01$ ммоль/л і був нижчим за цільовий рівень 3,4 ммоль/л для пацієнтів середнього ризику, він не досяг рівня нижче від цільового для пацієнтів високого ризику 2,6 ммоль/л [1], але знизився високо достовірно порівняно з початковим рівнем $4,57 \pm 0,02$ ммоль/л. Більше того, протягом дослідження відбулося хоча й невелике, але достовірно значиме підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, хоча це могло бути зумовлене не тільки прямим ефектом статинів. Це може бути пов'язане з тим, що під час першого візиту всі пацієнти в дослідженні отримували рекомендації від лікаря-кардіолога стосовно

модифікації способу життя як одного з необхідних компонентів лікування.

Далі ми додатково оцінили динаміку показників ліпідограми окремо в підгрупах з різним початковим дозуванням розувастатину (табл. 4). Початково в групі, у якій було призначено розувастатин 20 мг, рівень загального холестерину знизився на 1,96 ммоль/л (28 %, $p < 0,001$); холестерину ЛПНЩ — на 1,56 ммоль/л (на 34 %, $p < 0,001$), тригліцеридів — на 0,61 ммоль/л (26 %, $p < 0,001$). У групі Озалекс 10 мг рівень загального холестерину знизився на 1,75 ммоль/л (27 %, $p < 0,001$); холестерину ЛПНЩ — на 1,4 ммоль/л (на 33 %, $p < 0,001$), тригліцеридів — на 0,46 ммоль/л (23 %, $p < 0,001$). Як можна побачити, в обох підгрупах відбулося достовірно значиме зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, що зберігалось протягом усього періоду спостереження. І хоча групи достовірно відрізнялися за вихідними показниками ліпідного профілю (достовірність на рівні $p < 0,001$), ця різниця між показниками не була значною. Більше того, у групі Озалекс 10 мг рівень загального холестерину на початку дослідження приблизно становив 6,39 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ — 4,27 ммоль/л, у групі Озалекс 20 мг на початку дослідження середній рівень загального холестерину становив 6,95 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ — 4,57 ммоль/л, що є майже порівняним, а отже, при виборі дози статину для старту терапії лікарі, на жаль, не завжди звертали увагу на показники ліпідограми, нерідко обираючи неоптимальні дози розувастатину.

У нашому дослідженні дозволялося збільшувати або зменшувати дозу розувастатину з 10 до 20 мг на будь-якому етапі лікування. Частині хворих (19 %), яким початково було призначено розувастатин у дозі 10 мг, його дозу на другому візиті було збільшено до 20 мг. Ми виконали додатковий аналіз у групі Озалекс 10 мг, поділивши її на підгрупи з титрацією дози на другому візиті до 20 мг (рис. 3). Майже в

