

ШЛЯХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ КАТАСТРОФИ



Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ).

Ефективність застосування розувастатину для профілактики венозної тромбоемболії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) є поширеною причиною захворюваності та смертності серед пацієнтів. Окрім традиційних чинників, що провокують розвиток ВТЕ (як-то рак), був виявлений зв'язок поширених факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – зокрема віку, статі, куріння, ожиріння та запалення, з атеросклерозом артерій та ВТЕ. Як показано, статини, широко використовувалися для профілактики ССЗ, також мають зіставний вплив щодо запобігання ВТЕ. Проте дані, чи відрізняється цей ефект у різних популяціях хворих на основі наявності чи відсутності специфічних чинників ризику ВТЕ, наразі бракує. Р. Joseph et al. провели дослідження, в якому вивчали кореляцію між дією розувастатину та ризиком ВТЕ, а також його ефективність залежно від категорії пацієнтів, стратифікованих за ССЗ і різними факторами ризику, які асоційовані з ВТЕ. Автори виявили, що застосування розувастатину сприяло пропорційному зниженню ризику ВТЕ на 47%, при цьому ефект був стійким як за наявності, так і відсутності клінічних чинників ризику ВТЕ. Отримані результати опубліковані в березні у виданні Cardiovascular Research (2021).

Метааналіз низки додаткових клінічних випробувань показав, що загальне зниження відносного ризику при ВТЕ на тлі терапії статинами (залежно від їх типу) становить 15% (Kunutsor et al., 2017). Ступінь ефективності цих препаратів також залежить від механізмів, за допомогою яких статини запобігають розвитку ВТЕ, як-то протизапальна/антитромботична дія та вторинний ефект від зниження рівня ліпідів. Важливо встановити, чи варіює рівень їх впливу в різних популяціях хворих з огляду на наявність або відсутність специфічних факторів ризику ВТЕ, а також тип статинів. Це допоможе краще розуміти те, як можна найефективніше використовувати статини для запобігання ВТЕ.

Серед досліджень, в яких вивчали вплив статинів, зокрема розувастатину, на ВТЕ в межах профілактики ССЗ, слід відзначити масштабні подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані випробування JUPITER та HOPE-3 (Glynn et al., 2009; Yusuf et al., 2016). Когорти пацієнтів обох досліджень мали різні загальні фактори ризику, пов'язані з ВТЕ, наприклад ступінь системного запалення, вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ). Це було корисним для вивчення того, чи мають певні групи ризику більші переваги для запобігання ВТЕ за допомогою розувастатину.

У даному контексті був проведений об'єднаний метааналіз даних окремих учасників JUPITER та HOPE-3, щоб оцінити ефект розувастатину на ймовірності ВТЕ в осіб із ризиком розвитку ССЗ, а також підгрупах пацієнтів відповідно до демографічних характеристик, чинників ризику ССЗ та інших факторів, що могли призвести до ВТЕ.

Матеріали й методи дослідження Дизайн та критерії включення/виключення

У дослідження JUPITER було включено чоловіків та жінок віком від 50 і 65 років відповідно без клінічних серцево-судинних (СС) проявів, але із підвищеним ризиком ССЗ на основі:

- концентрації С-реактивного білка (CRP) >2,0 мг/л;
- вмісту ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <3,4 ммоль/л;
- рівня тригліцеридів <5,6 ммоль/л.

Учасники були рандомізовані для отримання розувастатину по 20 мг/добу або плацебо.

До випробування HOPE-3 було зараховано чоловіків та жінок віком від 55 і 65 років відповідно без клінічних СС-проявів, але із проміжним ризиком ССЗ, що ґрунтувалося на наявності щонайменше одного із наступних факторів ризику (у жінок 60-65 років – принаймні двох чинників ризику):

1. Підвищене співвідношення талії та стегон.
 2. Низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).
 3. Куріння.
 4. Дисліпемія.
 5. Сімейний анамнез передчасної ішемічної хвороби серця або наявність легкої ниркової дисфункції.
- Пацієнти були рандомізовані за факторіальною схемою 2x2 для отримання: розувастатину в дозі 10 мг/добу або плацебо; кандесартану/гідрохлорітизиду по 16/12,5 мг або плацебо.

