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

Субаналіз дослідження ОЗІРКА: ефективність препарату Озалекс (розувастатин) у пацієнтів із цукровим діабетом

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) залишається одним із найважливіших факторів серцево-судинного ризику, що значно погіршує прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Провідну роль серед препаратів для лікування таких пацієнтів відіграють статини з їх потужним впливом на розвиток і прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Ми використали базу даних дослідження ОЗІРКА та провели додатковий субаналіз впливу розувастатину в пацієнтів із ЦД та дисліпідемією. **Мета:** вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією та ЦД. **Матеріали та методи.** Проспективне відкрите популяційне дослідження. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проходив із червня по листопад 2020 року. **Результати.** Загалом у дослідження включили 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, із яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали від ЦД 2-го типу. Ми спостерігали достовірне зниження рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів у пацієнтів із ЦД. Крім того, відмічалася тенденція до підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності в цій групі пацієнтів. Загалом можна відзначити, що відбулося достовірне поліпшення показників ліпідограми в пацієнтів із ЦД — рівень загального холестерину знизився на 28 %, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 34 %, тригліцеридів — на 24 %. Призначення розувастатину жодним чином не погіршувало контроль глюкози у групі пацієнтів із ЦД, більше того, навіть у групі осіб без ЦД також не спостерігалось жодного негативного впливу розувастатину. **Висновки.** Загалом можна сказати, що препарат Озалекс у дозі від 10 до 20 мг є оптимальним для початку статиноterapiї на етапі первинної ланки надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; дисліпідемія; розувастатин

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним із найважливіших факторів серцево-судинного ризику, що значно погіршує прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Тому в наш час проблема лікування ЦД вийшла далеко поза межі компетенції ендокринологів: кардіолог, терапевт та сімейний лікар — кожен спеціаліст в Україні майже щодня зустрічає подібних пацієнтів у своїй клінічній практиці. І в цьому випадку нашим основним

завданням буде підібрати найбільш оптимальну та високоефективну терапію, яка дозволить, з одного боку, знизити рівень кардіоваскулярного ризику, а з іншого — не ускладнювати перебіг цього тяжкого захворювання, не буде впливати негативно на метаболізм глюкози.

Провідну роль серед подібних препаратів відіграють статини з їх потужним впливом на розвиток і прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Більше того, для пацієнтів із ЦД перевагу у виборі

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

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: sirenkoyu@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: sirenkoyu@gmail.com

препарату для старту статинотерапії слід віддавати високоефективним потужним молекулам із доведеними кардіопротективними властивостями, призначаючи їх від середніх до високих доз [1]. Усім цим умовам відповідає препарат розувастатин. Однак на практиці в лікаря можуть виникнути деякі сумніви, що не дозволяють зробити вибір на користь молекули розувастатину, або ж обрати меншу дозу, або відмовитися від подальшої титрації препарату. Більшість із цих міфів були сформовані за результатами невеликих і відверто спекулятивних метааналізів [2]. Однак у великих рандомізованих дослідженнях ніякої шкоди або розвитку серйозних побічних ефектів на фоні терапії розувастатином доведено не було [3]. Більше того, було показано, що при прийомі статинів у пацієнтів із ЦД відбувається достовірне поліпшення контролю основних показників ліпідограми, поліпшення прогнозу та зниження ризику кардіоваскулярних подій [4].

Щоб остаточно розвіяти ці міфи і продемонструвати ефективність терапії розувастатином в українській популяції, ми використали базу даних дослідження ОЗІРКА та провели додатковий субаналіз впливу розувастатину в пацієнтів із ЦД та дисліпидемією.

Мета: вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією та ЦД.

Матеріали та методи

Проспективне відкрите популяційне дослідження. Набір пацієнтів проходив із березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Критерії включення пацієнтів у дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 років і старше з лабораторно підтвердженими порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Етапи дослідження:

1. Відбір пацієнтів, що включав збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, оцінку даних інструментальних та лабораторних методів дослідження з точки зору відповідності критеріям включення/невключення в дослідження.

2. Лікування. Після включення в дослідження і проведення необхідних інструментальних і лабораторних методів дослідження пацієнт отримував препарат Озалекс (розувастатин) у рекомендованих дозах. Протягом дослідження, за необхідності, проводилася корекція доз або схеми терапії. Також пацієнтам обирали препарати супутньої терапії за необхідності.

