

## Двойное ингибирование холестерина – новый подход к эффективному контролю гиперлипидемии и атеросклероза

А.В. Сусеков\*, Н.Б. Горнякова, М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьева

Институт клинической кардиологии им А.А. Мясникова ФГУ “РКНПК Росмедтехнологии”. Москва, Россия

## Double cholesterol inhibition – a new approach to effective control of hyperlipidemia and atherosclerosis

A.V. Susekov\*, N.B. Gornyakova, M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

---

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – один из основных факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца и атеросклероза. Статины, имея убедительную доказательную базу по снижению смертности, являются основными препаратами для лечения больных с атеросклерозом. Результаты контролируемых исследований последних лет по снижению ХС послужили обоснованием для снижения уровня целевых значений липидов: ХС ЛНП  $\leq 2$  ммоль/л. Двойное ингибирование ХС – новая концепция в снижении ХС плазмы крови до 50% за счет блокирования синтеза (статины) и уменьшения реабсорбции пищевого и билиарного ХС в тонком кишечнике. Клинические исследования препарата Инеджи® с фиксированной комбинацией (эзетимиб/симвастатин) показали высокую эффективность в достижении новых целевых уровней ХС ЛНП, а также хорошую переносимость и безопасность по сравнению с монотерапией статинами. Текущее клиническое исследование IMPROVE-IT с оценкой влияния двойного ингибирования на сердечно-сосудистую смертность позволит окончательно определить место эзетимиба и Инеджи® в лечении больных с дислипидемиями и атеросклерозом.

**Ключевые слова:** холестерин низкой плотности, статины, Эзетимиб, Инеджи, целевые уровни ХС ЛНП, эффективность, безопасность.

The increased level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) is one of the risk factors (RFs) of coronary heart disease and atherosclerosis. Statins, with their vast evidence base on mortality reduction, are the principal medications in atherosclerosis treatment. The results of the recent controlled studies on CH reduction justified the decrease in target lipid levels: for LDL-CH – 2 mmol/l or less. Double CH inhibition is a new concept in plasma CH reduction by 50%, due to synthesis blockage (statins) and reduced intestinal reabsorption of dietary and biliary CH. The clinical trials of a fixed-dose combination Inegi® (Ezetimibe / simvastatin) demonstrated its high effectiveness in achieving new target levels of LDL-CH, as well as good tolerability and safety, compared to statin monotherapy. The ongoing clinical trial IMPROVE-IT, assessing the effects of double CH inhibition on cardiovascular mortality, will clarify the role of Ezetimibe® and Inegi® in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis.

**Key words:** Low-density cholesterol, statins, Ezetimibe, Inegi, target levels of low-density lipoprotein cholesterol, effectiveness, safety.

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: asus99@mail.ru  
Тел.: (495) 414-69-92

[Сусеков А.В. (\*контактное лицо) – с.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Горнякова Н.Б. – м.н.с. отдела, Зубарева М.Ю. – м.н.с. отдела, Рожкова Т.А. – н.с. отдела, Соловьева Е.Ю. – н.с. отдела].

## Введение

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови – сильная и независимая связь с возникновением и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1,19]. Прогресс в фармакотерапии дислипидемий (ДЛП) и атеросклероза стал возможен благодаря положительным результатам исследований со статинами, как в первичной: WOSCOPS, AFCAPS-TexCAPS, ASCOT-LLA, CARDS, JUPITER [2-6], так и вторичной профилактике ИБС: 4S, CARE, HPS, PROVE-IT TIMI 22, TNT и др. [7-11]. Разработка и эволюция американских NCEP ATP I-III и европейских ESC/ESH/EAS Task Force I-IV рекомендаций для больных ИБС за последние 10 лет также тесно связаны с доказательной базой, полученной в контролируемых исследованиях с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Сегодня монотерапия статинами является основой для лечения миллионов пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и атеросклерозом. По данным международных наблюдательных программ L-TAP-I, EUROASPIRE I-III, REALITY [12-15] лечение статинами в повседневной клинической практике в США и большинстве стран Западной Европы достигает 80-90%.

С введением новых, более радикальных целевых уровней липидов для больных очень высокого риска и с документированным атеросклерозом (ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л в США и  $\leq 2,0$  ммоль/л в Европе и РФ) назрела необходимость пересмотра существующих подходов в гиполипидемической терапии, повышения стартовых доз статинов в повседневной практике и более активного использования комбинированной терапии (статины+фибраты, никотиновая кислота и эзетимиб). В этой связи отдельный интерес представляет одно из принципиально новых направлений в клинической липидологии и кардиологии – концепция двойного ингибирования холестерина (ХС).

Двойное ингибирование ХС – это одновременное действие двух препаратов: симвастина, блокирующего синтез ХС, и эзетимиба, ингибитора эндогенного всасывания ХС в тонком кишечнике. В этой статье обсуждается механизм двойного ингибирования, результаты опубликованных исследований с эзетимибом и фиксированной комбинацией симвастина с эзетимибом (Эзетрол® и Инеджи®, МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк., Швейцария, ШЕРИНГ ПЛАУ, США), а также перспективы концепции двойного ингибирования при лечении пациентов с ДЛП и атеросклерозом.

## Новые целевые уровни ХС ЛНП: барьеры между наукой и практикой

В 2004г в американском журнале Circulation было опубликовано дополнение к американским рекомендациям по контролю ХС (NCEP ARP III)

[16], в котором дано научное обоснование для агрессивной липид-снижающей терапии (ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л или 30-40% снижения ЛНП от исходных значений) для пациентов категорий очень высокого риска [17]. К категориям очень высокого риска осложненных атеросклероза, согласно этой публикации, могут быть отнесены пациенты с документированной ИБС и одним, плохо контролируемым фактором риска (ФР), например, пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), которые продолжают курить; больные с острым коронарным синдромом (ОКС), метаболическим синдромом (МС) и др. В 2006г были опубликованы обновления (update) к рекомендациям АНА/АСС (Американской Ассоциации Сердца/Американского Колледжа Кардиологов) для пациентов с атеросклерозом [18]. В этих публикациях для лиц с документированной ИБС рекомендованы целевые уровни ХС ЛНП  $< 100$  мг/дл (2,6 ммоль/л) и, если возможно, их следует снижать и поддерживать  $< 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л). В 2007г четвертый Объединенный Комитет Европейских Научных Обществ Гипертонии, Атеросклероза и Кардиологов (ESC/ESH/EAS 4<sup>th</sup> Task Force) для вторичной профилактики ИБС адаптировал более радикальные уровни ХС ЛНП  $\leq 2,0$  ммоль/л. Осенью 2007г в Третьей версии Российских Рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена у таких больных было принято добиваться целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 2,0$  ммоль/л (таблица 1).