До JUPITER не увійшли учасники з активною онкопатологією протягом попередніх п'яти років (за винятком базально- чи плоскоклітинного раку шкіри), але хворих із діагнозом раку, що виник за п'ять років до скринінгу, було включено у дослідження. До HOPE-3 не було зараховано осіб з іншими серйозними захворюваннями, які могли перешкодити участі або завершенню спостереження, зокрема раком в анамнезі, який міг вплинути на прогноз (за винятком базально- чи плоскоклітинного раку шкіри). Усі пацієнти надали письмову згоду на участь.

Оцінка кінцевих точок

В обох дослідженнях випадки ВТЕ були заздалегідь визначені допоміжними кінцевими точками, як-от тромбоз глибоких вен або емболія легеневої артерії. Перші контрольні візити відбувалися через 13 тижнів у JUPITER та 6 тижнів у HOPE-3, а потім кожні 6 місяців в обох проєктах. За допомогою стандартизованих форм звітів про випадки дослідники мали фіксувати епізоди ВТЕ при кожному візиті. Після виявлення ВТЕ вони заповнювали відповідну форму звіту із зазначенням методу діагностичного підтвердження.

Статистичний аналіз

Базові характеристики пацієнтів були узагальнені у кожному дослідженні окремо та оцінені в кумулятивній досліджуваній популяції. Для основного методу аналізу використовували одноетапний підхід, для якого дані окремих учасників обох досліджень були об'єднані та вивчені за допомогою моделі Кокса, при цьому кластеризацію за випробуваннями включали як випадковий ефект. Також із застосуванням двоетапного підходу R.D. Riley et al. (2010) був виконаний аналіз чутливості щодо загального ризику ВТЕ на тлі статинотерапії, де дані досліджень сумували за допомогою моделі випадкових ефектів.

Окрім того, автори розглянули варіації ефекту розувастатину між підгрупами хворих, стратифікованими за такими вихідними даними:

- демографічні характеристики, як-то вік, стать та етнічна належність;
- фактори ризику ССЗ, а саме артеріальний тиск, ожиріння, рівень CRP, ЛПНЩ, ЛПВЩ та загальний ризик ССЗ за фремінгемською шкалою;
- наявність раку в анамнезі.

Результати були представлені у вигляді відносних ризиків (ВР) із 95% довірчими інтервалами (ДІ). Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими. Окрім того, у загальній когорті хворих було розраховано 5-річний показник NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати) для запобігання одному випадку ВТЕ із використанням методу, описаного

R. Bender et al. (2013). Аналізи проводили за допомогою пакета програм SAS та мови програмування R.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів

Середній вік хворих об'єднаної популяції становив 65,96 року, в якій 58,45% були чоловічої статі. Артеріальну гіпертензію (АГ) в анамнезі мали 49,25% досліджуваних. Середній ІМТ був 27,6 кг/м², рівень ЛПВЩ – 46,4 мг/дл, ЛПНЩ – 113,0 мг/дл, CRP – 3,4 мг/л.

Популяції HOPE-3 та JUPITER відрізнялися за низкою характеристик. Так, когорта JUPITER складалася з більшої частки чоловіків і включала вищий відсоток представників європейської раси та афроамериканців. Середні значення ІМТ і CRP, а також частка пацієнтів з АГ були вищими у JUPITER. До популяції HOPE-3 входив більший відсоток азіатських та латиноамериканських учасників із вищими середнім рівнем холестерину ЛПНЩ та оцінкою ризику за фремінгемською шкалою. У 73,3% хворих ВТЕ було підтверджено шляхом допоміжного діагностичного тестування (як-то компресійне чи доплерівське ультразвукове дослідження, ангіографія, комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія, вентиляція і сканування перфузії або ехокардіографія) чи автопсії.

Виникнення ВТЕ

Середній період спостереження для об'єднаної досліджуваної популяції становив 3,62 року: 1,92 та 5,6 року в JUPITER і HOPE-3 відповідно. Під час спостереження 0,46% випадків ВТЕ сталося в об'єднаній популяції, що відповідає частоті подій 0,128 на 100 людино-років. Кількість випадків ВТЕ була більшою в JUPITER порівняно з HOPE-3 (94 і 45 подій відповідно; 0,252 і 0,063 подій на 100 людино-років відповідно).

