



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75614** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/505
A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОЇ РОДИННОЇ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ РОЗУВАСТАТИНОМ (ZD-4522)

1

(21) 2003054394
(22) 16.11.2001
(24) 15.05.2006
(86) PCT/GB01/05041, 16.11.2001
(31) 0028429.9
(32) 22.11.2000
(33) GB
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Раза Алі, GB, Гатчінсон Говард Джерард, US
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) Koizumi J. et al.: "Clinical Efficacy of Fluvastatin in the Long-Term Treatment of Familial Hypercholesterolemia", American Journal of Cardiology, 1995, vol. 76, no. 2, pp. 47A-50A
Kitatani et al.: "A 4-Year trial of simvastatin in treatment of patients with heterozygous of Familial Hypercholesterolemia", Current Therapeutic Research, 1996, vol. 57, no. 1, pp. 62-71
Olsson et al.: "ZD4522: A new HMG-CoA reductase inhibitor-causes rapid and profound reductions in plasma LDL-C levels in patient with primary hypercholesterolemia", European Heart Journal, 2000, vol. 21, p.156
Pears et al.: "Dose-rangine study of the HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522 in patients with primary hypercholesterolemia", Canadian Journal of Cardiology, 2000, vol. 16, p. 196F
Stein e. et al.: "Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial", JAMA, 1999, vol. 281, no. 2, pp.137-144
(57) 1. Спосіб лікування гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії пацієнта, хворого на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, який передбачає призначення пацієнтові (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
2. Спосіб за п.1, в якому пацієнт хворіє на гостру гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію.
3. Спосіб за п.1, в якому пацієнт також хворіє на одну або більше хвороб, а саме ішемічну хворобу серця, хворобу периферійної серцево-судинної системи і діабет.

2

4. Спосіб за п.1 або п.3, в якому цільовий рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини у пацієнтів, хворих на гостру гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, який мають досягти призначенням пацієнтові (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, менший або складає 100мг/децилітр.
5. Спосіб за п.4, в якому призначають кальцієву сіль (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти.
6. Спосіб за п.5, в якому пацієнтові призначають від 40 до 80мг (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти один раз на день у формі кальцієвої солі.
7. Спосіб за п.5, в якому пацієнтові призначають 80мг (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти один раз на день у формі кальцієвої солі.
8. Спосіб зниження ліпопротеїнів холестерину низької густини, підвищення ліпопротеїнів холестерину високої густини, зниження аполіпопротеїну В і підвищення аполіпопротеїну А-1 у пацієнта, що хворіє на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, який передбачає призначення пацієнтові (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
9. Спосіб за п.1, в якому пацієнт має рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини під час голодування між 5,69 і менше ніж 12,93ммоль/л.
10. Спосіб згідно з п.9, в якому пацієнт має рівень тригліцериду під час голодування, який менший ніж або складає 4,52ммоль/л.
11. Застосування (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виробницт-

(19) **UA** (11) **75614** (13) **C2**

ва лікарського засобу для лікування пацієнтів, хворих на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію.

12. Застосування за п.11, для лікування пацієнтів, хворих на гостру гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію.

13. Застосування за п.11, для лікування пацієнтів, хворих на одну або більше хвороб, а саме на ішемічну хворобу серця, хворобу периферійної серцево-судинної системи і діабет.

14. Застосування за п.11 або п.13, при якому цільовий рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини у пацієнта, хворого на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, який мають досягти призначенням пацієнтові (E)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, менший або складає 100 мг/децилітр.

15. Застосування за будь-яким з пп.11-14, при якому використовують кальцієву сіль (E)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти.

16. Застосування за п.15, при якому пацієнту призначають від 40 до 80мг (E)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти в формі кальцієвої солі один раз на день.

17. Застосування за п.16, при якому пацієнту призначають 80мг (E)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти у формі кальцієвої солі один раз на день.

18. Застосування (E)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-(ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу, який використовують для зниження ліпопротеїнів холестерину низької густини, підвищення ліпопротеїнів холестерину високої густини, зниження аполіпопротеїну В і підвищення аполіпопротеїну А-1 у пацієнта, що хворіє на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію.

19. Застосування за п.18, при якому пацієнт має рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини під час голодування між 5,69 і менше ніж 12,93 ммоль/л.

20. Застосування за п.19, при якому пацієнт має рівень тригліцериду під час голодування, який менший ніж або складає 4,52ммоль/л.