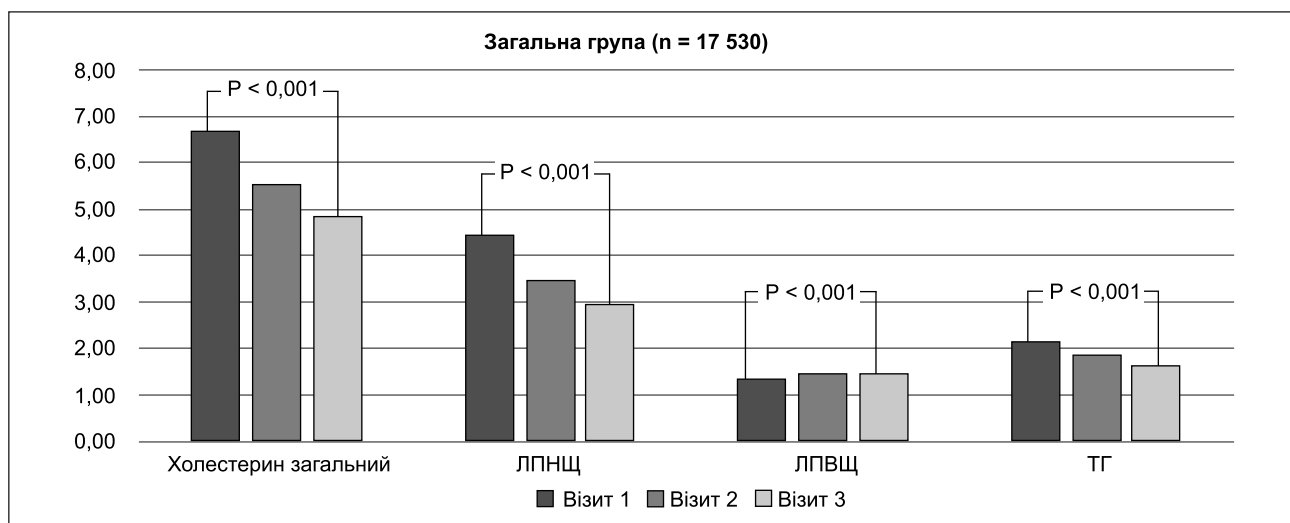


Рисунок 2. Динаміка показників ліпідограми в загальній групі протягом дослідження

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного спектра крові в групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг

Показник	Візит 1		Візит 2			Візит 3		
	М	± m	М	± m	P	М	± m	p
Озалекс 10 мг (n = 8286)								
Холестерин загальний	6,39	0,02	5,27	0,01	< 0,001	4,64	0,01	< 0,001
ЛПНЩ	4,27	0,02	3,35	0,01	< 0,001	2,87	0,01	< 0,001
ЛПВЩ	1,33	0,01	1,54	0,07	< 0,001	1,45	0,01	< 0,001
ТГ	2,03	0,01	1,75	0,01	< 0,001	1,57	0,01	< 0,001
Озалекс 20 мг (n = 9247)								
Холестерин загальний	6,95	0,02	5,73	0,01	< 0,001	4,99	0,01	< 0,001
ЛПНЩ	4,57	0,02	3,54	0,02	< 0,001	3,01	0,01	< 0,001
ЛПВЩ	1,34	0,01	1,41	0,01	< 0,001	1,50	0,01	< 0,001
ТГ	2,31	0,01	1,93	0,01	< 0,001	1,70	0,01	< 0,001

Таблиця 5. Динаміка показників ліпідного спектра крові у групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг

Показник	Титрація, n = 1575 (M ± m)	Без титрації, n = 6714 (M ± m)	Достовірність (p)
Чоловіки/жінки, %	50/50	54/46	> 0,01
Вік, роки	62,35 ± 0,28	61,56 ± 0,13	> 0,01
Маса тіла, кг	82,44 ± 0,36	81,40 ± 0,16	> 0,01
Артеріальна гіпертензія, %	100	99	> 0,01
Ішемічна хвороба серця, %	68	52	> 0,01
Цукровий діабет, %	20	12	> 0,01
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, %	3	2	> 0,05
Перенесений у минулому ГКС/ІМ, %	5	3	> 0,05
Надмірна вага тіла, %	67	68	НД
— Передожиріння, %	41	39	> 0,05
— Ожиріння, %	26	29	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	28,74 ± 0,25	28,89 ± 0,12	> 0,01
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	156,15 ± 0,38	151,72 ± 0,23	> 0,01
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,84 ± 0,24	90,33 ± 0,15	> 0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,76 ± 0,04	5,41 ± 0,02	> 0,01

Таблиця 6. Динаміка показників ліпідного спектра крові в групах Озалекс 10 мг з титрацією і без титрації препарату на другому візиті

Показник	Візит 1		Візит 2			Візит 3		
	М	± m	М	± m	P	М	± m	P
Озалекс 10 мг, підгрупа титрації до 20 мг після першого візиту (n = 1575)								
Холестерин загальний	6,82	0,03	5,62	0,03	< 0,01	4,76	0,03	< 0,01
ЛПНЩ	4,82	0,05	3,69	0,04	< 0,01	3,00	0,03	< 0,01
ЛПВЩ	1,25	0,02	1,34	0,01	< 0,01	1,42	0,02	< 0,01
ТГ	2,18	0,02	1,89	0,02	< 0,01	1,68	0,02	< 0,01
Озалекс 10 мг, підгрупа без титрації (n = 6714)								
Холестерин загальний	6,28	0,02	5,19	0,01	< 0,01	4,61	0,01	< 0,01
ЛПНЩ	4,14	0,02	3,26	0,01	< 0,01	2,83	0,01	< 0,01
ЛПВЩ	1,35	0,01	1,60	0,08	< 0,01	1,46	0,01	< 0,01
ТГ	1,99	0,01	1,71	0,01	< 0,01	1,54	0,01	< 0,01