Під час кумулятивного аналізу даних окремих учасників виявлено, що ризик ВТЕ був нижчим при застосуванні розувастатину порівняно із плацебо (ВР 0,53; 95% ДІ 0,37-0,75) (таблиця). Результати були узгодженими внаслідок об'єднання сукупних даних досліджень за допомогою моделі випадкових ефектів (ВР 0,53; 95% ДІ 0,37-0,75). Це відповідало 5-річному показнику NNT 276 осіб, щоб уникнути події ВТЕ. Також результати були узгодженими, коли аналіз обмежувався лише даними хворих на ВТЕ із документально підтвердженою діагностичною візуалізацією або автопсією (ВР 0,54; 95% ДІ 0,36-0,82).

Аналіз підгруп за демографічними та серцево-судинними факторами ризику

При порівнянні кількості подій ВТЕ у пацієнтів групи плацебо дослідники виявили, що ВТЕ зустрічався частіше у старших вікових групах, серед чоловіків,

представників європейської раси, осіб з ожирінням, у хворих із вищим рівнем високочутливого CRP та пацієнтів із раком в анамнезі. Частота ВТЕ також була вищою в осіб, які приймали антиагреганти, але це, ймовірно, було пов'язано з основними показаннями для їх застосування.

Обговорення

За даними метааналізу Р. Joseph et al. (2021), розувастатин знижував ризик ВТЕ приблизно на 47% в об'єднаній популяції хворих із широким профілем клінічних факторів ризику ВТЕ при первинній профілактиці ССЗ. Ефекти були послідовними у всьому діапазоні вивчених чинників ризику, асоційованих із ВТЕ.

Деякі потенційні механізми, що пояснюють ефекти статинів у запобіганні ВТЕ (інактивація факторів запалення і згортання за рахунок зниження окислених ЛПНЩ, експресії інгібітора активатора плазміногену-1), свідчать про те, що вони можуть бути ефективними лише за наявності певного профілю факторів ризику (Obermayer et al., 2016; Biere-Rafi et al., 2013). Крім того, у різних клінічних випробуваннях повідомлялося про значущі відмінності щодо користі статинотерапії для зниження ризику ВТЕ, але не було зрозуміло, чи пов'язано це з відмінностями у характеристиках досліджуваних популяцій (Kunutsor et al., 2017). У зв'язку із цим об'єднаний метааналіз даних учасників JUPITER та HOPE-3 мав низку переваг.

Завдяки варіаціям у вихідних характеристиках досліджуваних когорт науковці змогли встановити, чи впливають вони на лікування розувастатином при ВТЕ. Так, зниження ймовірності ВТЕ на тлі терапії розувастатином було досить стійким у всіх підгрупах факторів ризику. Користь розувастатину залишалася незмінною, враховуючи вищий ризик ВТЕ за наявності деяких чинників ризику та відсутності провокувальних факторів. Це свідчить про те, що механізм дії, за допомогою якого статини запобігають розвитку ВТЕ, ймовірно, не опосередковувється одним шляхом, який корелює з конкретним фактором ризику (наприклад, запаленням). Відповідно, переваги препаратів можуть бути пов'язані з поєднанням механізмів дії.

Також важливо враховувати, що, незалежно від наявності специфічних факторів ризику ССЗ, учасники JUPITER та HOPE-3 отримали користь від значного зниження частоти загальних серцево-судинних подій при лікуванні статинами. Ефект статинів у межах профілактики ВТЕ є додатковою перевагою для запобігання артеріальним судинним подіям, тому зменшення ймовірності ВТЕ саме по собі не має бути критерієм для визначення того, кому слід призначати статини (Chou et al., 2016).

Висновки

Таким чином, розувастатин асоційований зі зниженням ризику ВТЕ на 47% і ефективний як за наявності, так і відсутності клінічних факторів ризику ВТЕ. Користь розувастатину загалом узгоджується з попередніми даними, отриманими у дослідженнях щодо профілактики ССЗ із застосуванням статинів. Це є додатковими перевагами препарату при запобіганні розвитку артеріальних судинних ускладнень.

Майбутні кумулятивні метааналізи даних окремих хворих на ВТЕ із більшою кількістю клінічних випробувань статинів можуть бути корисними для підтвердження результатів поточного дослідження, на додаток до зниження ризику ВТЕ на тлі лікування у ключових підгрупах пацієнтів.

Підготувала **Олена Коробка**

Дослідження	Події/загалом у групі лікування	Події/загалом у групі контролю	ВР (95% ДІ)
HOPE-3	14/6361	31/6344	0,45 [0,24-0,84]
JUPITER	34/8901	60/8901	0,57 [0,37-0,86]
Загалом	48/15262	91/15245	0,53 [0,37-0,75]

0 0,2 0,4 0,6 0,8 1 1,2