Таким образом, в 2007г клинические эксперты США и Западной Европы пришли к единому мнению, что для больных с документированным атеросклерозом справедливо правило: “Чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше”. Но результаты наблюдательных исследований показали, что пока существуют большие барьеры между официальными рекомендациями по лечению ИБС и достижением целевых значений ХС ЛНП в повседневной клинической практике. Об этом свидетельствуют результаты нескольких наблюдательных программ по изучению достижения целевого уровня ХС ЛНП и контроля других больших ФР ИБС: гипертонии, курения, сахарного диабета 2 типа (СД-2). Прежде чем ознакомиться с результатами наблюдательных исследований, важно ответить на вопрос, какое количество больных ИБС требует терапии статинами. В этом отношении наиболее показателен американский опыт в рамках программы NHANES. По данным NHANES III, 52 млн. американцев  $> 20$  лет являются кандидатами для коррекции липидов с помощью диеты;  $\sim 7\%$  взрослых жителей США ( $\sim 12,7$  млн.) требуется применение гиполипидемической терапии.

В 2004г были опубликованы результаты ретроспективного исследования по изучению эффективности терапии статинами в обычной клинической практике REALITY-PHARMO [21]. В это когортное

Целевые уровни ХС ЛНП для больных с документированной ИБС

Рекомендации, источник	Год	Целевой уровень ХС ЛНП
1. Национальная Образовательная программа по холестерину США (NCEP ATP III) [16]	2001	< 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)
2. Дополнение к Национальной Образовательной Программе по Холестерину NCEP ATP III США, [17]	2004	< 100 мг/дл, (<2,6 ммоль/л) Если возможно, то < 70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) или % ХС-ЛНП 30–40% от исходных значений.
3. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца/Американского Колледжа Кардиологов для пациентов с атеросклерозом (АНА/ACC Guidelines), США [18].	2006	< 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), если возможно, то < 70 мг/дл (<1,8 ммоль/л).
4. Четвертый Объединенный Комитет Европейских Научных Обществ Гипертонии, Атеросклероза и Кардиологов, Европа [19]	2007	< 2,0 ммоль/л
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации [20].	2007	≤ 2,0 ммоль/л

исследование были включены 20292 пациента, из которых 1899 использовали гиполипидемическую терапию и имели, по крайней мере, два анализа липидов для оценки эффективности такой терапии. Пациенты, включенные в окончательный статистический анализ по проекту REALITY-PHARMO, в большинстве своем были > 50 лет (82%), мужчин и женщин было примерно поровну, большинство пациентов (85%) имело исходные уровни общего ХС (ОХС) > 6 ммоль/л. У трети этих больных диагностирована ИБС, у 13,9% – СД-2, у 58,2% – гипертоническая болезнь (ГБ). По основным результатам этой работы только 30,2% (28,3–32,4%) больных, принимавших статины в течение первого года, достигали целевого уровня по ОХС <5,0 ммоль/л. В период после введения новых европейских рекомендаций 1998г, в которых предлагался более агрессивный подход в лечении ДЛП, процент пациентов “у цели” возрос с 22,4% до 42,3%.

При анализе результатов “REALITY-PHARMO” были определены следующие предикторы лечения статинами: повышенный уровень ХС, сравнительный риск (СР) 4,5 для пациентов с уровнем > 8 ммоль/л, наличие ИБС (СР 4,5), СД в анамнезе (СР 2,2) и артериальная гипертония (АГ) (СР 2,2). Вероятность назначения статинов уменьшалась у лиц, принимавших много других препаратов: ≥ 5 сердечно-сосудистых лекарств. По данным REALITY-PHARMO пациенты чаще достигали целевых уровней ХС (39,4%), если лечение назначал кардиолог (39,4%), чем врач общей практики (19%). Несколько наблюдательных исследований по изучению эффективности лечения статинами и достижения целевых уровней ХС ЛНП было выполнено в отдельных странах – Италии, Греции, Венгрии, Франции и т. д., которые также показали наличие больших барьеров между национальными рекомендациями и ситуацией в реальной клинической практике [23–26]. Осенью 2005г были опубликованы окончательные результаты большого, международного, европейского проекта REALITY [22]. Основной целью этого исследования были оценка

качества лечения статинами и достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого риска и с ИБС в обычной клинической практике. В этом проекте проведен ретроспективный анализ баз данных и историй болезни 58223 пациентов из 10 европейских стран (Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания, Норвегия, Швеция, Дания, Венгрия, Швейцария). Средний возраст этих пациентов составил 63,3 года, мужчин и женщин было поровну, у 29% больных была документированная ИБС, у 17% – СД-2, 64% больных имели ГБ, треть пациентов (35%) были курильщики в настоящем или прошлом, у 32% был повышенный вес тела. Средний уровень ОХС у всех пациентов составил 6,48 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,14 ммоль/л. В исследовании REALITY статины в качестве монотерапии были назначены 51786 пациентам (89,3%). Только у 16% больных в дальнейшем проводилась титрация доз или переход на комбинированное лечение двумя или тремя гиполипидемическими препаратами. В этом исследовании только 40,5% больных достигли целевых уровней ОХС или ХС ЛНП, < 20% пациентов с ИБС были “у цели” в таких странах, как Испания, Италия и Венгрия. В рамках проекта REALITY была опубликована интересная информация по достижению целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах статинов. Оказалось, что большинство пациентов находятся “у цели” по уровню ХС ЛНП в тех случаях, когда принимают начальные дозы статинов. Основные выводы, которые можно сделать по результатам наблюдательных программ о назначении статинов и достижении целевых уровней липидов, следующие:

- за последние 5 лет в большинстве стран Западной Европы лечение статинами существенно не увеличилось и составляет в среднем 60%;
- при сравнении результатов двух исследований: EUROASHIRE II (2001) и REALITY (2005), достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого риска существенно не улучшилось – 49% и 40% соответственно;

**Таблица 2**

Сравнительная гипополипидемическая эффективность ( $\Delta$  % ХС ЛНП) эзетимиба/симвастатина (Инеджи®) 10 мг/10 мг-10 мг/40 мг и розувастатина 10-40 мг/сут [53]

Эзетимиб/симвастатин (n=2896)		Розувастатин (n=2223)	
Доза	$\Delta$ % ХС ЛНП	Доза	$\Delta$ % ХС ЛНП
10/10 мг/сут.	- 46,2 %	5 мг/сут.	- 41,8 %
10/20 мг/сут.	- 50,6 %	10 мг/сут.	-47,4 %
10/40 мг/сут.	-55,9 %	20 мг/сут.	-52,1 %
10/80 мг/сут.	-59,7%	40 мг/сут.	-58,5%

Примечание:  $\Delta$ % – изменение показателя в %.

– в большинстве стран Западной Европы доминирует монотерапия статинами в начальных дозах, < 20% пациентов получают лечение средними/высокими дозами статинов или комбинированную терапию.

Таким образом, пока еще существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению больных ИБС и реальным положением вещей в повседневной клинической практике.