п'ятої частини групи Озалекс 10 мг відбулася титрація дози розувастатину на другому візиті після того, як, імовірно, лікарі оцінили результати другої ліпідограми як незадовільні. Вихідна характеристика підгруп наведена в табл. 5.

Як видно з табл. 5, найчастіше дозу розувастатину з 10 до 20 мг збільшували пацієнтам старшим, з більшою масою тіла, вищим рівнем офісного АТ, вищим рівнем глюкози крові натще. Серед таких пацієнтів також більше було осіб з ІХС, ЦД, із перенесеними в минулому ГКС/ІМ і транзиторною ішемічною атакою/гострим порушенням мозкового кровообігу. Отже, більшу дозу розувастатину лікарі призначали пацієнтам більш високого ризику. Ми також оцінили динаміку показників ліпідного профілю в підгрупах титрації розувастатину (табл. 6).

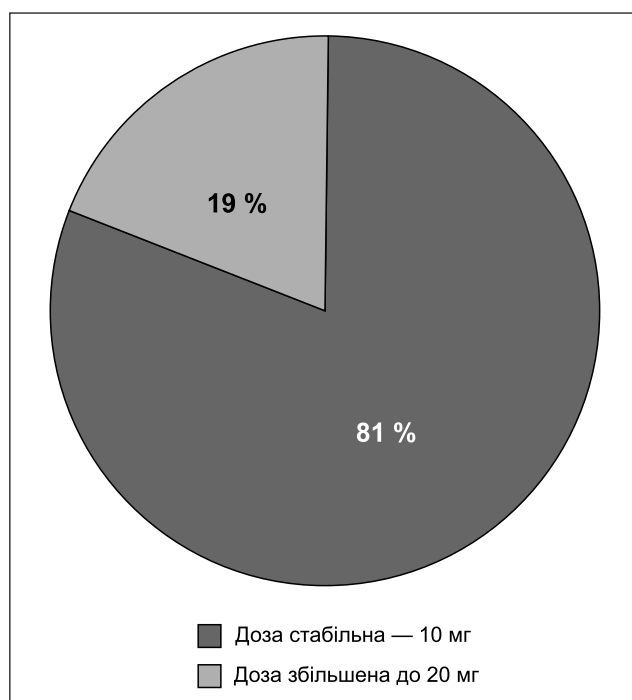


Рисунок 3. Частка пацієнтів у групі Озалекс 10 мг, яким збільшили дозу до 20 мг під час дослідження

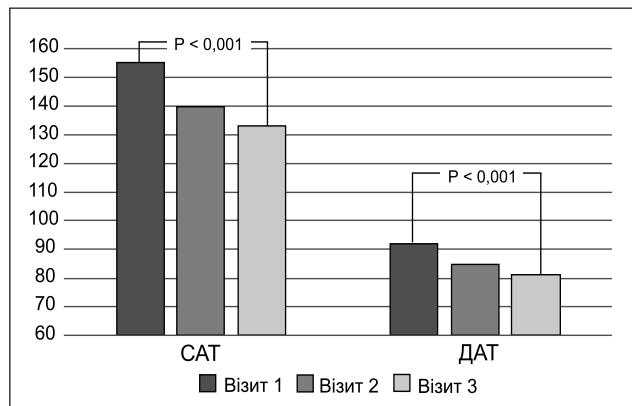


Рисунок 4. Динаміка офісного артеріального тиску й частоти серцевих скорочень протягом дослідження в загальній групі

