

Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами

И.В. Сергиенко

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

Ineffective statin monotherapy: alternative therapeutic strategy

I.V. Sergienko

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлены механизмы воздействия на всасывание холестерина. Рассмотрены ограничения при проведении монотерапии статинами и преимущества использования комбинации статин + эзетимиб.

Ключевые слова: эзетимиб, всасывание холестерина, белок, переносящий эфиры холестерина, холестерол эстераза, ацил коэнзим А холестерол ацилтрансфераза, белок Неймана-Пика, тип II.

The paper describes the main mechanisms affecting cholesterol absorption. The limitations of statin monotherapy and the benefits of combined therapy with a statin and ezetimibe are discussed.

Key words: Ezetimibe, cholesterol absorption, cholesteryl ester transfer protein, cholesterol esterase, acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, Niemann-Pick C1-like 1 protein.

Несмотря на усилия кардиологов ситуация с лечением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России оставляет желать лучшего. Проблемой является не только недостаточная коррекция факторов риска (ФР), недооценка возможности развития осложнений, но и то, что врачи зачастую не используют имеющиеся в их арсенале средства. Ситуация с применением статинов в России благодаря усилиям ведущих кардиологов и таких организаций, как Всероссийское Научное Общество Кардиологов (ВНОК) и Национальное Общество по изучению Атеросклероза постепенно оптимизируется, но и по сей день далека от совершенства. Однако в ряде случаев монотерапия статинами не позволяет достигнуть целевых уровней показателей липидного спектра. У врачей вызывают вопросы противопоказания к назначению статинов (например, при > 3-х кратном повышении уровня печеночных трансаминаз). Как правило, в таких случаях пациенты вообще не получают гиполипидемическую терапию.

В большом количестве работ, опубликованных за последнее время, уделяется внимание дополнительным возможностям снижения сердечно-сосудистого риска (ССР). В экспериментальных исследованиях было показано, что имеются и иные пути воздействия на липидный спектр, помимо блокирования 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМКА) [1].

Другим перспективным путем, помимо снижения синтеза эндогенного холестерина (ХС), явилось умень-

шение его всасывания. Сначала это нашло отражение в рекомендациях по диете. Алиментарное снижение потребления продуктов, богатых ХС, действительно позволяет снизить уровень ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Однако вклад диеты в нормализацию уровня липидов незначителен и не позволяет обойтись без медикаментозной терапии.

В последнее время делается акцент на усиление обратного транспорта ХС, поскольку это позволяет снизить уровень ХС ЛНП. Обратный транспорт ХС регулируется липопротеинами высокой плотности (ЛВП). При этом ХС из тканей транспортируется в печень, где выводится в желчь; усиление обратного транспорта наряду с блокированием синтеза и реадсорбции ХС открывает новые перспективы в снижении риска ССЗ. Необходимость повысить уровень ЛВП привела к разработке лекарственного препарата Торсетрапид, который является ингибитором белка, переносящего эфиры ХС — СЕТР. Этот препарат действительно значимо повышал уровень ЛВП, хотя имел побочные эффекты (ПЭ) [2]. Не до конца изученным остается вопрос, усиливают ли ингибиторы СЕТР обратный транспорт ХС [3,4].

Наиболее значимыми оказались соединения, блокирующие всасывание ХС. Переломным моментом считают 1997г, когда фирма Schering-Plough опубликовала данные о препарате, названном эзетимиб. Данный препарат появился в результате продолжения исследований по ингибированию ацил коэнзим А холестерол ацилтрансферазы

©Сергиенко И.В., 2011
e-mail: igorcardio@mail.ru
Тел.: 495)414-72-86,
8-903-149-22-53

[Сергиенко И.В. — с.н.с. отдела проблем атеросклероза].

[5]. Эзетимиб позволял блокировать всасывание 90 % ХС, поэтому по настоящее время он остается единственным препаратом подобного типа действия [5]. Позднее был выявлен белок, “ответственный” за первичное всасывание ХС — NPC1L1 (Niemann-Pick 1 type 1 — белок Неймана-Пика, тип 1), ингибитором которого является эзетимиб [6,7]. Разработка этого препарата позволила совершить прорыв, как в блокировании всасывания ХС, так и в изучении метаболизма липидов. Появилась новая возможность в лечении гиперхолестеринемии (ГХС) и, соответственно, в снижении риска развития ССЗ и их осложнений.