С введением новых, более радикальных рекомендаций по липидам разрыв между рекомендуемыми и фактическими значениями ХС ЛНП у больных ИБС только увеличился. По неопубликованным данным Московского Исследования по Статинам (2006), достижение целевых уровней ХС ЛНП в группах очень высокого риска было низким. В частности, в подгруппах больных СД-2, достижение ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л составило 5,7%, у лиц с ИБС, гиперлипидемией (ГЛП), после ИМ – 8,6%, у больных ИБС, ГЛП, перенесших операции аортокоронарного шунтирования/трансклюминальная ангиопластика – только 9,4% [27]. На сессиях АНА 2008г были представлены результаты фармакопопуляционного исследования L-TAP-II. В этом проекте участвовало 9955 пациентов в возрасте > 20 лет с ДЛП из 9 стран (США, Канада, Франция, Нидерланды, Испания, Бразилия, Мексика, Корея и Тайвань). Все эти пациенты получали липид-снижающую терапию. Данные по достижению целевых уровней согласно Национальным рекомендациям были проанализированы с сентября 2006г по апрель 2007г. Согласно основным результатам (публикация ожидается до конца 2009г), 73% пациентов достигли целевых уровней липидов в соответствии с национальными рекомендациями, но только 25% женщин и 30% мужчин на текущей терапии статинами достигли новых целевых уровней ХС ЛНП  $\leq$  1,8 ммоль/л (персональные контакты).

### Основные причины недостаточного достижения целевых уровней у пациентов с ИБС

#### Низкая приверженность лечению

Пациенты с ДЛП и ИБС, которые наблюдаются в обычной клинической практике, нередко имеют низкую приверженность гипополипидемической терапии. В одном из ретроспективных исследова-

ний изучалась приверженность терапии гипополипидемическими препаратами среди 2369 больных, которым эти лекарства были назначены впервые [28]. Наибольшее количество отмен после 1 года лечения было зарегистрировано для никотиновой кислоты (46%), чуть менее для секвестрантов желчных кислот (СЖК) – 41%, гемфиброзил бросили принимать 37% пациентов. Прием ловастатина прекратили 15% больных. В контролируемых клинических исследованиях, где зачастую пациенты не знают точно, какой препарат им назначен, процент отмены для СКЖ в среднем составил 31%, для ниацина – 4% и для гемфиброзила – 15% [28]. Приверженность терапии статинами зависит от тяжести основного заболевания. При первичной профилактике приверженность лечению статинами выше, при вторичной, как правило, ниже. В исследовании по первичной профилактике WOSCOPS, процент прекращения приема препарата в группе плацебо к концу исследования составил 30%, в группе правастатина – 26%. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании по первичной профилактике AFCAPS/TEXCAPS: 37% – отмена плацебо, 29% – ловастатина. В исследованиях по вторичной профилактике, где исходный клинический статус по ИБС был тяжелее, приверженность терапии была значительно выше. В исследовании 4S исходный клинический статус больных ИБС был весьма тяжелый (ИМ в анамнезе и выраженная ГХС). Соответственно, в группе пациентов, принимавших симвастатин, через 5 лет лечения процент отмены был достаточно низким – 10%, в группе плацебо – 13%. Более поздние исследования свидетельствуют, что примерно 25% пациентов прекращают лечение статинами через 6 мес. после начала приема, и только 25–40% продолжают терапию спустя 2 года после ее начала [29].

#### Субъективные факторы недостижения целевых уровней ХС ЛНП, связанные с врачами и пациентами

Помимо плохой переносимости препарата и исходного клинического статуса, в мировой научной литературе указываются следующие объективные причины, влияющие на длительность и регулярность приема статинов. Со стороны врачей:

- занятие в основном острыми клиническими проблемами;
- недостаток времени;

Программа клинических исследований эзетимиба/симвастатина с инструментальными и “твердыми” КТ

Исследование	Больные	Что изучается	Лечебный режим	Статус исследования
ENHANCE	Семейная ГЛП	Динамика толщины КИМ	эзе 10 мг/симва 80 мг в сут. vs Симва 80 мг/сут.	Закончено. Нет достоверной разницы по первичной КТ.
SEAS	Аортальный стеноз	Большие сердечно-сосудистые события	эзе/симва 10/40 мг/сут. vs плацебо	Закончено. Нет достоверной разницы по первичной КТ*
SHARP	Хроническая почечная недостаточность	Большие сердечно-сосудистые события	эзе/симва 10/20 мг/сут. vs плацебо vs симвастатин	Закончено.
SANDS	Больные СД-2	Толщина КИМ	Статины vs статины+эзетимиб	Закончено. Нет разницы в толщине КИМ между группами
IMPROVE-IT	ОКС	Большие сердечно-сосудистые события	эзе/симва 10/40 мг vs Симва 40 мг	Продолжается. Рандомизировано >12 тыс. из 18 тыс. пациентов

Примечание: эзе – эзетимиб, симва – симвастатин.

- неадекватное знание особенностей гиполипидемической терапии и основ метаболизма липидов;
- незнание врачами доказательной базы, полученной в клинических исследованиях со статинами;
- недостаточный опыт лечения статинами;
- плохая коммуникация врачей общей практики со специалистами-липидологами;
- отсутствие финансовых ресурсов в первичном звене здравоохранения для выплаты страховых компенсаций больным, длительно принимающим статины.

В научной литературе есть указания, что на приверженность терапии статинами также влияет возраст пациентов. Больные < 45 лет и > 75 лет, как правило, менее регулярно лечатся статинами и реже достигают целевых уровней липидов [30,31]. Высокий образовательный статус пациентов также ассоциирован с лучшей приверженностью гиполипидемической терапии [31]. Практикующие врачи, как правило, сфокусированы на коррекции других больших ФР и меньше внимания уделяют коррекции липидов. Со стороны пациентов к внешним причинам следует отнести несоблюдение пациентами диеты, времени и кратности приема препарата, сопутствующее лечение [32-34]. Когда пациенты достигают целевых уровней липидов, они считают, что “они уже вылечены” и прекращают лечение статинами [35].