Як видно з табл. 6, збільшення дози розувастатину вдвічі призвело до додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ приблизно на 40 %, що цілком узгоджується з результатами рандомізованих досліджень [2]. Те, що кінцевий рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі пацієнтів без титрації виявився дещо нижчим порівняно із підгрупою, в якій дозу розувастатину збільшили до 20 мг, можна пояснити тим, що вихідні показники ліпідного спектра крові в цій підгрупі були відносно нижчими ще на початку дослідження. Однак в цілому можна сказати, що в групі з титрацією дози статину відзначалося достовірно значиме зниження вмісту холестерину ЛПНЩ. Більше того, у підгрупі Озалекс 10 мг з титрацією дози до 20 мг на другому візиті рівень загального холестерину крові на початку дослідження становив приблизно 5,62 ммоль/л, ЛПНЩ — 3,69 ммоль/л, а в групі без титрації вихідний рівень загального холестерину становив приблизно 5,19 ммоль/л, ЛПНЩ — 3,26 ммоль/л, що є майже порівняним. А тому знову можна сказати, що при вирішенні питання титрації дози статину під час терапії лікарі не завжди орієнтувалися на показники ліпідограми, іноді не збільшуючи дози статинів пацієнтам, яким це було дійсно показано.

Додаткові знахідки

Окрім доброї динаміки показників ліпідного спектра крові, протягом дослідження вдалося достовірно покращити й інші фактори ризику, зокрема офісний рівень артеріального тиску. Як видно з рис. 4, у загальній популяції відбулося значиме достовірне зниження офісних САТ і ДАТ. Більш того, середні рівні офісних САТ/ДАТ наприкінці дослідження становили $133,11 \pm 0,09/81,36 \pm 0,06$ мм рт.ст., а отже, лікарям вдалося досягти доброго контролю офісного АТ. Тут варто нагадати, що в нашому дослідженні лікарі, обираючи антигіпертензивну терапію пацієнту, частіше віддавали перевагу сартанам перед АПФ, комбінуючи їх частіше з блокаторами кальцієвих каналів і діуретиками, рідше — з бета-адреноблокаторами. Таке лікуван-

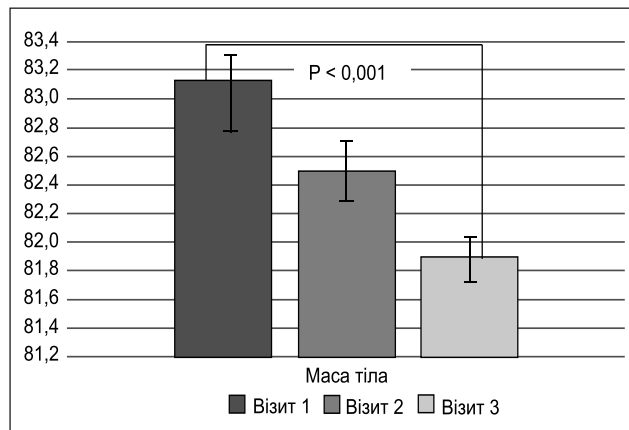


Рисунок 5. Динаміка маси тіла протягом дослідження

ня є сучасним і рекомендованим в останніх оновлених настановах Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2018 року [3]. І тут також важливо окремо сказати, що в рамках проведення цього дослідження лікарі частіше призначали антигіпертензивні препарати з кардіологічного портфеля компанії «Кусум Фарм» (Україна), а тому можна з упевненістю сказати, що комбінована терапія генеричними препаратами вітчизняного виробництва дозволила досягти оптимального контролю офісного АТ, характеризувалася високою ефективністю й доброю переносимістю.