Цей винахід стосується нового використання статинного лікарського засобу для лікування тяжкої гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії, особливо пацієнтів, які мають базовий рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини >220мг/децилітр.

Зараз є велика кількість отриманих в результаті клінічних іспитів свідчень, які демонструють, що фармакологічні речовини (особливо статини), здатні знижувати рівень холестерину, який має ліпопротеїни низької густини, також знижують ризик хронічної серцевої хвороби (Lipid Research Clinics Program 1984, Gould et al., 1998). Результати іспитів підтвердили точку зору, що зниження рівня холестерину, який має ліпопротеїни низької густини, має бути основною метою терапії, направленої на зміну ліпідів (Ansell et al., 1999), а також, що зменшення ризику серцевих хвороб, яке має місце в результаті лікування статинами, безпосередньо стосується дії зазначених фармакологічних засобів, що знижують рівень ліпопротеїни холестерину низької густини (Gould et al 1998, Pedersen et al., 1998).

Первинна гіперліпідермія - це термін, який означає порушення метаболізму протеїну. Як правило, враження є ліпопротеїни холестерину низької густини, які в основному, переносять холестерин, і ліпопротеїни дуже низької густини, які в основному переносять тригліцерид. Більшість пацієнтів з гіперліпідермією мають порушення метаболізму ліпопротеїнів низької густини, що характеризується підвищеними рівнями холестерину, ліпопротеїнів холестерину низької густини, з підвищеним рівнем тригліцериду або без нього; таких пацієнтів називають гіперхолестеринними

(Fredrickson Type IT). Родинна гіперхолестеринемія викликана будь-яким з ряду генетичних порушень рецептору ліпопротеїнів низької густини, що є важливим для проникнення холестерину в клітини. Стан характеризується зниженою кількістю функціональних рецепторів ліпопротеїнів низької густини і тому, завдяки підвищенню ліпопротеїнів низької густини, пов'язаний з підвищеним рівнем сироватки ліпопротеїнів холестерину низької густини. У своїй гетерозиготній формі родинна гіперхолестеринемія є одним з найпоширеніших генетичних захворювань, з частотою приблизно 1 на 500 в Об'єднаному Королівстві, Сполучених Штатах, і Японії (Myant 1981, Mabuchi et al 1979).

Відомо, що ліпопротеїни низької густини і ліпопротеїни дуже низької густини є атерогенними, і тому пацієнти з гіперхолестеринемією мають високий ризик розвинення атеросклерозу, причому розвинення хвороби має різні клінічні прояви, включно з ішемічною хворобою серця, цереброваскулярною хворобою і хворобою периферичної серцево-судинної системи. У пацієнтів з родинною гіперхолестеринемією клінічні прояви серцевої хвороби можуть траплятися ще в віці двадцять-тридцять років. У результаті, багато пацієнтів щорічно помирають, багато з них мають знижену якість життя, і це ставить суворі вимоги органам, що надають послуги щодо охорони здоров'я.

Одним з важливих завдань терапії для цих пацієнтів є зниження рівнів холестерину в крові, оскільки це може зменшити прогресування хвороби і навіть визвати регресію (Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 1993).

Виявлення відсотку пацієнтів згідно з відповід-

ними рекомендаціями Національної Навчальної Програми стосовно холестерину та Європейської Асоціації з проблем атеросклерозу (NCEP, EAS) з особливою увагою до рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини - це найкращий спосіб розкриття ефективності використання засобів, які регулюють кількість ліпідів, і це стало звичайним фактом в літературі. Рекомендації NCEP і EAS широко визнані і прийняті в різних країнах.