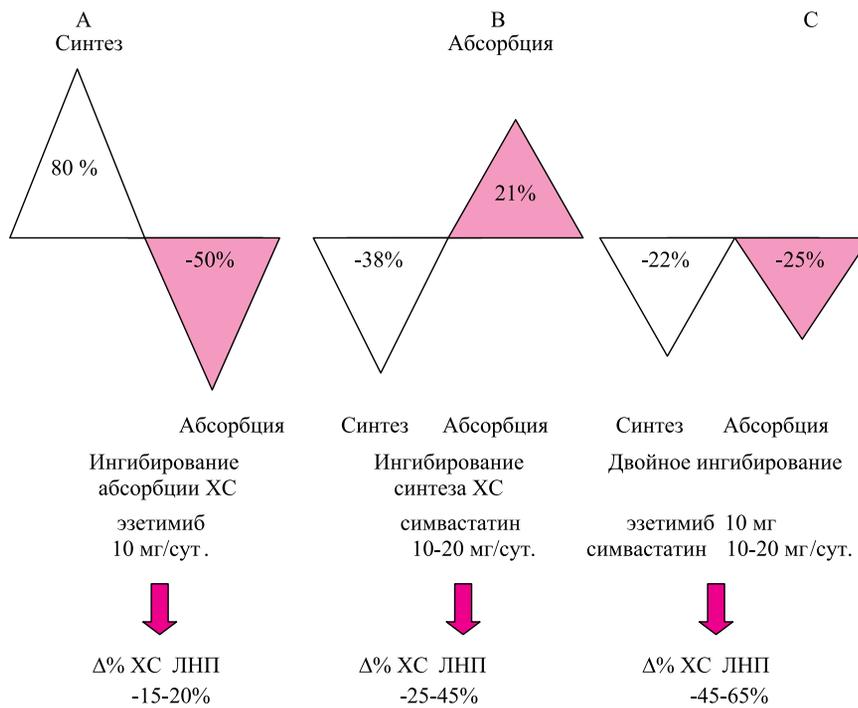
#### Несоблюдение пациентами диеты

Соблюдение диеты пациентами, принимающими статины, имеет большое значение. На фоне низкохолестериновой диеты снижается внутриклеточное содержание ХС и по механизму обратной связи количество ЛНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов увеличивается (“up-regulation”). Это создает благоприятные условия для эффективной работы фермента ГМГ-КоА-редуктазы, основного “субстрата” для действия статинов. При несоблюде-

нии диеты, наоборот, повышенное содержание ХС внутри клеток приводит к “закрытию” ЛНП-рецепторов (down-regulation) и эффективность действия статинов снижается. Наибольшая интенсивность синтеза ХС в организме наблюдается в ночное время, поэтому статины лучше всего принимать на ночь. Большое количество препаратов, принимаемых больными в качестве сопутствующей терапии, может снизить приверженность лечению гиполипидемическими средствами и, соответственно, возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП. К объективным внутренним причинам, которые снижают эффективность терапии статинами, относят низкий базальный уровень синтеза ХС, высокую степень абсорбции экзогенного ХС пищи и гомозиготность по аллели апоE<sub>2</sub>/апоE<sub>2</sub> [35].

#### Ограничения, связанные с монотерапией обычными и высокими дозами статинов

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – основные препараты для лечения больных с ДЛП и атеросклерозом. В зависимости от дозы, они снижают уровень ХС ЛНП на 20-50%. По данным сравнительных исследований со статинами, достижение целевых уровней ХС ЛНП более значительное на синтетических статинах, вместе с тем, наиболее убедительная доказательная база получена на препарате симвастатин (Зокор®, MSD, Швейцария) в исследованиях 4S, HPS, IDEAL. Во всем мире статины преимущественно назначают в начальных дозах, только 16% врачей титруют дозы этих препаратов до средних и высоких. ГМГ-КоА-редуктаза, основной “субстрат” для действия статинов, не имеет изоферментов, поэтому дальнейшее увеличение доз статинов, согласно правилу шести, приводит лишь к незначительному дальнейшему снижению уровня ХС ЛНП [39]. Статины – препараты, которые хорошо переносятся, однако существует больше теоретическая, чем практическая, вероятность повышения печеночных ферментов > 3 верхних границ нормы при повышении доз этих препаратов – 2-3%



Примечание: На рисунке изображены три варианта воздействия на концентрацию ХС. А. Ингибирование только абсорбции ХС (монотерапия эзетимибом). В. Ингибирование только синтеза ХС – монотерапия статинами. С. Двойное ингибирование – одновременное воздействие на синтез и абсорбцию (эзетимиб+статин). Светлые вектора – воздействие на синтез; серые вектора – воздействие на абсорбцию (вверх – повышение, вниз – снижение). Ингибирование абсорбции ХС позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 15-20%, монотерапия статинами 10-20 мг/сут. – на 25-45%. Одновременное воздействие на синтез и абсорбцию позволяет достичь максимального снижения уровня ХС ЛНП – до 65% от исходных значений, больше, чем монотерапия статинами в высоких дозах; Δ% – изменение показателя в %.

Рис. 1 Механизм двойного ингибирования холестерина.

случаев. При высоких дозах статинов эффекты этих лекарств в снижении уровня ХС ЛНП становятся схожими [62]. По данным исследования TNT [11], длительная терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут. связана с небольшим выигрышем в снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 16% дополнительно, но до 4% увеличивается количество побочных эффектов со стороны печени. По данным мета-анализа по высоким дозам статинов (за исключением розувастатина), лечение и симва- и аторвастатином в высоких дозах дает небольшой выигрыш в снижении ССО, но повышает риск развития побочных эффектов [40]. В этой связи монотерапия высокими дозами симва- и аторвастатина может быть рекомендована для лечения больных с гетерозиготной формой семейной ГЛП в условиях специализированной липидной клиники.

#### Другие факторы, связанные с низкой процентом достижения целевых значений липидов

Ряд причин плохой приверженности терапии связан с самими гиполипидемическими препаратами. Побочные эффекты – одна из частых причин отмены препаратов и/или плохой приверженности терапии статинами [32]. В исследовании CREOLE у пациентов, у которых была зарегистрирована плохая приверженность терапии флувастатином, чаще встречались побочные реакции [36]. Другая причина плохой приверженности – нежелательные

лекарственные взаимодействия [37]. Одной из важных причин, ограничивающих эффективный медикаментозный контроль ДЛП и других ФР ИБС, является слишком сложные официальные руководства по лечению ДЛП [34,38]. В течение последних лет было разработано много различных объемных рекомендаций по лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для участковых врачей Великобритании (general practitioners) создано 855 различных руководств; вместе взятые, они представляют собой том высотой 68 см и весом 28 кг [34]. Рекомендации для практических врачей должны быть максимально краткими, простыми и доступными, по типу справочников, желательно карманного формата. Это важно для того, чтобы врач мог быстро найти в нем необходимую информацию для каждого конкретного пациента в условиях нехватки времени и сильной занятости. Еще один барьер, ограничивающий доступность официальных рекомендаций, – это большой объем специальной литературы, на чтение которой у врача порой просто нет времени.

Препарат для длительного применения должен быть эффективен в отношении снижения липидов, хорошо переноситься и иметь доказанную многолетнюю безопасность. Для того чтобы пациенты принимали его долго, необходимо создание стойкой мотивации, периодическое напоминание о необхо-

димости такого лечения, клинический и лабораторный мониторинг пациента не реже одного раза в 3 мес. Из гиполипидемических препаратов наилучшим профилем переносимости, безопасности и доказанной эффективностью обладают ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). По данным клинических исследований флувастатин 20-40 мг/сут. снижает уровень ХС ЛНП на 17-13%, ловастатин 20-80 мг/сут. – на 29-48%, правастатин 10-40 мг/сут. – на 20-30%, аторвастатин 10-80 мг/сут. – на 37-51% и розувастатин 10-40 мг – на 46-55%. Частота ССО атеросклероза прямо пропорциональна степени снижения ХС ЛНП. Следовательно, с точки зрения улучшения приверженности терапии выгодней назначать более сильные статины (аторвастатин и розувастатин). Определенные преимущества в улучшении переносимости при одновременном усилении эффективности в снижении ХС ЛНП имеют ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб).