Эзетимиб (Эзетрол®, Zetia®, МЕРК, США) стал широко использоваться за рубежом у больных, у которых не удавалось достичь целевых уровней липидов на фоне монотерапии статинами или назначение статинов которым было невозможно из-за ПЭ [8].

Эзетимиб накапливается в кишечнике и метаболизируется в форму, имеющую крайне высокую аффинность к ворсинкам печени, кроме того, он слабо выводится из кишечного-печеночного циркуляторного русла, что позволяет поддерживать его высокую концентрацию при первом приеме. Таким образом, эзетимиб действует в кишечнике, не адсорбируется, высоко эффективен, несмотря на низкую концентрацию в крови. Следовательно, риск ПЭ минимален.

Возможные трудности при монотерапии статинами

Статины были исследованы в огромном количестве клинических и экспериментальных работ. При этом отмечено, что ответ на терапию индивидуально варьирует у пациентов. Объяснением являются внешние и внутренние (генетически обусловленные) факторы. Внешние факторы — недостаточная комплаентность, диета, сопутствующая терапия. Действительно, пациенты могут забывать принимать статины или считать, что можно делать перерывы. На фоне приема статинов больной может нарушать диету, употреблять грейпфрутовый сок. Одновременное назначение таких препаратов как циклоспорин, эритромицин, кетоконазол, фелодипин, нифедипин, верапамил, варфарин изменяет реакцию на терапию статинами. Все эти факторы поддаются корректировке, в отличие от внутренних факторов, среди которых следует отметить скорость биосинтеза и всасывания ХС, мутации гена рецепторов ЛНП, мутации гена апопротеинов (апо)-В-100, полиморфизм ферментов СУР и транспортных белков, полиморфизм апоЕ. На рисунке 1 показан индивидуальный ответ в виде снижения ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут. [9]. В среднем уровень ХС ЛНП снижается, однако у ряда больных ответ крайне незначителен.

Это подтверждено анализом исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [10]. Средний уровень ХС ЛНП в группе (гр.) больных, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут., снизился на 55 %, а в гр. больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут., на 53 %, у ряда больных снижение ХС ЛНП было недостаточным или даже отсутствовало.

Факторы, влияющие на всасывание и синтез ХС можно разделить на генетические, патофизиологические и терапевтическими. Среди последних, особое место занимает терапия статинами и эзетимибом. Количественно оценить синтез и всасывание ХС позволяют маркеры синтеза — латостерин и маркеры всасывания — кампасте-

рин. Возникает закономерный вопрос — можно ли использовать эти маркеры и их отношение (латостерин/кампостерин) для прогнозирования реакции на терапию статинами. Это было бы крайне полезно для предварительной оценки индивидуального ответа. К сожалению, анализ исследований STELLAR и ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances atherosclerosis regression) показал, что исходные уровни маркеров всасывания и синтеза ХС не позволяют прогнозировать снижение ХС ЛНП в ответ на лечение аторвастатином или розувастатином у пациентов с ГХС [10] и на терапию симvastатином или комбинацией эзетимиб + симvastатин у пациентов с семейной ГХС (СГХС).

Ингибирование синтеза ХС позволяет снизить его уровень на 20-60 %. Логично предположить, что по принципу отрицательной обратной связи в ответ на это может усиливаться всасывание. Это было доказано при измерении маркеров всасывания на фоне терапии аторвастатином [10,11], правастатином [12], розувастатином [13] и симvastатином [14]. На рисунке 2 продемонстрировано, что терапия аторвастатином в разных дозах снижая синтез ХС, повышает уровень маркеров всасывания [11].

Аналогичные данные получены при изучении влияния разных доз розувастатина на маркеры синтеза и всасывания ХС [13].

Эзетимиб блокирует всасывание ХС и других стеролов в щеточной кайме кишечника. В энтероцитах снижается количество ХС, идущего для построения хиломикрон. Схематично влияние эзетимиба на захват ХС показано на рисунке 3. Эзетимиб блокирует переносчик ХС белок NPC1L1, нарушая таким образом транспорт ХС через мембрану энтероцита.

В 2002г были опубликованы данные о влиянии эзетимиба на скорость всасывания ХС. Исследование было плацебо-контролируемым. Показано, что скорость всасывания фракционированного ХС варьирует от 24,9 % до 74,7 % при терапии плацебо и от 2,3 % до 48,7 % при терапии эзетимибом. Через 2 нед. лечения среднее всасывание фракционированного ХС составило 22,7 % в гр. эзетимибы и 49,8 % в гр. плацебо, т. е. при применении эзетимиба всасывание ХС снижалось на 54 % (p<0,001) (рисунок 4). При этом значительно возросло выведение нейтральных стероидов, несколько усилилось выведение кислых стероидов и, как следствие, возрос синтез ХС [15].