Доступні терапевтичні засоби для лікування родинної гіперхолестеринемії включають смоли, такі як холестирамін і коlestипол. Смоли знижують рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини ізолюючи жовчні кислоти (важливі для абсорбції ліпідів харчового походження) з органів травлення і запобігаючи їх повторну абсорбцію; проте використання смол обмежено, оскільки вони неприємні для вживання і погано переносяться. Фібрати, такі, як фенофібрат і гемфіброзил, мають комплексний механізм дії на ліпопротеїни холестерину низької густини і більше вживаються для зниження рівнів тригліцериду в крові, ніж для зниження рівнів холестерину; ці лікарські засоби з цієї причини менш корисні для пацієнтів з родинною гіперхолестеринемією (які, як правило, не мають суттєво високі рівні тригліцериди). Вважається, що лікарські засоби на основі фібратів діють через пероксисомальний проліферуючий активатор рецептор- α і впливають на активацію ряду генів, що мають відношення до виникнення атеросклеротичних бляшок. Пацієнти, які застосовують фібрати, мають краще співвідношення ліпопротеїнів низької густини (менша кількість ліпопротеїнів дуже низької густини і більша кількість ліпопротеїнів високої густини), знижені рівні ліпопротеїнів низької густини і тригліцеридів; крім того, завдяки покращенню сприйняття інсуліну можливі інші переваги. Засобами на основі фібратів можуть бути, наприклад, такі лікарські засоби: безафібрат, ципрофібрат, фенофібрат і гемфіброзол. Нікотинова кислота та її похідні мають деякі переваги, але їх застосовуван-

ня завдяки простагландину обмежено побічними негативними явищами, наприклад приливи крові і запаморочення.

Прорив у лікуванні гіперхолестеринемії настав з появою лікарських засобів, відомих як статини. Ці засоби, що включають аторвастатин, правастатин і симвастатин, знижують рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини інгібуванням 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази, ензиму, який впливає на швидкість біосинтезу холестерину в печінці. Вважається, що інгібування метаболізму печінкового холестерину підвищує кількість кліткових рецепторів для ліпопротеїнів холестерину низької густини, що призводить до їх підвищеного видалення з обміну.

Незважаючи на деякі переваги статинової терапії, лікування статинами пацієнтів, які страждають від родинної гіперхолестеринемії, має менш ніж оптимальні результати. Як правило, більшість таких пацієнтів лікують щонайменш статином і фібратом, або статином і речовиною, яка підсилює екскрецію жовчної кислоти, або всіма вищезгаданими засобами, для того, щоб знизити рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини до допустимих рекомендованих норм. Міопатія і гострий некроз скелетних м'язів пов'язаний з прийомом статинів у комбінації з гемфібросилом і ніацином (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази, Hunninghake, Current Opinion in lipidology (1992) 3, 22-28), оскільки всі вони є субстратами для P450 3A4 і можуть призвести до клінічно суттєвих взаємодій лікарських засобів.

З цієї причини на цей час спосіб лікування одним лікарським засобом, який можна застосувати поодиноко, не існує, і це призводить до постійного збільшення кількості пацієнтів, що страждають від родинної гіперхолестеринемії.

Категорії ризику і цільові рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини в рекомендаціях NCEP і EAS.

Рекомендація та категорія ризику	Визначення ризику	Цільовий рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини
NCEP		
Низький ризик	Відсутність ішемічної хвороби серця або хвороби периферичної серцево-судинної системи і фактор ризику ≤ 1 .	$<4,14$ ммоль/л (<160 мг/децилітр)
Середній ризик	Відсутність ішемічної хвороби серця або хвороби периферичної серцево-судинної системи і фактори ризику ≥ 2 .	$<3,36$ ммоль/л (<130 мг/децилітр)
Високий ризик	Клінічно підтверджені ішемічна хвороба серця, хвороба периферичної серцево-судинної системи або діабет.	$\leq 2,59$ ммоль/л (≤ 100 мг/децилітр)
EAS		
Високий ризик	Ішемічна хвороба серця, діабет або родинна історія ранньої ішемічної хвороби серця або хвороби периферичної серцево-судинної системи; визначений, оснований на логістичній моделі регресії.	$<3,00$ ммоль/л (<116 мг/децилітр)
Інший ризик	Визначений, оснований на логістичній моделі регресії.	$<3,00$ ммоль/л (<116 мг/децилітр)

Нами виявлено, що (Е)-7-[4-(4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл) аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль (далі ZD4522), кальцієва сіль якої показана на Фіг.1 нижче, особливо придатна для лікування гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії, зокрема її гострої форми.

З метою визначення ефективності ZD4522 для лікування пацієнтів, хворих на родинну гіперхолестеринемію, провели дослідження. Реакцію на

ZD4522 порівнювали з аторвастатином, використовуючи як основний показник відсоткове відхилення від базових рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини. Використовували до 80 мг ZD4522 на день. У цьому дослідженні аторвастатин було вибрано як порівняльний статин, оскільки серед статинів, які є на ринку, він краще знижує активність ліпопротеїнів холестерину низької густини.