### Основы метаболизма холестерина у человека

ХС – необходимый компонент клеточных мембран и вещество, ответственное за множество важных физиологических функций у человека. Баланс между абсорбцией диетического и билиарного ХС в кишечнике, эндогенным синтезом и элиминацией определяет уровень циркулирующего ХС в плазме крови. Средний уровень ОХС составляет ~ 4,9 ммоль/л, у здоровых людей он колеблется в довольно узких пределах. Колебания содержания ХС плазмы крови зависят от времени года, веса тела, диеты, курения, возраста. Биосинтез ХС у млекопитающих, включая человека, – сложный процесс, состоящий из > 30 ферментативных реакций. Большая роль в биосинтезе ХС принадлежит ГМГ-КоА-редуктазе – ферменту, лимитирующему количество синтезируемого ХС. Статины ингибируют активность этого фермента, снижая количество внутриклеточного ХС и уровень ХС ЛНП в плазме крови на 20-70% в зависимости от дозы. Следует учитывать, что ГМГ-КоА-редуктаза присутствует у человека не только в печени, но и в других органах, включая надпочечники, репродуктивные органы, тонкий кишечник и другие периферические ткани [43]. ХС поступает в просвет тонкого кишечника из пищи и двух больших эндогенных источников – желчи и эпителия тонкого кишечника. Только небольшая часть экзогенного ХС может быть эстерифицирована, в то время как почти весь эндогенный ХС подвергается эстерификации [41]. Примерно третья часть ХС плазмы крови имеет “диетическое” происхождение, поэтому важно подчеркнуть, что принцип блокирования абсорбции ХС – это не только и не столько попытка предотвратить поступление пищевого ХС внутрь организма, сколько препятствие реабсорбции ХС желчных кислот

и вновь синтезированного ХС из кишечного эпителия. Млекопитающие, к которым относится человек, вполне могут обойтись без экзогенного ХС пищи [41]. Соответственно, даже строгие ограничения в диете способны лишь весьма умеренно влиять на уровень ХС ЛНП плазмы крови. Для наибольшего снижения уровня ХС ЛНП плазмы необходимо ингибирование абсорбции ХС, “поступающего” из всех источников – пищи, желчных кислот и ХС, синтезируемого в просвете тонкого кишечника. Существуют две основные фазы абсорбции ХС [41]. Первая включает переваривание, гидролиз и образование мицеллярных частиц из пищевых жиров в просвете кишечника. В процессе мицеллирования жиров происходит перенос ХС из просвета кишечника на поверхность энтероцита. Во второй фазе абсорбции ХС проникает через мукозную клеточную мембрану посредством простой диффузии. В мукозных клетках энтероцитов ХС подвергается повторной эстерификации и включается в апо В-содержащие насцентные липопротеиды, которые, в свою очередь, секретируются в лимфу. Большую роль в регуляции абсорбции ХС играет физико-химическая среда в просвете кишечника – количество и состав желчи и фосфолипидов. Растительные стеролы, такие как цитостанол, ингибируют абсорбцию ХС благодаря своему влиянию на мицеллообразование ХС. В процессе абсорбции ХС в кишечнике участвуют множество ферментов и белков, включая холестеролэстеразу, ацилхолестеролацилтрансферазу (АСАТ), панкреатическую фосфолипазу А<sub>2</sub>, микросомальный переносящий белок и др. В практической деятельности важно учитывать и тот факт, что степень абсорбции ХС очень сильно варьирует у разных больных, поэтому одни пациенты хорошо отвечают на диетотерапию, другие – нет. Более того, “хорошие абсорберы” плохо отвечают на терапию статинами, в то время как “плохие абсорберы” – хорошо [42]. Повышение концентрации внутриклеточного ХС стимулирует фосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы, приводя к снижению ее активности и скорости ее деградации. Этот механизм имеет большое практическое значение, если, находясь на терапии статинами, не соблюдать диету, то эффективность этих препаратов будет существенно ниже.

### Механизм двойного ингибирования ХС – новое направление в фармакотерапии ДЛП

#### Механизм действия статинов

Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат, промежу-

точную субстанцию в синтезе молекулы ХС [46]. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС и происходит компенсаторное повышение активности ЛНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС ЛНП [46]. Как указывалось выше, у человека ~ 10% ХС синтезируется в печени, 90% – в периферических тканях. Статины активируют действие белка SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), регулирующего эффект стеролов, что запускает механизм экспрессии ЛНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов. В итоге, статины снижают концентрацию ХС ЛНП в плазме крови. Но по механизму обратной связи, если в клетках снижается концентрация ХС, компенсаторно может возрасти абсорбция ХС из внешнего пула (ХС пищи и ХС ЖК). В этой связи, суммарный липид-снижающий эффект любого статина и эзетимиба (до 50% снижения уровня ХС ЛНП) представляет собой яркий пример синергичного действия двух препаратов.

#### Механизм действия эзетимиба

В 1997г появилась первая публикация о принципиально новом ингибиторе абсорбции ХС – эзетимибе [44,45]. Механизм действия эзетимиба до конца неизвестен. Эзетимиб – новый ингибитор абсорбции ХС – подавляет всасывание в кишечнике ХС и аналогичных ему фитостеролов, что приводит к компенсаторному увеличению активности ГМГ-КоА-редуктазы, снижению уровня ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ) и повышению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Известно, что этот новый препарат действует местно, в мицеллярном аппарате тонкого кишечника. Эзетимиб быстро абсорбируется, затем подвергается интенсивной конъюгации с образованием фенольного глюкоронида. Препарат экскретируется преимущественно со стулом. Эзетимиб вместе со своим основным метаболитом циркулирует в печени. Период полужизни препарата – 22 ч, что позволяет назначать его один раз в сут., утром или вечером. По данным фармакокинетических исследований [45], не отмечено существенных различий в действии эзетимиба у пожилых людей, у лиц мужского и женского пола или в зависимости от приема пищи. Что особенно важно для практического применения, эзетимиб не метаболизируется через цитохром 3А4 Р-450 как большинство статинов и многие другие сердечно-сосудистые препараты. Обычно эзетимиб назначают в дозе 10 мг/сут., однако в доклинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости доз до 50 мг/сут. Эзетимиб, в отличие от СЖК, не влияет на метаболизм ЖК и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Один из неблагоприятных побочных эффектов СЖК – повышение уровня ТГ. Эзетимиб скорее снижает, чем повы-

шает уровень ТГ и, в отличие от ионообменных смол, не влияет на всасывание лекарственных препаратов. По данным литературы, эзетимиб не оказывает влияние на метаболизм свободных жирных кислот, которые в значительной степени определяют количество ТГ-богатых ЛП в плазме крови. Основное отличие эзетимиба от орлистата, препарата для снижения веса, – отсутствие воздействия на эстеразу, желудочную и панкреатическую липазы. Эзетимиб не действует на конформацию мицеллярных частиц, что отличает его по механизму действия от растительных стеролов и маргарина Бенекولا. Доклинические исследования эзетимиба показали, что он практически не оказывает влияния ни на активность АСАТ, СЕТР (белок, переносящий эфиры ХС), МТР (Microsomal Transfer Protein) (микросомальный переносящий белок), ни на рецепторы, участвующие в метаболизме ЛВП: АВС-1 (ATP binding cassette transporter), SREBP.