Окремо хочеться сказати про динаміку рівня глюкози крові натще в загальній групі протягом дослідження. Певний час деякі експерти пов'язували призначення розувастатину з ризиком збільшення вмісту глюкози крові й розвитком цукрового діабету 2-го типу, що досить часто на практиці змушує лікарів відмовитися від вибору розувастатину для пацієнтів групи високого ризику. Такі погляди були обумовлені результатами кількох невеликих мета-аналізів, ці знахідки було згодом цілком спростовано результатами великих досліджень, і на сьогодні доведено, що призначення розувастатину ефективно й безпечно для пацієнтів з гіперглікемією або цукровим діабетом 2-го типу. Щоб додати доказову базу на підтвердження безпеки розувастатину, у нашому дослідженні ми виконали додатковий аналіз динаміки рівня глюкози натще в загальній групі. У середньому рівень глюкози крові натще в пацієнтів у дослідженні не збільшився, а навіть достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$), що говорить про відсутність негативного впливу розувастатину на рівень глікемії. А отже, розувастатин буде найбільш оптимальним вибором для ефективного контролю ліпідів крові без ризику підвищення рівня глюкози крові натще.

Оскільки згідно з національними настановами всім пацієнтам з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією необхідно надавати рекомендації з модифікації способу життя [4], у нашому дослідженні цей вид немедикаментозного лікування також широко використовувався лікарями, з чим, ймовірно, і пов'язане зниження маси тіла пацієнтів у дослідженні (рис. 5). Як видно з рис. 5, в середньому протягом дослідження спостерігалось послідовне зниження маси тіла включених пацієнтів, а середня маса тіла наприкінці знизилася приблизно на 1,23 кг ($p < 0,001$).

Результати та обговорення

Отже, на фоні терапії генеричним препаратом розувастатину (Озалекс) виробництва «Кусум Фарм» (Україна) відбулося достовірне й значиме покращання показників ліпідного спектра крові, а збільшення дози з 10 до 20 мг привело до додаткового подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ і доброго контролю його рівня в досліджуваній популяції. Препарат Озалекс забезпечував значиме зниження рівня загального холестерину й

холестерину ЛПНЩ протягом усього періоду спостереження, а додаткова титрація дози Озалекс із 10 до 20 мг забезпечила додатковий позитивний ефект щодо зниження показників ліпідного спектра крові до 40 % порівняно з початковим рівнем, що відповідає даним літератури про ефективність розувастатину [1, 2].

У нашому дослідженні ми не виявили жодного важкого ускладнення від прийому розувастатину в дозі 10 або 20 мг. Препарат відзначився доброю переносимістю й високою прихильністю пацієнтів. За нашими підрахунками, близько 93 % пацієнтів в кінці дослідження продовжували прийом статинів, що, без сумнівів, є дуже високим показником. Оцінюючи загальну популяцію пацієнтів, яких було включено в дослідження ОЗІРКА, можна розподілити учасників на групи від помірного до високого кардіоваскулярного ризику. Призначення таким пацієнтам високоефективних статинів в оптимальних дозах, що характеризуються добрим профілем переносимості й доступні за ціною, допоможе додатково знизити рівень ризику основних небажаних серцево-судинних ускладнень і знизити частоту тяжких ускладнень артеріальної гіпертензії в українській популяції.

Окремо хочеться відзначити той факт, що серед усіх антигіпертензивних препаратів лікарі в даному дослідженні досить часто віддавали перевагу препаратам з кардіологічного портфеля компанії «Кусум Фарм» (Україна). При цьому ми спостерігали достовірне зниження рівня АТ протягом дослідження і добрий контроль офісного АТ наприкінці дослідження. А тому можна сказати, що сучасні генеричні препарати українського виробника можуть бути прекрасною альтернативою більш дорогим аналогам, адже, обираючи їх, ми можемо очікувати на високу прихильність пацієнта і добрий антигіпертензивний ефект.

Загалом можна підсумувати, що дослідження ОЗІРКА продемонструвало можливість забезпечити пацієнту добрий контроль основних факторів серцево-судинного ризику на етапі первинної медичної допомоги згідно з вимогами сучасних міжнародних стандартів уже на первинному етапі надання медичної допомоги без необхідності в подальшому направленні пацієнта до спеціалізованого стаціонару.