Згідно з рекомендаціями NCEP або EAS більшу кількість пацієнтів, хворих на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, лікують тільки

ZD4522, ніж іншими засобами, особливо пацієнтів високого ризику.

ZD4522 - це статин, який є сильнодіючим *in vitro* та *in vivo* у відношенні до інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази. Клінічні дослідження, які проводили раніше, показали, що ZD4522 позитивно впливає на ліпідний профіль, знижуючи рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини, а також рівні загального холестерину і тригліцериду. Крім того, було доведено, що ZD4522 підвищує рівні ліпопротеїнів холестерину високої густини.

Термін гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія ми використовуємо стосовно пацієнтів, яким було поставлено такий діагноз, і генотип яких було визначено як такий, що вказує на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію. Найкраще ZD4522 діє на пацієнтів з гострою формою гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. Використовуючи термін "гостра форма гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії", ми маємо на увазі пацієнтів, що відносяться до категорії високого ризику, як визначено рекомендаціями NCEP (підкреслено в JAMA 1993; 269:3015-23, на яке робиться посилання), рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини у таких пацієнтів нижче, тобто, ≤ 100 мг/децилітр.

Для того, щоб забезпечити чистоту дослідження, пацієнтів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією було виключено.

Згідно з цим винаходом запатентовано спосіб лікування гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії у пацієнтів, що хворіють на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, який включає призначення пацієнтові ZD4522.

ZD4522 розкрито в EP 0521471 та в Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 як інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарилу коензиму А редуктази. Найкраще, якщо сіль кальцію використовують як показано на Фіг. 1. Краща доза для використання ZD4522 - від 5 до 80 мг на день, зокрема від 40 до 80 мг на день. Фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом вводять стандартним способом, наприклад, орально, парантерально, використовуючи звичайні форми системного дозування, такі як таблетки, капсули, пілюлі, порошки, водні або олійні розчини, суспензії, емульсії, стерильні водні ін'єкції або олійні розчини або суспензії. Ці форми дозування включають необхідний носій, середовище, змашувач, буфер, наповнювач, антиоксидант, дисперсант або подібні. Зокрема, кращими композиціями для орального введення є, наприклад, такі, [що розкрито в WO 01/54668].

Доза ZD4522, яку можна призначати згідно з цим винаходом, залежить від ряду факторів, наприклад, віку, ваги, гостроти захворювання, а також способу прийому, форми дозування, режиму і бажаного результату. Для лікування гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії гострої форми бажано максимальне зниження ліпідів, і тому рекомендована максимальна доза, складає щонайменш 40 мг на день, краще, 80 мг на день.

Разова доза, така як капсула або таблетка як правило містить, наприклад, від 1 мг до 100 мг ZD4522. Краще, якщо разова доза містить від 5 до

80 мг ZD4522.

Клінічні дослідження ефективності ZD4522 лікування гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії і результати показані нижче.

24-тижневе, рандомізоване, подвійне контрольне, міжнародне дослідження, проведене в декількох установах, для оцінки ефективності та безпеки використання ZD4522 та аторвастатину в лікуванні пацієнтів, хворих на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію.

Основна ціль - порівняння ефективності ZD4522 (титровано до 80 мг) з ефективністю аторвастатину (титрованого до 80 мг) для зниження рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини у пацієнтів, хворих на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, через 18 тижнів лікування.

Іншими цілями було порівняння ефективності ZD4522 з ефективністю аторвастатину по відношенню до наступного: зниження рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини через 2, 6, та 12 тижнів лікування; для модифікації інших ліпідних і ліпопротеїнових фракцій після 2, 6, 12, та 18 тижнів лікування; для зниження рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини до релевантних показників згідно національним і міжнародним рекомендаціям після 6, 12, та 18 тижнів лікування; для модифікації запального маркера С-реактивного білку через 18 тижнів лікування. Ще одна ціль - визначення безпеки використання ZD4522.

МЕТОДИ

План: 24-тижневе, рандомізоване, подвійне контрольне, міжнародне дослідження, з примусовим титруванням, проведене в декількох центрах з двома групами, паралельними групами. Після початкового шеститижневого утримання пацієнтів на дієті, їх рандомізували до лікування 20 мг ZD4522 або 20 мг аторвастатину протягом 6 тижнів. Після такого початкового лікування, проводили примусове титрування відносно всіх пацієнтів з рівнем ліпопротеїнів холестерину низької густини > 1.3 ммоль/л (50 мг/децилітр) з інтервалами 6 тижнів: з 20 до 40 до 80 мг, і від 20 до 40 до 80 мг аторвастатину. Максимальна титрована доза будь-якого лікування через 18 тижнів складала 80 мг.