#### Механизм действия фиксированной комбинации препарата эзетимиб 10 мг/симвастатин 10-20 мг

Может показаться, что действие двух препаратов эзетимиб и симвастатин по снижению ХС может просто накладываться (или суммироваться), но это не так. Ранее указывалось, что эти два липид-снижающих лекарства действуют синергично (рисунок 1). С учетом того, что монотерапия эзетимибом направлено влияет на синтез (+80%) и абсорбцию (-50%), суммарный эффект в снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови небольшой и составляет 15-20%. Монотерапия статинами (см. выше) в начальных и средних дозах приводит к дополнительной экспрессии ЛНП-рецепторов гепатоцитов и воздействует преимущественно на снижение синтеза ХС в гепатоцитах. Суммарное снижение ХС ЛНП при монотерапии статинами составляет 25-45%. Наконец, если два механизма работают вместе, векторы в снижении ХС ЛНП направлены в одну сторону (снижение), и суммарный эффект может быть такой же, как при монотерапии статинами в высоких дозах – 45-65% снижения уровня ХС ЛНП от исходных значений (рисунок 1).

#### Клинические исследования ЭЗЕТРОЛА® и ИНЕДЖИ® (2004-2009)

Ранее авторами в обзорных и оригинальных статьях уже сообщалось о хорошей гиполипидемической эффективности и переносимости Эзетрола® в монотерапии и в комбинации со статинами [47,48].

#### Эффективность и переносимость эзетимиба, добавленного к терапии статинами

В одной из ранних работ по изучению сообщается об эффективности эзетимиба в комбинации с симвастатином у больных с первичной ГХС [49]. На фоне гиполипидемической диеты 668 пациентов с уровнем ХС ЛНП 3,8-6,5 ммоль/л были рандомизированы в одну из 10 групп активной терапии на 12

недель: эзетимиб 10 мг/сут.; симвастатин 10, 20, 40, 80 мг/сут.; эзетимиб 10 мг + 10, 20, 40 или 80 мг/сут. симвастатина и плацебо. Первичной конечной точкой исследования был процент снижения ХС ЛНП в группах монотерапии (эзетимиб или симвастатин в разных дозах) или в группах комбинированной терапии (эзетимиб + разные дозы симвастатина). В целом в группе эзетимиб + симвастатин 10-80 мг/сут. было выявлено преимущество в снижении ХС ЛНП на 13,8%, ТГ – на 7,5% и повышении ХС ЛВП на 2,4% в сравнении с группой монотерапии симвастатином. Снижение уровня ХС ЛНП в группе эзетимиб + симвастатин варьировало в диапазоне от 44% до 57%; ТГ – от 20% до 28%; повышение уровня ХС ЛВП варьировало в диапазоне от 8% до 11%. При сочетании эзетимиба 10 мг/сут. с симвастатином 10 мг/сут. было получено такое же снижение ХС ЛНП, как и при монотерапии симвастатином 80 мг/сут. – 44%. Комбинация эзетимиб+симвастатин позволила существенно повысить достижимость целевых уровней ХС ЛНП (согласно рекомендациям NCEP ATR III) – с 15% до 91%. В группе монотерапии симвастатином 10-80 мг/сут. к концу исследования только 76% больных достигли целевых уровней ЛНП. При монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. количество больных, достигших целевых значений ХС ЛНП, увеличилось с 17% до 39%. Переносимость комбинации симвастатин+эзетимиб была хорошей. В течение периода активной терапии (12 недель) 42 из 668 пациентов (6,2%) выбыли из исследования из-за побочных эффектов. Количество побочных эффектов, связанных с приемом того или иного препарата или их комбинации, было сопоставимо с больными на фоне приема плацебо (n=17; 24%), монотерапии эзетимибом (n=11; 18%), в группе симвастатина, все дозы (n=50; 19%), и у больных на фоне комбинированной терапии (n=54; 20%) [49]. Одно из исследований было посвящено изучению эффективности и безопасности эзетимиба, добавленного к текущей монотерапии статинами [50]. 769 больных > 18 лет с первичной ГХС, которые не достигли целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л, были рандомизированы на прием плацебо (n=390) или эзетимиба (n=379). Через 6 недель терапии в группе эзетимиб+статины было получено снижение уровня ХС ЛНП на 25,1%, в то время как у больных на фоне приема плацебо+статин дополнительное снижение ХС ЛНП составило всего 3,7%. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14% и +2,5% (группа статин+эзетимиб) и +2,9% и +1% (статины+плацебо), соответственно. Таким образом, комбинация эзетимиба со статином дает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18-25% и существенно увеличивает количество больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП. Из дополнительных результатов исследования, заслуживающих внимания, следует отметить достоверное сни-

жение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 9,7% на фоне комбинированной терапии эзетимибом и статинами. Этот факт особенно важен в контексте результатов исследования YUPITER по первичной профилактике.

#### **Эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиб/симвастатин**

В одном из первых сравнительных исследований (VYVA) Инеджи® (в США этот препарат продается под торговым названием Виторин (Vytorin)), с аторвастатином было показано, что эзетимиб/симвастатин по всему спектру применяемых доз имеет преимущества в снижении ХС ЛНП перед аторвастатином [51]. В этом многоцентровом, двойном слепом исследовании участвовали 1902 пациента с первичной ГХС, которые были рандомизированы на прием Инеджи® 10/10-10/40 мг/сут. или аторвастатина 10-80 мг/сут. в миллиграмм-эквивалентных дозах. В суточных дозах эзетимиба/симвастатина (Инеджи®) 10/10-10/80 мг/сут. снижение уровня ХС ЛНП составило 47-59%, при лечении аторвастатином 10-80 мг/сут. – 36-53%, различия были достоверные. Эта “агрессивная” терапия переносилась хорошо, количество побочных реакций было невелико, различия по переносимости в группах Инеджи® и аторвастатина отсутствовали.

В сравнительном исследовании Инеджи® с розувастатином (Крестор, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) участвовали 2959 больных с ГХС, которые принимали эти препараты в течение 6 недель. По всему диапазону исследуемых доз, в группе пациентов, принимавших Инеджи® (10/20-10/40 мг/сут.) было получено большее снижение уровня ХС ЛНП (52-61%) в сравнении с эффектом монотерапии розувастатином 10-40 мг/сут. (46-57%) (p<0,001) [52]. Как и в исследовании с аторвастатином, переносимость и безопасность лечения в обеих группах была схожей. В мета-анализе тех же авторов, включившем 14 клинических исследований, проанализирована гипополипидемическая эффективность эзетимиба/симвастатина 10/10-10/40 мг/сут. (n=2896) по сравнению с лечением розувастатином 10-40 мг/сут. (n=2223) [53]. Основные результаты этого мета-анализа представлены в таблице 2.