Висновки

1. Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це високоефективний генеричний препарат розувастатину, який має нейтральний вплив на метаболізм глюкози й дозволяє досягти доброго контролю показників ліпідного спектра крові. На фоні терапії розувастатином вітчизняного виробництва (Озалекс) відбулося достовірне зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів у крові вже після першого місяця лікування, і їх рівень продовжував знижуватися ще більш виражено

до кінця періоду спостереження: у загальній групі протягом дослідження рівень загального холестерину знизився на 28 %, холестерину ЛПНЩ — на 34 %, тригліцеридів крові — на 25 % ($p < 0,001$ для всіх).

2. Титрація дози розувастатину з 10 до 20 мг дала додаткове зниження рівня ЛПНЩ (37 % проти 31 % протягом дослідження в підгрупах з титрацією і без титрації розувастатину відповідно, $p < 0,01$).

3. Призначення препарату Озалекс характеризувалося доброю переносимістю й прихильністю пацієнта, у кінці дослідження майже 93 % пацієнтів продовжували прийом статинів.

4. Використання генеричних препаратів високої якості вітчизняного виробництва уже на етапі первинної медичної допомоги дозволяє контролювати основні відомі фактори ризику, а також характеризується доброю прихильністю пацієнтів.

Список літератури

1. *Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Nov. 290. 140-205.*

2. *Ur E., Langer A., Rabkin S.W., Calciu C.D., Leiter L.A.; CanACTFAST Study Investigators. Achieving cholesterol targets by individualizing starting doses of statin according to baseline low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease risk category: the CANadians Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (CanACTFAST) study. Can. J. Cardiol. 2010 Feb. 26(2). 80-6.*

3. *Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018 Sep 1. 39(33). 3021-3104.*

4. *Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384.*

Отримано/Received 14.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.12.2020

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, on behalf of OZIRKA researchers
State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

Efficacy of statin therapy in primary care — OZIRKA trial: population study on the effectiveness of Ozalex (rosuvastatin) in the treatment of patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia in different categories of patients

Abstract. Background. In Ukraine, the number of statin prescriptions in recent years remains relatively low. A large-scale Ukrainian study OZIRKA would disprove some of the myths and demonstrate that long-term therapy with one of the most effective statins — rosuvastatin — in moderate and high doses is safe and effective in a large cohort of patients during primary care. The purpose of the study was to demonstrate the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia. **Materials and methods.** The study was planned as a prospective, open-label, population one. Recruitment of patients was done from March to December 2019. The analysis of the study data was conducted from June to November 2020. All patients had to receive rosuvastatin (Ozalex, Kusum Pharm, Ukraine) at a dose of 10 or 20 mg. **Results.** A total of 20,000 patients from all over Ukraine were planned to be included in the study. The full follow-up period was completed by 18,100 patients, of whom 17,530 had all the

necessary data, so they were included in the final analysis. The mean follow-up period was 2.2 months. During the two months of follow-up, patients on average showed a significant reduction in total cholesterol levels — by 28 % ($p < 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol — by 34 % ($p < 0.001$), triglycerides — by 25 % ($p < 0.001$). Increasing the dose of rosuvastatin from 10 to 20 mg after the first visit resulted in an additional reduction in low-density lipoprotein cholesterol by approximately 40 %. The fasting blood glucose level in the patients in this study reduced significantly, from 5.70 ± 0.01 mmol/l to 5.23 ± 0.01 mmol/l (significance of the dynamics of $p < 0.001$). **Conclusions.** Ozalex, manufactured by Kusum Pharm (Ukraine), is a highly effective generic drug of rosuvastatin, which has a neutral effect on glucose metabolism and allows achieving good control of blood lipids at the stage of primary care.