Потребление ХС было одинаковым в оба периода терапии. В гр. плацебо среднее выведение нейтральных стеролов равно ~ 1 г/сут., в результате чего среднее количество синтезируемого ХС составило 931 мг/сут. На фоне эзетимиба увеличение выведения нейтральных стеролов с калом на 72 % привело к увеличению синтеза ХС на 89 %. Также наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение выведения кислых стеролов.

Важный вопрос, связанный с применением эзетимиба в клинике — имеет ли смысл назначать этот препарат строгим вегетарианцам? Действительно, если алиментарно ХС практически не поступает, то зачем блокировать его всасывание. В 2006г было выполнено исследование по влиянию терапии эзетимибом на синтез и всасывание ХС у строгих вегетарианцев. Результаты представлены в таблице 1 [16]. Эзетимиб достоверно снижал всасывание ХС даже у вегетарианцев, что вело к увеличению его синтеза. Под воздействием этого препарата возрастало выведение нейтральных и кислых стеролов.

Подавление всасывания ХС на фоне лечения эзетимибом ведет к увеличению его синтеза. В то же время было показано, что наиболее эффективное снижение уровня ХС под действием статинов наблюдается у пациентов с максимальным снижением маркеров синтеза и у пациентов с максимальным снижением маркеров всасывания [10]. Таким образом, блокирование синтеза ХС увеличивает его всасывание, а блокирование всасывания увеличивает его синтез.

В тех случаях, когда назначение статина не позволяет достичь целевых уровней ХС ЛНП, можно увеличить его дозу. Однако повышение дозы в 2,4 и 8 раз не приводит к аналогичному снижению ХС ЛНП. Каждое удвоение дозы позволяет снизить уровень ХС ЛНП дополнительно на 6 % (“правило шести”).

Поэтому увеличение дозы статина не во всех случаях позволяет добиваться необходимых показателей липидного профиля. Это подтверждается результатами крупного исследования VOYAGER (individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At-risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), которое закончилось в 2009г, количество пациентов-участников — 32258. В нем, в частности, было изучено влияние кратного увеличения дозы розувастатина, аторвастатина и симвастатина на уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП (таблица 2) [17].

Исследования IN-CROSS и IN-PRACTICE

Предположение, что пациенты, плохо отвечающие на монотерапию статинами, могут лучше реагировать на комбинированную терапию эзетимибом + статином, привело к организации двух крупных клинических исследований, которые можно считать основными по изучению клинического использования эзетимиба — IN-CROSS (Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic) и IN-PRACTICE (Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatine in UK General Practice).

Исследование IN-CROSS выполнено как многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных гр. Были включены 618 пациентов гр. высокого риска, у которых при приеме статинов не достигаются цели терапии. Критериями включения служил уровень ХС ЛНП 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) — 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) и уровень триглицеридов (ТГ) < 4 ммоль/л (350 мг/дл) [18]. Вводный период составил 6 нед. Больные были разделаны на 2 гр. Гр. I составили пациенты, которые исходно принимали аторвастатин 10 мг/сут., или симвастатин 20 мг/сут., или правастатин 40 мг/сут., или флувастатин 80 мг/сут. Гр. II — пациенты, которые исходно принимали розувастатин 5 мг/сут., или аторвастатин 20 мг/сут., или симвастатин 40 мг/сут. После вводного периода пациенты были рандомизированы. Часть больных была переведена на прием комбинации эзетимиб 10 мг/сут. + симвастатин 20 мг/сут., часть — на розувастатин 10 мг/сут. Длительность лечения также составила 6 нед. Содержание ХС ЛНП снизилось как в гр., получавшей розувастатин, так и в гр., получавших комбинацию эзетимиб + симвастатин. Но в гр. эзетимиб + симвастатин снижение ХС ЛНП было более значимым (рисунку 6).