Большое значение для повседневной клинической практики имеет недавно опубликованное исследование IN-CROSS [54]. Это было рандомизированное, двойное слепое, сравнительное исследование у 618 пациентов с ГХС и высоким риском атеросклероза, уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,59$  ммоль/л, которые “вошли” в исследование на текущей терапии различными статинами, но не достигли целевых значений липидов. После 6-недельного стабилизационного периода, в течение которого пациенты продолжали принимать те же препараты, они были рандомизированы на две группы: I – эзетимиб/симвастатин 10/20 мг/сут. (n=314) и II – розуваста-

тин 10 мг/сут. (n=304) на следующие 6 недель. Согласно основным результатам IN-CROSS, лечение в группе эзетимиба/симвастатина было связано с лучшим контролем всех липидных параметров, чем в группе пациентов на фоне лечения розувастатином. В частности, при переходе с предшествующей терапии статинами на фиксированную комбинацию эзетимиб 10 мг/симвастатин 20 мг в сут., последняя была более эффективна в снижении ХС ЛНП, чем перевод на начальную дозу розувастатина 10 мг/сут.: -27,7% и -16,9%, соответственно. Оба режима гиполипидемической терапии были одинаково эффективны в повышении уровня ХС ЛВП: +2,1% и +2,3%, соответственно. В группе эзетимиб 10 мг/симвастатин 20 мг в сут. больше пациентов достигли целевых уровней ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л, чем после перехода на лечение розувастатином: 38% и 19%, соответственно.

В научной литературе последних лет широко представлены данные об опыте применения фиксированной комбинации (в одной таблетке) эзетимиба/симвастатина у больных с МС – VYMET Study [56]), об опыте использования Инеджи® в комбинации с фенофибратом [57], о влиянии такого лечения на концентрацию апо В, апо А-1 и СРБ [55].

### **Многоцентровые клинические исследования с Инеджи® по влиянию на сосудистую стенку, а также на общую и сердечно-сосудистую смертность**

К началу 2009г были завершены 4 больших многоцентровых исследования с Инеджи®, в которых использовались так называемые валидированные конечные точки (КТ): ENHANCE, SEAS, SANDS, SHARP [59-61], таблица 3.

Исследования с “твердыми” КТ – это клинические исследования с самой высокой степенью доказательности, в которых проверяется гипотеза: насколько тот или иной препарат по сравнению с плацебо или стандартной, общепринятой терапией влияет на смертность или прогноз. Например, в исследовании 4S с симвастатином, впервые было показано, что лечение этим статином в течение 5 лет не только снижает уровень ХС, но и высоко достоверно сокращает сердечно-сосудистую (-42%) и общую (-30%) смертность. В иерархии клинических исследований “твердые” КТ по сравнению с “суррогатными”: влияние на уровень ХС, артериальное давление, просвет коронарных артерий (КА) занимают самую высокую ступень. Инструментальные КТ: толщина комплекса интима-медия (КИМ), просвет КА и т. д., занимают промежуточное положение между лабораторными КТ – уровень ХС, высокочувствительного С-РБ (вч-СРБ) и “твердыми” КТ.

В исследовании SEAS основной гипотезой для работы стало изучение влияния комбинированной терапии симвастатином 40 мг/эзетимибом 10

мг в сут. по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия позволила добиться мощного снижения уровня ХС ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль), вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было. Лечение переносилось хорошо, в группе активной терапии было несколько больше случаев рака 9,9% vs 7,0% на плацебо. Отдел в Оксфорде CTSU (Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit) по клиническим и эпидемиологическим исследованиям провел независимый анализ на количество случаев рака в двух исследованиях с фиксированной комбинацией: SEAS и IMPROVE-IT. Оказалось, что количество случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось: 313 – активное лечение и 326 случаев – контроль. Не было выявлено повышения случаев какого-нибудь специфического рака или его локализации.

Весной 2007г были опубликованы результаты первого исследования по комбинированной терапии ENHANCE [59]. В исследование были включены 720 больных с семейной ГХС (СГХС), которые после рандомизации получали лечение симвастатином 80 мг/эзетимибом 10 мг в сут. или монотерапию симвастатином 80 мг/сут. с плацебо в течение 24 мес. Основная цель исследования – изучение эффективности того или иного режима лечения на динамику толщины КИМ по данным внутрисосудистого ультразвукового обследования. К концу исследования, достоверной разницы по толщине КИМ между группами получено не было. По результатам дискуссий на международных конгрессах и в научной литературе было высказано предположение, что ХС-снижающий эффект обоих режимов лечения был одинаков; пациенты до лечения уже получали агрессивную гиполипидемическую терапию, и исходные значения толщины КИМ в двух группах были достаточно низкими (0,70 мм). Эти обстоятельства могли повлиять на результаты лечения. Монотерапия симвастатином и комбинированная терапия переносились хорошо. С учетом того, что исследование ENHANCE было спланировано и выполнено на небольшом количестве пациентов с СГХС (особая популяция) и было ориентировано на “суррогатную” (промежуточную) КТ – толщину КИМ, большинство международных и российских экспертов считают, что для окончательных выводов по комбинированной терапии надо подождать результатов крупного исследования IMPROVE-IT, где будут решаться вопросы о влиянии комбинированной терапии с эзетимибом/симвастатином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

## Заключение

Результаты рандомизированных исследований со статинами свидетельствуют, что снижение уровня ХС ЛНП прямо пропорционально уменьшению сердечно-сосудистых событий. Монотерапия статинами сегодня – стандарт для лечения большинства больных с ГЛП и атеросклерозом, однако она далеко не всегда позволяет добиться целевых значений ХС ЛНП. По данным наблюдательных программ, в большинстве стран мира назначение препаратов этого класса больным с высоким риском и документированной ИБС достигает 80-90%. Вместе с тем, концепция агрессивного снижения липидов для пациентов с ИБС и лиц высокого и очень высокого риска предполагает достижение и поддержание целевых значений ХС ЛНП < 2 ммоль/л. По данным исследований EUROASPIRE III и LIPID-III лишь 25-30% больных достигают новых целевых уровней ХС ЛНП. Комбинированная терапия статинами со старыми, классическими препаратами (ионно-обменные смолы, фибраты, никотиновая кислота) не получила широкого распространения по соображениям плохой переносимости и безопасности.

Концепция двойного ингибирования ХС (эзетимиб+симвастатин) позволяет воздействовать на два источника ХС у человека и снижать уровень “плохого” ХС на 40-50% от исходных значений. В настоящее время все большее распространение получает комбинированный препарат Инеджи®, содержащий в одной таблетке симвастатин и эзетимиб, который более эффективно снижает

уровень ХС ЛНП и повышает концентрацию ХС ЛВП, чем монотерапия статинами. Фиксированная комбинация Инеджи® (эзетимиб+симвастатин) в одной таблетке достаточно хорошо изучена в сравнительных исследованиях со статинами, где продемонстрировано преимущество нового подхода в достижении целевых уровней ХС ЛНП по сравнению с монотерапией синтетическими статинами, включая высокие дозы. В январе 2008г вышел пресс-релиз FDA, в котором была представлена объективная научная информация по безопасности и хорошей переносимости Эзетрола® и Инеджи®, включая безопасность длительной терапии с точки зрения онкологии. С 2004г в РФ накоплен достаточный опыт применения Эзетрола® в комбинации с различными статинами: Исследование двух столиц, исследование ЭСКАДРА, международный проект комбинации эзетрола с флувастатином у пациентов с миопатиями в анамнезе, показали хорошую гиполипидемическую эффективность и хорошую переносимость такого лечения. Этот опыт, наряду с международными данными по завершённым клиническим исследованиям Эзетрола® и Инеджи® нашел свое отражение в новых Российских рекомендациях по диагностике и коррекции ДЛП секции атеросклероза ВНОК, выход которых запланирован на осень 2009г.