Чисельність: 3 приблизно 1240 пацієнтів було вибрано 265 (200 з групи ZD4522, 65 з групи аторвастатину), які мали документовану гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію, що дозволило виявити 6-% різницю між групами щодо відсоткової зміни по підношенню до базових рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини.

Критерії включення в дослідження: Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією; виключення всіх лікарських засобів, що знижують холестерин, а також харчових домішок; встановлення рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини 5.69 і < 12.93 ммоль/л (220 і < 500 мг/децилітр); встановлення рівнів тригліцеридів під час голодування < 4.52 ммоль/л (400 мг/децилітр); показник EPAT ≤ 28 , що демонструє харчову сумісність.

Критерії виключення з дослідження: Різні супутні захворювання включно з активною хворобою печінки або дисфункцією печінки (яка характеризується наявністю аланінамінотрансферази, аспартат-амінотрансферази або концентрації білірубі-

ну ≥ 1.5 х верхня границя норми, активна артеріальна хвороба, історія злоякісних захворювань (за винятком базально-кліткового або епідермоїдного раку), неконтрольована гіпертензія, і неконтрольований гіпотиреозидизм; концентрація сироваточної креатинінази > 3 х верхня границя норми; використання супутніх лікарських засобів, що впливають на ліпідний профіль або є потенційно небезпечними (наприклад, в результаті взаємодії лікарських засобів).

Дозування: У ході дослідження пацієнти приймали оральні дози, приблизно через 3 години після вечірнього прийому їжі. Дози для лікування були такими: ZD4522 20, 40, в 80мг, аторвастатин 20, 40, і 80мг. У разі необхідності, дози послідовно титрували до 6-тижневих інтервалів.

Ключові визначення:

Ефективність: Ліпопротеїн холестерину низької густини під час голодування, загальний холестерин, ліпопротеїн холестерину високої густини, тригліцерид визначали на 0, 2, 6, 12, і 18 тижнях; аполіпопротеїн В і аполіпопротеїн А-І під час голодування на 0 і 18 тижнях; С-реактивний білок визначали на 0 і 18 тижнях. У ході дослідження була визначена та оцінена харчова сумісність.

Основним показником була відсоткова зміна рівнів ліпопротеїну холестерину низької густини від базового рівня до тижня 18, яку аналізували, використовуючи аналіз змін відносно останніх спостережень, проведених стосовно призначеної для лікування групи; початкова модель аналізу змін включала терміни лікування, місце лікування, а також взаємодію місця лікування і спосіб лікування. Для підтвердження правильності основного аналізу даних групи, призначеної для лікування, проводили додаткові аналізи, в яких використовували дані, отримані від призначеної для лікування групи та групи згідно з протоколом.

Відсоткові зміни в порівнянні з базовою величиною стосовно інших ліпідів і ліпопротеїнів мали другорядне значення в дослідженні, їх аналіз проводили, використовуючи дані аналізу змін. Інші другорядні показники (відсоток пацієнтів у призначеній для лікування групі, які мали рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини, визначені NCEP або EAS, а також відсоткову зміну запального маркера С-реактивного білку в порівнянні з базовим рівнем) тільки підсумовували.

Дослідження в групах і пробні дослідження проводили, використовуючи дані стосовно ліпопротеїнів холестерину низької густини та ліпопротеїнів холестерину високої густини, базуючись на раніше визначених демографічних групах.

Безпека: Стандартні оцінки щодо безпеки включали звіти несприятливих подій, клінічні лабораторні дані (біохімія печінки, біохімія нирок, гематологія, аналіз сечі), показники життєво важливих функцій, електрокардіограми і об'єктивне (фізикальне) обстеження).