3. Контроль лікування. Протягом наступних візитів пацієнтам виконували повторні загальноклінічні дослідження, лабораторні та інструментальні методи дослідження — відповідно через 1 і 2 місяці після початку терапії. Титрація дози розувастатину відбувалася після першого місяця ліку-

вання (проміжний візит), лікар міг змінити схему лікування й після 2-го місяця терапії (під час заключного візиту) (табл. 1).

Супутнє лікування. З урахуванням супутніх захворювань у пацієнта лікар міг обирати препарати супутньої терапії. При виборі антигіпертензивної й антитромбоцитарної терапії лікар міг використовувати препарати виробництва компанії «Кусум Фарм» (Україна): Хіпотел (телмісартан), Семлопін (амлодипін), Клоскарт (лозартан), Лоспірин (ацетилсаліцилова кислота), Платогріл (клопідогрель), Метамін (метформін) та інші.

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

Методи оцінки результатів. Статистичну обробку даних було виконано за допомогою програмного забезпечення SPSS 26.0. Для оцінки середніх величин був використаний розрахунок середніх величин та стандартної похибки середніх величин ($M \pm m$), для оцінки основних характеристик включених пацієнтів додатково проводився розрахунок довірчого інтервалу значень. Для оцінки достовірності динаміки у групах терапії використовували метод порівняння середніх для парних вибірок, для оцінки достовірності різниці між групами — методи порівняння середніх величин для незалежних вибірок. Був визначений правильний розподіл величин у вибірці, а тому для подальших розрахунків використовували t-критерій Стьюдента.

Результати

Загалом у дослідження включили 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, із яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця.

У табл. 2 наведена початкова характеристика пацієнтів, включених у дослідження. У середньому це були пацієнти більш старшого віку, з ожирінням, тенденцією до підвищення рівня глюкози крові натще або з уже існуючим цукровим діабетом, з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією. Як правило, такі пацієнти відносяться до групи високого ризику й потребують на початку лікування статинотерапії високоефективними препаратами [5]. Отже, вибір препарату Озалекс 10 та 20 мг у таких пацієнтів був цілком обґрунтованим.

У загальній групі відзначалося достовірне зниження рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів (рис. 1).

Якщо поглянути на динаміку у групах терапії розувастатином 10 і 20 мг (табл. 3), можна побачити достовірне зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів уже після першого місяця терапії, воно залишалося достовірним до кінця періоду спостереження. У групі терапії Озалекс 20 мг наприкінці терапії рів-

ні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів були достовірно нижчими, ніж у групі Озалекс 10 мг (достовірність на рівні $p < 0,001$ для різниці між групами для усіх вищезазначених показників), що говорить про те, що більш високі дози розувастатину дозволяють краще контролювати показники ліпідного спектра крові і їх варто

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 офісних АТ і ЧСС	+	+	+
Лабораторне дослідження глюкози крові натще	+	+	+
Лабораторне дослідження ліпідного профілю	+	+	+
Призначення препарату Озалекс	+	–	–
Титрація дози препарату Озалекс	–	+	+

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
ІМТ, кг/м²	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
ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18

Рисунок 1. Динаміка показників ліпідограми у загальній групі протягом дослідження (n = 17 530)

Таблиця 3. Динаміка показників ліпідного спектра крові у групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг, $M \pm m$

Показник	Візит включення	Візит 1	P	Візит 2	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

обирати для лікування пацієнтів високого ризику, особливо із супутніми захворюваннями (наприклад, із ЦД).

Саме із ЦД пов'язана найбільша кількість кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із дисліпідемією, але на практиці можна побачити, що пацієнту із ЦД досить часто призначають статини в менш ефективних дозах. Більше того, існують необґрунтовані перестороги щодо ймовірного порушення контролю глікемії на фоні прийому розувастатину, а тому саме цю високоефективну молекулу недостатньо часто призначають пацієнтам високого ризику із ЦД або порушенням толерантності до глюкози. Щоб розібрати це питання з наукової точки зору, дослідницька команда вирішила провести додатковий аналіз дослідження ОЗІРКА з метою детальної оцінки ефективності та безпеки терапії розувастатином у пацієнтів із ЦД. Для цього ми розподілили загальну популяцію пацієнтів, включених у дослідження ОЗІРКА, на групи хворих із ЦД та без нього (рис. 2).