Раздельный анализ снижения ХС ЛНП в зависимости от сахарного диабета (СД) подтвердил, что подобное снижение происходит вне зависимости от наличия или отсутствия этого заболевания. У больных СД в гр. розувастатина ХС ЛНП снизился на 12 %, а в гр. эзетимиб + симвастатин на 30 %. У больных без СД в гр. розувастати-

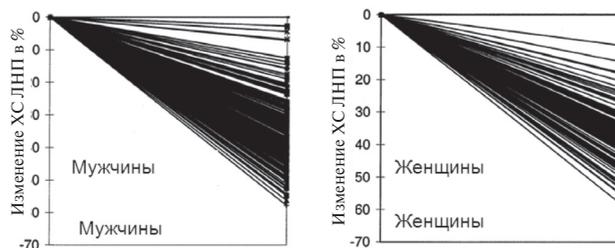


Рис. 1 Индивидуальный ответ в виде снижения ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

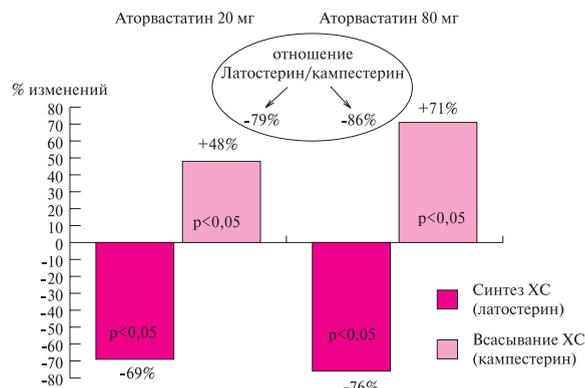


Рис. 2 Терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и 80 мг/сут. снижает синтез ХС и повышает уровень маркеров его всасывания.

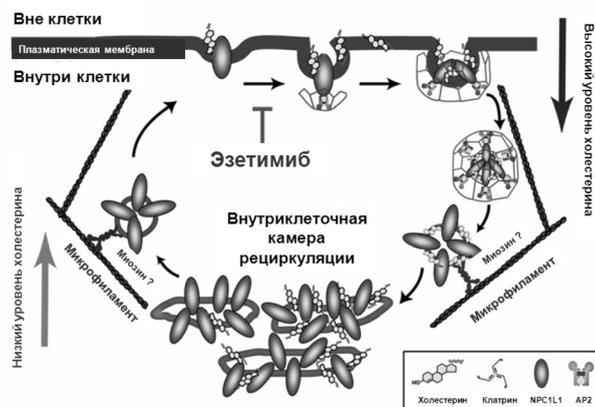


Рис. 3 Модель захвата ХС с помощью NPC1L1.

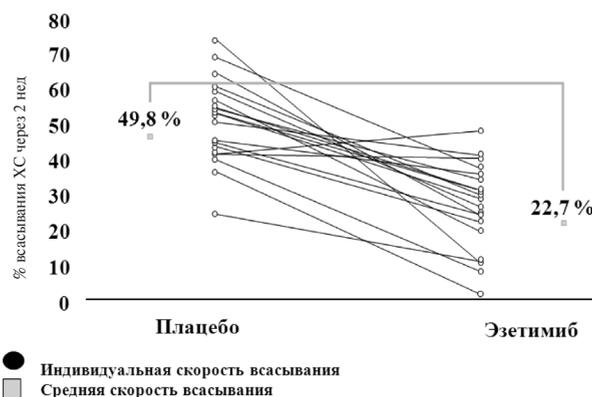


Рис. 4 Влияние эзетимиба на всасывание ХС.

Таблица 1

Снижение уровня липидов под действием эзетимиба у строгих вегетарианцев

Параметр	Плацебо	Эзетимиб	p
Потребление ХС (мг/сут.)	29,4±16,8	31,4±14,4	0,6
Всасывание фракций ХС (%)	48,2±8,2	20,2±6,2	<0,001
Синтез ХС (мг/сут.)	595±154	1022±285	<0,001
Выведение нейтральных стероидов (мг/сут.)	461±157	834±211	<0,001
Выведение кислых стероидов (мг/сут.)	163±74	220±122	0,052

Таблица 2

Влияние статинов на уровни ХС ЛВП и ХС ЛНП. На основании исследования VOYAGER (n=32258)

	Доза (мг)	ХС ЛНП, % изменений	ХС ЛВП, % изменений
розувастатин	5	-38,8	+5,5
	10	-44,1	+6,1
	20	-49,5	+7,0
	40	-54,7	+7,9
	10	-35,5	+4,5
аторвастатин	20	-41,1	+3,5
	40	-46,2	+2,4
	80	-50,2	+2,3
	10	-27,4	+4,2
симвастатин	20	-33,0	+5,0
	40	-38,9	+5,0
	80	-45,0	+5,3

на ХС ЛНП снизился на 18 %, а в гр. эзетимиб + симвастатин на 27 %. Количество пациентов, которые достигли целевого уровня, ХС ЛНП был также выше в гр. больных, получавших комбинированную терапию. Причем анализ был проведен по 3-м гр., разделенным в зависимости от целевого уровня ХС ЛНП: < 2,6 ммоль/л, < 2,0 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л.