Текущее клиническое исследование IMPROVE-IT с “твердыми” КТ должно окончательно определить роль и оценить важность концепции двойного ингибирования ХС в лечении больных с ДЛП и атеросклерозом.

## Перечень исследований, приведенных в статье

**4S** – Scandinavian Simvastatin Survival Study

**AFCAPS** – Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study

**ASCOT-LLA** – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm

**CARDS** – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

**CARE** – Cholesterol and Recurrent Events

**CTSU** – Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit

**ENHANCE** – Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression

**EUROASPIRE II** – European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II

**HPS** – Heart Protection Study

**IDEAL** – Incremental Decrease in End Point Through Aggressive Lipid Lowering

**IMPROVE-IT** – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

**JUPITER** – Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

**L-TAP-I** – The Lipid Treatment Assessment Project

**NCEP ATP I-III** – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I-III

**NHANES** – National Health and Examination Survey

**PROVE IT-TIMI 22** – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22

**REALITY** – Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy

**REVERSAL** – Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering

**SANDS** – Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study

**SEAS** – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis

**SHARP** – Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention

**TNT** – Treating to New Targets Study

**VYMET** – Lipid-Altering Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia and the Metabolic Syndrome

**VYVA** – Vytorin Versus Atorvastatin

**WOSCOPS** – West of Scotland Coronary Prevention

**ЭСКАДРА** – Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления

## Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. (for The AFCAPS/ TexCAPS Research Group). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
4. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT –LLA): a multicentre controlled lipid -lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005; 48(12): 2482-5.
6. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
8. Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
9. Heart Protection Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
12. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
13. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programm. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
14. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in a daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 14: 373(9667): 929-40.
15. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardiovascular drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2): 121-37.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Baird CN, et al. Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
18. Smith S, Allen J, Blair S, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with coronary and other atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
19. [www.escario.org](http://www.escario.org)
20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(Приложение 3): 3-26.
21. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E, et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolaemia: the REALITY-PHARMO study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7): 1025-33.
22. Ganse EV, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1389-99.
23. Cesari M, Maiolino G, Colonna S, et al. Under treatment with lipid-lowering drugs of high-risk coronary heart disease patients of the GENICA study. *J Cardiovasc Pharmacology* 2003; 42(4): 484-90.
24. Harats D, Leibovitz E, Maislos M, et al. Cardiovascular risk assessment and treatment to target low density lipoprotein levels in hospitalized ischemic heart disease patients: results of the HOLEM study. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(8): 355-9.
25. Rondina MT, Zebrack JS. Achieving National Cholesterol Education Program goals in coronary artery disease. *Prev Cardiol* 2005; 8(1): 18-22.
26. Van Ganse E, Souchet T, Laforest L, et al. Ineffectiveness of lipid-lowering therapy in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(4): 456-63.
27. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам. *Сердце* 2006; 5(6): 324-8.
28. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs— do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1125-31.
29. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7.
30. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, et al. High persistence of statin use in Danish population: compliance study 1993–1998. *Br J Clin Pharmacology* 2002; 53: 375-8.
31. Riesen WF, Darioli R, Noll G. Lipid-lowering therapy: strategies for improving Compliance. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 165-73.
32. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of the use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458-62.
33. Erhardt L. Are we treating to targets? *Atherosclerosis* 2000; Suppl. 1: 9-14.
34. Hibble A, Kanka S, Pencheon D, et al. Guidelines in general practice: the New Tower of babel? *Br Med J* 1998; 317(7162): 862-3.
35. Thompson GR, O'Neal F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002; 23(3): 200-6.

36. Bruckert E, Simonetta C, Giral P. Compliance with fluvastatin treatment characterization of the noncompliant population within of population of 3845 patients with hyperlipidaemia. CREOLE Study Team. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 589-94.
37. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.
38. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients Prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996; 164: 208-11.
39. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106-7.
40. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29(2): 253-60.
41. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl. S): S29-35.
42. Thompson GR, O'Neal F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002; 23(3): 200-6.
43. Dietschy JM. Theoretical considerations of what regulates low-density-lipoprotein and high-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(Suppl): 1581S-9.
44. Van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol-absorption inhibitor, SCH 58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157-63.
45. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23(9): 1209-30.
46. Stone N, Blum C, Winslow E. Management of Lipids in Clinical Practice. Professional Communications Inc 1997; 178.
47. Сусеков А.В. Эзетимиб, ингибитор абсорбции холестерина: новые возможности в лечении дислипидемий и атеросклероза. *Тер архив* 2005; 77(8): 24-9.
48. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу "Исследование двух столиц". *Фарматека* 2006; 8: 65-70.
49. Davidson MN, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. *JACC* 2002; 40: 2125-34.
50. Gagner C, Bays H, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 90(10): 1084-91.
51. Ballantyne C, Abate N, Yuan Z, et al. Dose comparison study of combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolaemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149: 464-73.
52. Catapano A, Davidson M, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1-13.
53. Catapano A, Brady W, King T, et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1123-30.
54. Farnier M, Averna M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy- The IN-CROSS study. *Intern J Clin* 2009; 63(4): 547-59.
55. Davidson MH, Abate N, Ballantyne C, et al. Ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin or rosuvastatin in lowering to specified levels both LDL-C and each of five other emerging risk factors for coronary heart disease: non-HDL-cholesterol, TC/HDL-C, apolipoprotein B, apo B/apo A-I, or C-reactive protein. *J Clin Lipid* 2008; 2: 436-46.
56. Robinson J, Ballantyne C M, Grundy S, et al. Lipid-altering efficacy and Safety of ezetimibe/Simvastatin versus Atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the Metabolic Syndrome (from the VYMET Study). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1694-702.
57. Winkler K, Schewe T, Putz G, et al. Fluvastatin/fenofibrate vs. Simvastatin/ezetimibe in patients with metabolic syndrome: different effects on LDL-profiles. *Eur J Clin Investigation* 2009; 39(6): 463-70.
58. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera, et al. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Am Heart J* 2007; 153(2): 335-e1-8.
59. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in Familial Hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
60. Rossebo A, Pedersen T, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-14.
61. Fleg JL, Mete M, Howard B, et al. Effect of Statins alone versus statin plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *JACC* 2008; 521-8.
62. Crouse JR, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol* 1999; 83(10): 1476-7, A7.

Поступила 22/07-2009