Як видно з рис. 2, приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали на ЦД 2-го типу, що цілком відображає умови реальної клінічної практики, оскільки частота ЦД як супутньої патології в Україні залишається достатньо високою. Як уже йшлося раніше, багато пацієнтів із ЦД до початку дослідження вже приймали інсулін. Оскільки це могло вплинути на результати аналізу (таких пацієнтів за вихідними даними зіставляти із загальною популяцією буде некоректно, оскільки, очевидно, інсулін призначений більш тяжкій категорії хворих), було прийняте рішення не включати їх у цей додатковий аналіз. До аналізу увійшли пацієнти, які приймали пероральну цукрознижувальну терапію, у яких вже був діагноз ЦД 2-го типу до початку дослідження, а також пацієнти, яким був установлений діагноз уперше виявленого діабету під час першого візиту та призначена таблетована цукрознижувальна терапія. Основу такої терапії становив метформін

Рисунок 2. Структура пацієнтів із ЦД у загальній групі

у різних дозах, у той час як на глімепірид та препарати сульфонілсечовини припадало менше ніж по половині відсотка призначень, а тому впливом цих препаратів можна нехтувати. У цьому дослідженні лікарям дозволялося призначати метформін та титрувати його дози протягом дослідження, орієнтуючись на рівні глюкози в період спостереження. У табл. 4 подана вихідна характеристика груп пацієнтів із ЦД та без діабету.

Як видно з табл. 4, пацієнти із ЦД були з більшою масою тіла (на 5,11 %, $p < 0,001$) та більш високим рівнем офісного АТ (на 7,78/3,16 мм рт.ст., $p < 0,0001$) на початку дослідження. Рівень глюкози крові в них на початку дослідження був вищим за такий у контрольній групі (на 45 %, $p < 0,0001$), а також вищими були показники загального холестерину (на 3 %, $p < 0,001$), холестерину ЛПНЩ

Таблиця 4. Порівняльна характеристика пацієнтів із ЦД та без нього на початку дослідження

Показник	Група із ЦД (n = 2934)	Група без ЦД (n = 14591)	P
Чоловіки/жінки, %	45/55	47/53	< 0,0001
Маса тіла, кг	87,39 ± 0,27	82,28 ± 0,11	< 0,0001
ІМТ, кг/м²	30,46 ± 0,15	28,83 ± 0,08	< 0,0001
САТ, мм рт.ст.	161,86 ± 0,36	154,08 ± 0,15	< 0,0001
ДАТ, мм рт.ст.	94,79 ± 0,22	91,63 ± 0,10	< 0,0001
Глюкоза натще, ммоль/л	7,70 ± 0,04	5,29 ± 0,01	< 0,0001
Загальний холестерин, ммоль/л	6,86 ± 0,02	6,65 ± 0,02	< 0,0001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,56 ± 0,04	4,39 ± 0,01	< 0,0001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,37 ± 0,02	1,33 ± 0,01	< 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	2,30 ± 0,02	2,14 ± 0,01	< 0,0001

(на 4 %, $p < 0,001$) і тригліцеридів (на 7 %, $p < 0,001$). Поєднання таких факторів ризику значно погіршує прогноз у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Як ми бачимо, за своїми вихідними параметрами ці пацієнти відносяться до групи високого ризику, а отже, їм варто призначати багатокomпонентну терапію з урахуванням усіх факторів ризику — антигіпертензивну, статинотерапію та цукрознижувальну терапію високоефективними препаратами. У даному дослідженні лікарям пропонували призначати генеричний препарат метформіну Метамін, виробництва «Кусум Фарм», у дозі 500 або 850 мг, а також титрувати препарат протягом дослідження. Структура призначення метоформіну подана на рис. 3.

Як видно з рис. 3, близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом приймали терапію метформіном протягом дослідження. Очевидно, що всім хворим рекомендували модифікацію способу життя та немедикаментозну терапію для контролю рівня глюкози крові натще, а в 40 % пацієнтів лікарі вважали це достатнім для контролю глікемії натще. Це

цілком відображає результати реальної клінічної практики, коли для контролю глюкози крові пацієнтам із вперше виявленим ЦД спершу рекомендують дієту та інші методи контролю глюкози, а лише згодом, за неефективності цих методів, призначають таблетовану терапію. Як уже йшлося раніше, у нашому дослідженні було багато пацієнтів, яким діагноз ЦД був установлений уперше, тож цілком зрозуміло, чому таким пацієнтам не була призначена медикаментозна терапія від самого початку. Більше того, середній рівень глюкози крові натще в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становив у середньому 7,7 ммоль/л, а тому, цілком ймовірно, що в цій групі були пацієнти із незначним підвищенням рівня глюкози крові, для яких методи немедикаментозного зниження рівня глюкози крові натще й дієта могли бути досить дієвими засобами.