Второе крупное исследование **IN-PRACTICE** проводилось как многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных гр. Включены 786 пациентов высокого риска и с наличием СД. Критерием включения был уровень ХС ЛНП 2 ммоль/л (77 мг/дл) — 4,2 ммоль/л (160 мг/дл), содержание ТГ < 3,7 ммоль/л (324 мг/дл) [19]. В течение вводного периода (6 нед.) все больные получали симвастатин 40 мг/сут. Далее пациенты были рандомизированы на 3 гр.:

Гр. 1. Больные, которым назначена комбинированная терапия эзетимибом 10 мг/сут. + симвастатином 40 мг/сут.

Гр. 2. Больные, которым назначена терапия аторвастатином 40 мг/сут.

Гр. 3. Больные, которым назначена терапия розувастатином 5 или 10 мг/сут. (в соответствии с рекомендациями в Великобритании, доза 5 мг назначена пациентам > 70 лет, пациентам азиатского происхождения, пациентам с клиренсом креатинина (ККр) < 60 мл/мин и пациентам с ФР риска миопатии).

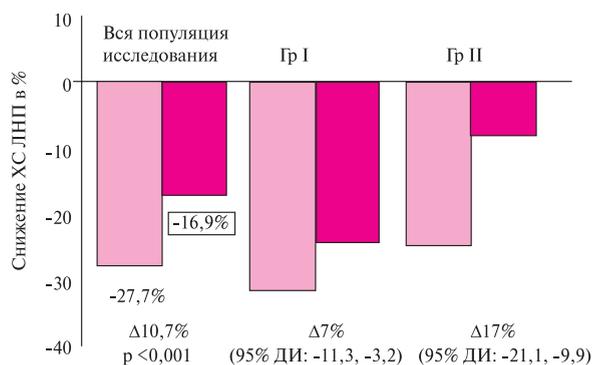
Количество больных, у которых удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, было значительно выше в гр. комбинированной терапии (p<0,001) при сравнении гр. 1 и 2 и при сравнении гр. 1 и 3 (рисунок 7).

Содержание ХС ЛНП в гр. комбинированной терапии снизилось на 26 %, в гр. аторвастатина на 11 %, в гр. розувастатина на 3 %. Таким образом, наиболее эффективным путем достижения целевых уровней липидов явилось добавление к симвастатину 10 мг/сут. эзетимиба.

В исследовании, выполненном в 2003г, сравнивался вариант увеличения дозы аторвастатина у больных ИБС с 10 до 40 мг/сут. с добавлением к 10 мг/сут. аторвастатина, 10 мг/сут. эзетимиба для снижения ХС ЛНП. В дозе 10 мг/сут. аторвастатин снижал ХС ЛНП на 35 %, в дозе 20 мг/сут. — на 40 % и в дозе 40 мг/сут. — на 43 %. Добавление 10 мг/сут. эзетимиба к 10 мг/сут. аторвастатина позволило снизить ХС ЛНП на 50 % [20]. Добавление эзетимиба имело преимущества по сравнению с наращиванием дозы статина. Были обобщены результаты 3-х 12-недельных рандомизированных исследований эзетимиба и симвастатина у 3083 больных с первичной дислипидемией (ДЛП). 311 больных принимали плацебо, 302 — 10 мг/сут. эзетимиба, 1234 — 10 мг/сут. симвастатина, а 1236 — комбинированную терапию: эзетимиб + симвастатин (10 мг/сут. и 10 мг/сут. соответственно). Количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП (2,6 ммоль/л) увеличилось в 2 раза на комбинированной терапии [21].

Добавление эзетимиба к аторвастатину (20 мг/сут.) по сравнению с удвоением дозы аторвастатина (до 40 мг/сут.) показало, что удвоение дозы аторвастатина снижает уровень ХС ЛНП на 11 % в то время как добавление эзетимиба на 33 %. Процент больных, достигших целевых уровней липидов при удвоении дозы аторвастатина, — 49 %, а при добавлении эзетимиба — 84 % [22]. Аналогичные данные получены и при добавлении эзетимиба к аторвастатину (40 мг/сут.) по сравнению с повышением дозы аторвастатина до 80 мг/сут. Удвоение дозы вело к снижению ХС ЛНП на 11 %, а добавление эзетимиба — на 27 %. Процент больных достигших целевых уровней ХС ЛНП при удвоении дозы — 32 %, при добавлении эзетимиба — 74 % [23].