Keywords: hyperlipidemia; hypercholesterolemia; statins; rosuvastatin

Сиренко Ю.Н., Торбас Е.А., Кушнір С.Н. от имени исследователей ОЗИРКА
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев, Украина*

Эффективность терапии статинами на этапе первичной медицинской помощи — исследование ОЗИРКА: популяционное исследование эффективности препарата Озалекс (розувастатин) для лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и гиперхолестеринемией в Различных Категориях пациентов

Резюме. Актуальность. В Украине количество назначений статинов в течение последних лет остается относительно небольшим. Широкомасштабное исследование ОЗИРКА в Украине позволило бы опровергнуть часть

мифов и продемонстрировать, что длительная терапия одним из наиболее эффективных статинов — розувастатином — в средних и высоких дозах является безопасной и эффективной в большой когорте пациентов в первичном

звене оказання медичинської допомоги. **Целью** дослідження було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину у пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну і гіперхолестеринемією. **Матеріали і методи.** Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набор пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Всі пацієнти повинні були отримувати розувастатин (Озалекс, «Кусум Фарм», Україна) в дозі 10 або 20 мг. **Результати.** Усього в дослідження планували включити 20 000 пацієнтів со всієї України. Повний період спостереження закончили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які і були в остаточний аналіз. Середній період спостереження склав 2,2 місяці. Впродовж двох місяців спостереження у пацієнтів в середньому відзначалося достовірне зниження

рівня загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$). Збільшення дози розувастатину з 10 до 20 мг після першого візиту привело до додаткового зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності приблизно на 40 %. Рівень глюкози крові натощак у пацієнтів в дослідженні достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$).

Висновки. Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це високоєфективний генерический препарат розувастатину, який надає нейтральний вплив на метаболізм глюкози і дозволяє досягти хорошого контролю показників ліпідного спектра крові на етапі первинного звена надання медичинської допомоги.

Ключові слова: гіперліпідемія; гіперхолестеринемія; статини; розувастатин

*Лікарі-дослідники ОЗІРКА:

Атаманова Валентина,
Березняк Олена, Боднар Юрій,
Боднар Яна, Бондаренко Руслана,
Бондарь Наталія, Брік Андрій,
Бурба Віктор, Васильєва Наталія,
Владимирова Алла, Волошин Ольга,
Воробець Наталія, Галат Інна,
Глушко Ірина, Голубовська Ольга,
Григоренко Юлія, Гуменюк Тимофій,
Гуцул Мирослав,
Дністрянський Володимир,
Драч Мирослав,
Єленик Валентина,
Журавльов Микита,
Журавльова Оксана,
Заставська Олена, Зелінська Наталія,
Зубович Наталія, Іванова Зоя,
Кабак Олена, Каверина Марина,
Карпенко Людмила, Коротий Ольга,
Костиця Павло, Коцаба Наталія,
Кравець Анатолій,
Козьор Ольга, Комінко Оксана,
Крива Людмила, Кривенко Катерина,
Кузьмук Юлія, Лаппо Ірина,
Ларічева Леся, Левицька Олена,
Лисенко Катерина,
Макаров Сергій,
Малиш Юрій, Матіяш Наталія,
Мельник Зоряна, Мірза Інна,
Михайляк Наталія, Мотикіна Наталія,
Нагорнюк Олена, Назаришина Ірина,
Небайкіна Лариса, Нікітюк Наталія,

Ніколаєва Ніна, Ніконенко Людмила,
Никитина Юлія, Олашин Марія,
Осипова Олена, Осланова Галина,
Ополонська Наталія,
Палій Олександра,
Петренко Владислав,
Первушин Борис,
Піроженко Тетяна, Пластун Олена,
Подолець Дмитро, Попатенко Павло,
Раїлко Олександра, Ратушняк Наталія,
Рибак Галина, Рибченко Інна,
Рудь Валентина, Румак Інга,
Савельєва Лариса,
Савчак Ліна, Самура Світлана,
Сараєва Зоя, Саюк Марія,
Семенова Вікторія,
Сергієнко Олена,
Старун Світлана, Стець Тетяна,
Стефанишин Оксана,
Стремяновська Лариса,
Тетенко Наталія,
Усенко Олександр,
Фисун Дмитро, Фурман Наталія,
Фушич Вікторія, Харченко Ганна,
Хорошковатий Андрій,
Чепурна Ірина, Чичин Оксана,
Чорнобай Надія,
Чугуєв Юрій,
Чураєва Валентина,
Шевченко Юрій, Штепа Юрій,
Шматко Валентин, Юсип Любова,
Яворська Галина,
Яремчук Марина. ■