Демографія: Всього з 58 центрів було набрано 999 пацієнтів, і з них 623 пацієнта з 57 центрів (одного пацієнта з центру 0254 не рандомізували) були допущені рандомізації після початкового утримання на дієті. Всього ZD4522 приймало 435 пацієнтів (20/40/80мг) і 187 пацієнтів приймало аторвастатин (20/40/80мг); один з пацієнтів, якого

включили в групу лікування ZD4522 (20/40/80мг), не приймав цей лікарський засіб і був виключений з обох дослідницьких груп. Незважаючи на те, що кількість набраних пацієнтів була нижче планованої (1240), кількість невдалих обстежень/виключень протягом початкового утримання на дієті складала приблизно половину очікуваного показника невдач 60%. Оскільки всім набраним пацієнтам, які відповідали критеріям рандомізації, дали можливість завершити дослідження, знову набрали дві лікувальні групи приблизно по 100 пацієнтів у кожній. У цілому, демографічні характеристики в обох лікувальних групах були збалансовані. Більшість пацієнтів складала кавказці віком від 18 до 65 років, з середнім показником маси тіла 27.13 кг/м^2 . Протягом початкового утримання на дієті було 376 невдалих обстежень/виключень, і з них більшість (88%) складала невдалі обстеження, визначені як такі, що не відповідали критеріям включення/виключення. З 623 рандомізованих пацієнтів 34 виключили; основною причиною виключення були несприятливі події (71% пацієнтів виключили протягом рандомізації). У безпечній групі було 622 пацієнта, така ж сама кількість була в групі, призначеній для лікування; у групі згідно з протоколом було 514 пацієнтів. Всього успішно завершили дослідження 589 пацієнтів.

Ефективність: В Таблиці 1 коротко представлені основні результати стосовно ефективності.

Таблиця 1

Результати стосовно ефективності (останні спостереження, проведені в групі, призначеній для лікування)

Ефективність	ZD4522 20/40/80мг ^a	Аторвастин 20/40/80мг ^a
--------------	-----------------------------------	---------------------------------------

Мінімальні квадрати величин стосовно змін кількості ліпідів і ліпідних співвідношень в період з початку досліджень до 18-го тижня.

Ліпопротеїн холестерину низької густини	-57.88 ^b	-50.41 ^b
Загальний холестерин	-46.35 ^b	-42.13 ^b
Ліпопротеїн холестерину високої густини	12.36 ^b	2.91 ^b
Тригліцерид	-27.82 ^{ns}	-31.60 ^{ns}
Ліпопротеїн холестерину низької густини/ліпопротеїн холестерину високої густини	-61.69 ^b	-51.16 ^b
Загальний холестерин/ліпопротеїн холестерину високої густини	-51.44 ^b	-43.17 ^b
Відсутність ліпопротеїнів холестерину високої густини/ліпопротеїн холестерину високої густини	-59.40 ^b	-49.86 ^b
Аполіпопротеїн В	-50.21 ^b	-44.44 ^b
Аполіпопротеїн А-1	5/86 ^b	-2.33 ^b
АполіпопротеїнВ/ аполіпопротеїн А-1	-52.03 ^b	-42.46 ^b

Відсоток пацієнтів, що досягли цільові показники рівнів ліпопротеїнів холестерину низької густини на 18 тижні, згідно рекомендаціям NCEP або EAS.

NCEP, всі	60.5	46.0
NCEP, високий ризик	23.9	3.2
EAS, всі	47.4	24.1
EAS, високий ризик	47.5	24.2

Хоча примусове титрування призначили з 6-тижневими інтервалами, будь-який пацієнт, останній зафіксований рівень ліпопротеїнів холестерину низької густини якого складав $\leq 1.3 \text{ ммоль/л}$

(50мг/децилітр), залишався на своїй останній дозі дослідницького лікарського засобу і не переходив до наступного етапу титрування. $p < 0.001$, ns = не важливо для аторвастатину 20/40/80мг ($p = 0.052$). Для рівнів NCEP and EAS статистичний аналіз не проводили.