Следует отметить, что описанные выше результаты справедливы только для снижения ХС. Каким образом подобная терапия влияет на такие конечные точки, как смертность и осложнения от ССЗ, не изучено. Важное



Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Рис. 6 Исследование IN-CROSS. Снижение (в %) ХС ЛНП на фоне лечения розувастатином и эзетимибом + симвастатином.

влияние на эти точки могут оказывать плейотропные эффекты статинов.

Плейотропные эффекты комбинированной терапии изучались в двух исследованиях — ENHANCE и SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study). Критериями включения в ENHANCE были СГХС, возраст 30-75 лет, уровни ХС ЛНП без лечения > 5,4 ммоль/л или на фоне терапии ХС ЛНП > 5,4 ммоль/л. При этом у больных отсутствовало или имелось минимальное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА). Изучалась комбинация симвастатин 80 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. по сравнению с симвастатином 80 мг/сут. В гр. комбинированной терапии уровень ХС ЛНП по сравнению с гр. монотерапии снизился на 17 %, но значимого различия в изменении толщины КИМ не было. Это объясняется отсутствием субстрата для воздействия — исходно не было значимого утолщения КИМ [24-26].

В исследовании SANDS изучали изменения толщины КИМ СА на фоне 36 мес. лечения. Использовалась стандартная терапия, агрессивная терапия и агрессивная терапия + эзетимиб. Было показано достоверное уменьшение толщины КИМ в гр. агрессивной терапии и агрессивной терапии + эзетимиб в то время как в гр. стандартной терапии такие изменения отсутствовали [27]. Таким образом, комбинированная терапия также продемонстрировала положительные плейотропные эффекты.

Безопасность эзетимиба.

Все крупные клинические исследования продемонстрировали хорошую безопасность при использовании эзетимиба. Есть ряд статей, в которых безопасность использования эзетимиба была исследована целенаправленно. Большой анализ влияния терапии эзетимибом на уровень трансаминаз и креатинкиназы (КК) включал исследования с эзетимибом, выполненные на протяжении 5 лет. Было проанализировано применение препарата у взрослых (> 18 лет) в период с 01.01.2002 по 31.12.2007 гг. больные, у которых уровень алланинтрасаминазы (АЛТ) и/или КФК повышался в ≥ 3 раз. Проанализирована медицинская документация для решения вопроса, было ли повышение этих ферментов связано с назначением эзетимиба, возможно, связано с назначением эзетимиба и не связано. Включены 4958 больных, уровень АЛТ и КК определен у 4332 (87 %) из них. Повышение в > 3 раза АЛТ и/или КК имело место у 82. У 17 (21 %) из этих 82 больных повышение ферментов, возможно, было связано с назначением эзетимиба и только у 5 (0,1 %) не было

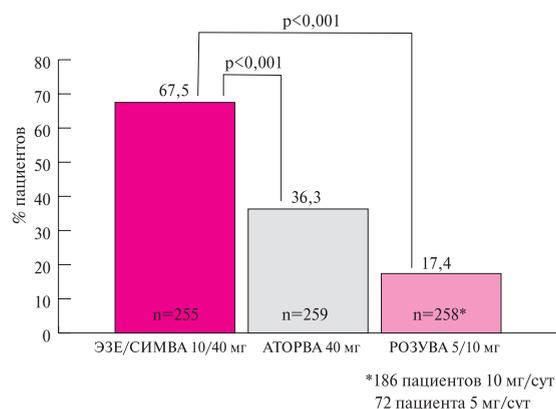


Рис. 7 IN-PRACTICE: Первичные конечные точки эффективности — % пациентов, способных достичь уровня ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л (77 мг/дл).

выявлено причин повышения ферментов кроме назначения этого препарата. Следует отметить, что во всех случаях эзетимиб назначали со статинами. Сделан вывод, что повышение АЛТ и КК на фоне лечения эзетимибом возникает крайне редко и сопоставимо с повышением этих ферментов на фоне лечения плацебо [28].