На рис. 4 подана динаміка рівня глюкози крові натще у групі пацієнтів із ЦД протягом дослідження. Як ми бачимо, у всій групі відбулося достовірне зниження рівня глюкози крові, а отже, можна сказати,

Рисунок 3. Призначення метформіну протягом дослідження

Рисунок 4. Динаміка зниження рівня глюкози в групі пацієнтів із ЦД

Рисунок 5. Динаміка показників ліпідограми у групі пацієнтів із ЦД

що призначена терапія метформіном або модифікація способу життя та дієта виявилися ефективними. Більше того, фінальний рівень глюкози крові натще становив приблизно 6,35 ммоль/л, отже, можна сказати, що був досягнутий задовільний контроль глікемії в цій групі.

На рис. 5 подана динаміка показників ліпідного спектра крові протягом дослідження у групі ЦД. У цілому, як і у загальній групі, ми спостерігали достовірне зниження рівнів загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів у пацієнтів із ЦД. Крім того, відмічалася тенденція до підвищення рівня ЛПВЩ у цій групі пацієнтів. Можна відзначити, що відбулося достовірне покращення показників ліпідограми в пацієнтів із ЦД, однак середній рівень ЛПНЩ у кінці дослідження становив 3,01 ммоль/л, що вище за рекомендовані цільові значення: 2,6 ммоль/л — для пацієнтів помірного ризику, менше від 1,8 ммоль/л — для пацієнтів високого ризику і менше від 1,4 ммоль/л — для пацієнтів дуже високого ризику [5]. Це говорить про те, що пацієнтам було показано збільшити дозу розувастатину протягом дослідження, однак, як уже йшлося раніше, частота титрації дози в загальній популяції була відносно невисокою.

Тим не менше, як видно з рис. 6, зниження рівнів загального холестерину і ЛПНЩ у цій групі пацієнтів було значущим і достовірним (рівень загального холестерину знизився на 28 %, холестерину ЛПНЩ — на 34 %, тригліцеридів — на 24 %), а отже, вибір препарату на користь розувастатину в пацієнтів із ЦД, очевидно, є оптимальним.

Однак на практиці досить часто лікарі остерігаються призначати розувастатин пацієнтам із ЦД. Причиною для цього можуть бути результати старого метааналізу, що продемонстрував погіршення профілю глюкози на фоні терапії розувастатином [3]. І тут варто одразу зазначити, що ці результати викликали багато суперечок у світовій науковій спільноті, багато запитань було щодо методології

проведення метааналізу, а також коректності тлумачення окремих даних, згодом ці дані взагалі були спростовані результатами великих досліджень [5]. У нашому дослідженні, як ми вже бачили, терапія розувастатином жодним чином не погіршила контролю глікемії, навпаки, наприкінці дослідження вдалося досягти ефективного контролю рівня глюкози крові. Однак у нашому дослідженні ці пацієнти приймали високоефективну терапію та дотримувалися рекомендацій із модифікації способу життя, що могло вплинути на рівні глюкози протягом дослідження. Для того щоб оцінити, як впливає прийом розувастатину на рівень глюкози крові натще, ми провели додатковий аналіз динаміки глікемії натще протягом дослідження у групі пацієнтів без ЦД, які не приймали такої терапії (рис. 7).

Рисунок 6. Зміна показників ліпідного профілю протягом дослідження в пацієнтів із ЦД

Примітка: * — $p < 0,0001$.

Рисунок 7. Динаміка глюкози у групі пацієнтів без ЦД

Рисунок 8. Структура призначення статинів у групі пацієнтів із ЦД

Можна було б припустити, що якщо розувастатин дійсно впливає на порушення толерантності до глюкози, то саме в цій групі пацієнтів цей ефект має бути найбільшим. Однак, як можна побачити з рис. 7, навіть у цій групі пацієнтів без цукрового діабету, які не приймали цукрознижувальну терапію, відбулося достовірне зниження рівня глюкози крові натще з 5,29 до 4,99 ммоль/л. Зниження рівня глюкози крові в цій групі можна пояснити прихильністю пацієнтів до методів модифікації способу життя, здоровим харчуванням, зниженням ваги тіла та поліпшенням толерантності до вуглеводів на цьому фоні. Однак усе одно можна сказати, що призначення розувастатину жодним чином не погіршувало контроль глюкози у групі пацієнтів із цукровим діабетом, більше того, навіть у групі осіб без діабету та відповідно без цукрознижувальної терапії також не спостерігалось жодного негативного впливу розувастатину. Тобто розувастатин жодним чином не впливав на профіль глюкози в усіх групах.