У первинному аналізі ефективності (дані останнього спостереження призначеної для лікування групи), використання 20/40/80мг ZD4522 дало в результаті значно більше ($p < 0.001$) відсоткове зниження рівнів холестерину низької густини, ніж використання 20/40/80 мг аторвастатину за 18 тижнів. Різниця між типами лікування складала $> 6\%$ від різниці, на якій проводили дослідження, тому вважалась клінічно значущою (середнє відсоткове зниження рівнів холестерину низької густини складало 57.88% у групі, яку лікували 20/40/80мг ZD4522, і 50.41% у групі, яку лікували 20/40/80мг аторвастатину). Використання ZD4522 давало в результаті значно ($p < 0.001$) більше відсоткове зниження холестерину низької густини на 2, 6 та 12 тижнях. Використання 20/40/80мг ZD4522 також давало в результаті значно ($p < 0.001$) більше відсоткове зниження тригліцериду і значно ($p < 0.003$) більше відсоткове підвищення холестерину високої густини, ніж використання 20/40/80мг аторвастатину весь час (дані спостереження на 2, 6 і 12 тижнях; останні спостереження на 18 тижні). Використання як 20/40/80мг ZD4522, так і 20/40/80мг аторвастатину, знижувало рівні тригліцериду протягом всього часу, проте відсоткові зниження були однаковими в обох лікувальних групах, і різниця була незначною ($p > 0.050$ на 2, 6 і 12 тижнях згідно даним спостережень і 18 тижнів для останнього спостереження). Використання 20/40/80мг ZD4522 давало в результаті значно ($p < 0.001$) більше зниження аполіпропротеїну В і підвищення аполіпропротеїну А-I, ніж 20/40/80мг аторвастатину на 18 тижні (останнє спостереження). Крім того, використання 20/40/80мг ZD4522 давало в результаті значно ($p < 0.001$) більше зниження таких співвідношень, як ліпопротеїни холестерину низької густини/ліпопротеїни холестерину високої густини, загальний холестерин/ліпопротеїни холестерину високої густини, а також відсутність ліпопротеїнів холестерину високої густини/ліпопротеїни холестерину високої густини, а також відсутність ліпопротеїнів холестерину високої густини/ліпопротеїни холестерину високої густини. Такі ж дані є справедливими для співвідношення аполіпропротеїн В/аполіпропротеїн А-I на 18 тижні (останнє спостереження). Більший відсоток пацієнтів групі, яку лікували 20/40/80мг ZD4522, досягнув цільові рівні, рекомендовані NCEP і EAS, ніж ті, що вживали 20/40/80 мг аторвастатину, більшу різницю в типах лікування спостерігали в групах високого ризику NCEP. Аналіз відсоткової зміни кількості реактивного білку не показав очевидну різницю, яка залежить від типу лікування; проте отримані дані були дуже різними. Результати дослідження групи згідно з протоколом в цілому підтвердили зазначені вище результати. Аналізи відсоткового зниження ліпопротеїнів холестерину низької густини в дослідницькій групі та підгрупі в порівнянні з базовим рівнем показали значну ефективність для таких показників як: вік, базовий рівень ліпопротеїнів холестерину високої густини і базовий рівень тригліцериду. Лікувальна

дія також залежала від базового рівня тригліцериду.

ZD4522 був значно ефективнішим, ніж аторвастатин для покращання атерогенного ліпідного стану (ліпопротеїни холестерину низької густини, ліпопротеїни холестерину високої густини і тригліцерид); ZD4522 мав кращі клінічні характеристики, ніж аторвастатин щодо впливу на рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини. Завдяки використанню ZD4522 більша кількість пацієнтів досягла рекомендовані цільові рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини, ніж при використанні аторвастатину, особливо в групах високого ризику (серцево-судинної хвороби). ZD4522 мав задовільний рівень безпеки в порівнянні з аторвастатином.

Першорядний висновок.

Основні аналізи ефективності базувались на групах, призначених для лікування (останнє спостереження на 18 тижні); Аналізи даних групи згідно з протоколом за 18 тижнів підтверджують використання вищезазначених аналізів.

ZD4522 суттєво знижував ліпопротеїни холестерину низької густини в кількісному і клінічному відношенні у порівнянні аторвастатином за 18 тижнів.

Другорядні висновки.

ZD4522 суттєво знижував ліпопротеїни холестерину низької густини у статистичному і клінічному відношенні, ніж аторвастатин, за 2, 6 і 12 тижнів.

ZD4522 ефективніше знижував кількість тригліцериду, ніж аторвастатин за 2, 6, 12 і 18 тижнів.

ZD4522 ефективніше підвищував рівень ліпопротеїнів холестерину високої густини, ніж аторвастатин на 2, 6, 12 і 18 тижнів.

ZD4522 і аторвастатин демонстрували однакову ефективність у зниженні тригліцериду весь час.

ZD4522 ефективніше знижував кількість аполіпропротеїну В і підвищував кількість аполіпропротеїну А-I, ніж аторвастатин за 18 тижнів.