Гиперлипидемия (ГЛП) является ФР не только ИБС, но и стеноза аорты атеросклеротического генеза. В связи с этим было проведено двойное слепое, проспективное исследование SEAS (Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis) с участием 1873 больных со стенозом аорты (умеренным и средней тяжести), при этом течение заболевания было бессимптомным. Больные получали 40 мг/сут. симвастатина + 10 мг/сут. эзетимиба или плацебо. Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, операции протезирования аортального клапана, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация из-за появления стенокардии, сердечная недостаточность (СН), баллонная коронарная ангиопластика (БКАП) и негеморрагический инсульт (МИ). За период наблюдения (52,2 мес) первичные конечные точки зафиксированы у 333 (35,3 %) пациентов в гр. симвастатин + эзетимиб и у 355 (38,2 %) пациентов гр. плацебо — отношение рисков в гр. симвастатин + эзетимиб 0,96; 95 % ДИ 0,83-1,12 (p=0,59). Протезирование аортального клапана выполнено 267 (28,3 %) больным в гр. симвастатин + эзетимиб и 278 (29,9 %) — в гр. плацебо — отношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,84-1,18 (p=0,97). В гр. симвастатин + эзетимиб было достоверно меньше осложнений ИБС (n=148) по сравнению с гр. плацебо (n=187) — отношение рисков 0,78; 95 % ДИ 0,63-0,97 (p=0,02). Таким образом, терапия симвастатином + эзетимиб привела к уменьшению осложнений ИБС, но не повлияла на осложнения, связанные непосредственно со стенозом аортального клапана [29,30]. Представлен анализ данного исследования. При выборе тактики лечения у больных со стенозом аортального клапана используют такие параметры, как градиент давления и площадь аортального клапана (градиент > 50 мм рт.ст. и площадь < 1 см² являются показанием к протезированию). Но достаточно часто это приводит к недооценке выраженности стеноза. Ориентироваться надо на целый ряд параметров. Такая недооценка имела место в исследовании SEAS [31].

Первоначально результаты исследования SEAS поставили под сомнение безопасность эзетимиба в отношении развития онкологических заболеваний, т. к. наблюдалось явное (примерно наполовину) увеличение частоты новых

Таблица 3

Анализ результатов исследований SEAS, SHARP и IMPROVE-IT. Частота онкологических заболеваний

	SEAS (формулировка гипотезы)			SHARP IMPROVE-IT (проверка гипотезы)		
	Эзетимиб	Плацебо	p	Эзетимиб	Плацебо	p
n	944	929		10319	10298	
Человеко-лет	3810	3826		18246	18255	
Онкологич. заболевания	101 (2,7 %)	65 (1,7 %)	0,006	313 (1,7 %)	326 (1,8 %)	0,61

случаев онкологических заболеваний – 101 и 65, с относительным риском -1,55, 95 % ДИ 1,13–2,12 (p=0,006). Была высказана необходимость проверки этой гипотезы в независимых, более обширных открытых исследованиях. Ими явились SHARP (Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) включены 10319 и 10298 больных, соответственно, т. е. в 4 раза больше, чем в исследование SEAS. В этих исследованиях количество развития онкологических заболеваний в гр эзетимиба и плацебо значимо не различалось [28] (таблица 3). Анализ продемонстрировал полную безопасность назначения эзетимиба. Наблюдаемое в исследовании SEAS 50 % увеличение общей частоты онкологических заболеваний (почти наполовину за 2 года) не подтвердилось результатами исследований SHARP и IMPROVE-IT. Ни в одном из центров не наблюдалось увеличения частоты возникновения онкологических заболеваний или смертности, а также угрожающих тенденций при более длительной терапии или при последующем наблюдении.

Рекомендации по клиническому использованию эзетимиба

Взаимодействия между синтезом и всасыванием могут изменять реакцию на монотерапию статинами. Оптимальное снижение ХС ЛНП может быть достигнуто путем ингибирования как всасывания, так и синтеза ХС. Статины остаются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ХС ЛНП, однако при применении даже самых эффективных статинов в максимальных дозах, у некоторых пациентов не могут быть достигнуты цели терапии (широкая индивидуальная вариабельность ответа на статины). Такие пациенты являются лучшими кандидатами на комбинированную терапию эзетимибом + статином, т. к. комбинированная терапия, одновременно тормозящая биосинтез ХС и его всасывание в кишечнике, представляет собой наиболее эффективный способ снижения уровня липидов.