На рис. 8 подана структура призначення статинів у пацієнтів із ЦД протягом дослідження. Як видно з діаграми, близько третини пацієнтів із ЦД приймали розувастатин у дозі 10 мг, дозу якого не збільшували на другому візиті. Більше того, незважаючи на хорошу переносимість і відсутність негативного впливу на профіль глюкози, а також те, що оптимального контролю ЛПНЩ для цієї групи пацієнтів не було досягнуто, у кінці дослідження деяким пацієнтам із ЦД додатково було зменшено дозу Озалеку з 20 до 10 мг. Ми повинні пам'ятати про те, що пацієнти з ЦД, АГ та дисліпідемією відносяться до групи високого ризику, таким пацієнтам слід не боятися призначати статини в більш високих дозах для того, щоб більш ефективно контролювати фактори серцево-судинного ризику й поліпшити прогноз.

Обговорення

Розувастатин достовірно ефективно знижував рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів у пацієнтів із цукровим діабетом. На етапі первинної ланки надання медичної допомоги

препарат Озалекс 10 і 20 мг можна використовувати не лише для контролю ліпідограми, а й для поліпшення прогнозу в пацієнтів із ЦД.

У пацієнтів із ЦД зниження основних показників ліпідограми спостерігалось після першого місяця прийому препарату Озалекс і зберігалось до кінця періоду спостереження подібно до основної групи. Однак у кінці дослідження близько 5 % пацієнтів, які приймали розувастатин 20 мг, за рекомендацією лікаря усе ж повернулися до дози 10 мг. Про жодні важливі побічні явища не повідомлялося ані у групі пацієнтів із ЦД, ані у контрольній групі. А тому вибір меншої дози для подальшого тривалого лікування можна пояснити пересторогою лікарів, а відсутність збільшення дози — лікарською інерцією.

Однак результати нашого аналізу показали, що розувастатин у дозі від 10 до 20 мг не погіршив контроль глюкози в пацієнтів із ЦД. Це достовірне зниження рівня глікемії натще в таких пацієнтів протягом дослідження можна пояснити тим, що лікарі протягом періоду спостереження могли призначати цукрознижувальну терапію або ж збільшувати її дозу при неефективності контролю глюкози натще. Саме тому ми вирішили перевірити динаміку рівня глюкози натще у групі пацієнтів без ЦД, які таку терапію не приймали. Очевидно, якби розувастатин негативно впливав на контроль глюкози, ми помітили б негативну динаміку глікемії натще в цій групі. Однак ми виявили достовірне зниження рівня глюкози крові натще на 5,7 % ($p < 0,001$), що можна пояснити як модифікацією способу життя пацієнтів під пильним наглядом лікуючого лікаря, що також було помітно з достовірного зниження ІМТ в основній групі, так і впливом іншої терапії. Отже, можна стверджувати, що розувастатин не лише безпечний, а й найбільш оптимальний препарат для тривалої терапії в пацієнтів із ЦД.

Пацієнти в дослідженні добре переносили розувастатин. Наприкінці дослідження близько 93 % пацієнтів у групі ЦД продовжували прийом препарату. У цьому дослідженні багатьом пацієнтам (22,4 %) призначали метформін (Метамін) виробництва компанії «Кусум Фарм» (Україна), який так само

продемонстрував свою ефективність як цукрознижувальний препарат.

Загалом можна сказати, що препарат Озалекс у дозі від 10 до 20 мг є оптимальним для початку статинотерапії на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

Висновки

1. Препарат Озалекс — це високоефективний генеричний препарат розувастатину, є оптимальним для початку холестеринзнижувальної терапії в пацієнтів із ЦД на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

2. Препарат розувастатину жодним чином не погіршував обмін глюкози. Більше того, як у групі пацієнтів із ЦД, які приймали цукрознижувальну терапію, так і в групі пацієнтів без ЦД (контрольний групу) відбулося достовірне зниження рівня глікемії натще.