ZD4522 ефективніше знижував статистичні дані щодо всіх чотирьох співвідношень, ніж аторвастатин весь час (ліпопротеїни холестерину низької густини/ліпопротеїни холестерину високої густини, загальний холестерин/ліпопротеїни холестерину високої густини, а також відсутність ліпопротеїнів холестерину високої густини/ліпопротеїни холестерину високої густини за 6, 12, і 18 тижнів, а також співвідношення аполіпропротеїну В і аполіпропротеїну А-I за 18 тижнів).

Завдяки використанню ZD4522 більша кількість пацієнтів досягла рекомендовані NCEP і EAS цільові рівні ліпопротеїнів холестерину низької густини, ніж аторвастатин за весь час. Це було особливо очевидно у випадку пацієнтів високої групи ризику, і подальше лікування ще більше цьому сприяло.

Дані щодо кількості реактивного білку були дуже різними, не було очевидної різниці, яка б залежала від способу лікування.

Загальна кількість несприятливих подій у двох лікувальних групах (включно з несприятливими подіями, які стосуються лікування, несприятливими подіями, що призводили до виключення, і стандартними несприятливими подіями) були подібні-

ми (61.8% і 65.8% відповідно для ZD4522 і аторвастатину). В цілому, не спостерігались тенденції, що мали відношення до лікування, також, не спостерігались тенденції щодо підвищення дози.

При будь-якому лікуванні не мало місце клінічно суттєве підвищення (>10x верхня границя норми) креатинкінази. Клінічно суттєве підвищення аланін амінотрансферази ($\geq 3x$ верхня границя норми) складало 2.3% (10 пацієнтів) у групі, яку лікували ZD4522, і 1.1% (2 пацієнта) у групі, яку лікували аторвастатином. Кількості пацієнтів були занадто малими, щоб зробити порівняльний аналіз.

Дані щодо життєво важливих функцій, електрокардіограми, офтальмологічні обстеження не показали очевидну різницю в лікувальних групах.

ПОСИЛАННЯ:

Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of the NCEP Adult Treatment Panel II Guidelines. JAMA 1999;282:2051-7.

Frick MH, Elo O, Haara K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.

Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol 1998;82:22Q-25Q.

Gould AL, Rossouw JE, Santanelli NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. Circulation 1998;97:946-52.

Mabuchi H, Tatami R, Veda K, Veda R, Haba T et al. Serum lipid and lipoprotein levels in Japanese subjects with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1979;32:435-444.

Myant NB. Disorders of cholesterol metabolism: the hyperlipoproteinaemias. In: The biology of cholesterol and related steroids. London: Heinemann Medical, 1981:689-772.

Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Widdel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major

coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998;97:1453-60.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;341:410-8.

Приклад 1

Капсула	мг
ZD4522	5.0
Лактоза	42.5
Кукурудзяний крохмаль	20.0
Мікрокристалічна целюлоза	32.0
Крохмаль, що набухає в холодній воді	3.3
Гідротальцит	1.1
Стеарат магнію	1.1

Капсули, що містять 1, 2.5 або 10мг ZD4522, можна отримати однаково, використовуючи відповідно більше або менше лактози, для отримання повної маси 105мг.

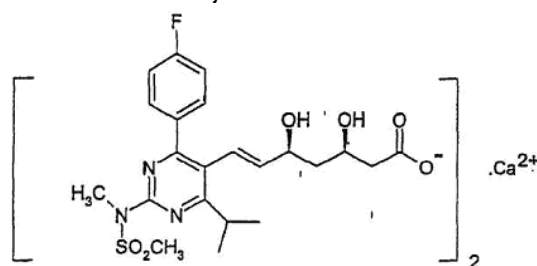
Приклад 2

Таблетка	мг
ZD4522	10
Повідон	10
Манітол	187.6
Мікрокристалічна целюлоза	188.0
Триосновний фосфат кальцію	80.0
Гліколят	12.0
Бутильований гідрокситолуол	0.2
Стеарат магнію	6.0

Приклад 3

ZD4522	20
Повідон	3.73
Манітол	69.41
Мікрокристалічна целюлоза	70.21
Триосновний фосфат кальцію	29.88
Гліколят	4.48
Бутильований гідрокситолуол	0.05
Стеарат магнію	2.0

Таблетки, які містять 40мг ZD4522, можна отримати подвоєнням кількості складових згідно з Прикладом 3.



ZD4522

Фір.