Литература

- Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. *Methods in Molecular Biology* 2010; 602: 157-79.
- Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620-30.
- Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Circulation* 2005; 111: 1847-54.
- Tchoua U, Souza W, Mukhamedova N, et al. The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 732-9.
- VanHeek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent absorption cholesterol inhibitor, SCH58235, in the rat, and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Therap* 1997; 283: 157-63.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
- Garcia-Calvo M, Lisnock HG, Bull BE, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 8132-7.
- Ziajka PE, Reis M, Kreul S, et al. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004; 93: 779-80.
- Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001; 158: 183-93.
- Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosu-

Выполнен анализ 27 исследований для сравнения использования комбинации эзетимиб + симвастатин и монотерапии статинами (уровень ХС ЛНП 70–250 мг/дл). В анализ включены рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые работы с участием в общей сложности 21794 взрослых пациентов. Изменения липидного профиля и других показателей оценивались через 4–24 нед. лечения. Имели место достоверные отличия между двумя гр. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией позволяла в большей степени повлиять на уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, апоВ, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Не было различий по частоте ПЭ, в т.ч. по изменению уровня КК между гр. [32]. Назначение комбинации эзетимиб + симвастатин приводит к значительному снижению ХС ЛНП, позволяет достигнуть целевых уровней липидов согласно рекомендациям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Кроме того, эзетимиб снижает маркеры воспаления и уменьшает толщину КИМ. Существуют исследования, подтверждающие стабилизирующее влияние комбинации эзетимиб + статинов на течение атеросклероза при первичной и вторичной профилактике [33].

Показаниями к назначению эзетимиба служат:

Непереносимость терапии статинами. В этом случае при ГХС назначают эзетимиб, а при смешанной ГЛП комбинацию эзетимиб + фибрат.

Пациенты с тяжелой смешанной ГЛП (тяжелая семейная комбинированная ГЛП) [34]. У них используется комбинация статинов + эзетимиб + фенофибрат или статинов + эзетимиб + никотиновая кислота.

Применение эзетимиба в России необоснованно низкое. В последние годы благодаря координированной работе научных обществ и кардиологов удалось изменить ситуацию с назначением статинов. Подобная работа требуется и для широкого внедрения эзетимиба в клиническую практику.

- vastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res* 2009; 50: 730-9.
11. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 2007; 48(8): 1746-53.
 12. Matthan NR, Resteghini N, Robertson M, et al. Cholesterol absorption and synthesis markers in individuals with and without a CHD event during pravastatin therapy: insights from the PROSPER trial. *J Lipid Res* 2010; 51(1): 202-9.
 13. Ooi Esther MM, Barrett P, Chan DC. Dose-dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 139-46.
 14. Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, von Bergmann K, Kastelein JJ. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005; 46: 2692-8.
 15. Sudhop Th, L tjohann D, Kodala A, et al. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
 16. Clarenbach JJ, Reber M, Lutjohann D, et al. The lipid-lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians. *J Lipid Res* 2006; 47(12): 2820-4.
 17. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndrome. *JACC* 2009; 54: 2358-62.
 18. 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 hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy-the IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 547-59.
 19. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. IN-PRACTICE study. "Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets". *Int J Clin Pract* 2010; 64 (8): 1052-61.
 20. Ballantyne CM, John H, Alberto N, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.
 21. Ose L, Shah A, Davies MJ, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 823-35.
 22. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489-94.
 23. Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1495-501.
 24. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
 25. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med* 2008; 358: 1504-7.
 26. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD. Cholesterol Lowering and Ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358: 1507-8.
 27. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial. *JACC* 2008; 52: 2198-205.
 28. McGinnis B, Schimmer J, Hutka K. An evaluation of alanine transaminase and creatine kinase elevations with the use of ezetimibe in an ambulatory care setting. *J Clin Lipidol* 2010; 4(6): 501-7.
 29. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
 30. Gerds E, Anne Bjorhovde Rossebø AB, Pedersen TR. Impact of Baseline Severity of Aortic Valve Stenosis on Effect of Intensive Lipid Lowering Therapy (from the SEAS Study). *J Am Cardiol*, 2010, 106(11): 1634-9.
 31. Zoghbi WA. Low-Gradient "Severe" Aortic Stenosis With Normal Systolic Function Time to Refine the Guidelines? *Circulation* 2011; 123: 838-40.
 32. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-66.
 33. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin versus statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; Feb 18. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01383.x.
 34. Avellone G, Di Garbo V, Guarnotta V, et al. Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Int Angiol* 2010; 29(6): 514-24.

Поступила 13/04-2011