3. Препарат Озалекс характеризувався хорошою прихильністю пацієнтів та переносимістю, про значимі побічні події, що б потребували відміни препарату або зниження його дози протягом періоду лікування, не повідомлялося.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Nelson A.J., Rochelau S.K., Nicholls S.J. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin.* 2018 Mar. 47(1). 153-173.
2. Park Z.H., Juska A., Dyakov D., Patel R.V. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm.* 2014. 29(5). 317-34.
3. Simsek S., Schalkwijk C.G., Wolffenbuttel B.H.R. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes — the CORALL study. *Diabet Med.* 2012 May. 29(5). 628-31.
4. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., Libby P., Glynn R.J. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 Aug 11. 380(9841). 565-71.
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020. 41(1). 111-188.

Отримано/Received 04.03.2021

Рецензовано/Revised 23.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

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

Subanalysis of the OZIRKA study: efficacy of Ozalex (rosuvastatin) in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) remains one of the most important cardiovascular risk factors significantly worsening the prognosis in patients with hypertension and dyslipidemia. The leading role among drugs for the treatment of such patients belongs to statins with their powerful influence on the development and progression of atherosclerosis and its complications. We used the OZIRKA study database and performed additional subanalysis to study the effects of rosuvastatin in patients with diabetes and dyslipidemia. Purpose: to study the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia and DM. **Materials and methods.** It was a prospective open population study. The recruitment of patients was conducted from March to December 2019. The analysis of the study data was conducted from June to November 2020. **Results.** A total of 20,000 patients from all over Ukraine were included in the study. The full follow-up period was completed by 18,100 patients, of whom 17,530 had all the necessary data, they were included in

the final analysis. The mean follow-up period was 2.2 months. Approximately 13 % of patients included in the study had DM type 2. We observed a significant reduction in total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride levels in patients with diabetes. In addition, there was a tendency to an increase in the level of high-density lipoproteins in this group of patients. In general, it can be noted that there was a significant improvement in lipid profile in patients with diabetes: the level of total cholesterol decreased by 28 %, LDL cholesterol — by 34 %, triglycerides — by 24 %. Administration of rosuvastatin did not impair glucose control in any way in the group of patients with DM; moreover, even in the group of people without DM, there was no negative effect of rosuvastatin on fasting glucose level. **Conclusions.** In general, we can recommend Ozalex in a dose of 10 to 20 mg as an optimal start of statin therapy at the stage of primary care for patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus; arterial hypertension; dyslipidemia; rosuvastatin

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, Городецька Світлана,
Григоренко Юлія, Гуменюк Тимофій,
Гуцул Мирослав,
Дністрянський Володимир,
Драч Мирослав, Єленик Валентина,

Журавльов Микита,
Журавльова Оксана,
Заставська Олена,
Зелінська Наталія, Zubovich Наталія,
Іванова Зоя,
Кабак Олена, Каверина Марина,
Карпенко Людмила, Козяр Ольга,
Комінко Оксана, Коротиш Ольга,
Костиря Павло, Коцаба Наталія,
Коцюр Ганна, Кравець Анатолій,
Кравинська Олена, Крива Людмила,
Кривенко Катерина, Кузьмук Юлія,
Лаппо Ірина,
Ларічева Леся, Левицька Олена,
Лисенко Катерина,
Макаров Сергій,
Малиш Юрій, Матіяш Наталія,
Мельник Зоряна, Михайляк Наталія,
Мірза Інна, Мотикіна Наталія,
Нагорнюк Олена, Назаришина Ірина,
Небайкіна Лариса, Недовіс Мирослава,
Никитина Юлія,
Нікітюк Наталія, Ніколаєва Ніна,
Ніконенко Людмила, Оданець Тетяна,
Олашин Марія, Ополонська Наталія,
Осипова Олена, Осланова Галина,

Палій Олександра, Первушин Борис,
Петренко Владислав,
Піроженко Тетяна,
Пластун Олена, Подолець Дмитро,
Попатенко Павло, Раїлко Олександра,
Ратушняк Наталія, Рибак Галина,
Рибченко Інна, Роєнко Ольга,
Рудь Валентина, Румак Інга,
Савельєва Лариса, Савчак Ліна,
Самура Світлана, Сараєва Зоя,
Саюк Марія, Семенова Вікторія,
Сергієнко Олена, Старун Світлана,
Стефанишин Оксана,
Стець Тетяна,
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,
Шматко Валентин, Штепа Юрій,
Юсип Любов, Яворська Галина,
Янченко Андрій,
Яремчук Марина ■