

Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть 1: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией

М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьева, А.В. Сусеков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития

ESCADRA: a randomised study. Part I: lipid-lowering effectiveness, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of original statins, and the combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia

M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva, A.V. Susekov*

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

Цель. Изучить гиполипидемическую эффективность, влияние на маркеры воспаления и функциональные показатели сосудистой стенки эзетимиба в монотерапии и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов (симвастатина, аторвастатина и розувастатина).

Материал и методы. В исследование включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС и ГЛП. Средний, возраст больных составил 61,4 года, средний исходный уровень ХС ЛНП — 4,1 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (гр): монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 24 нед или монотерапия одним из статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед с оценкой достижения целевого уровня ХС ЛНП. При недостижении целевых значений ХС ЛНП пациентам в гр монотерапии статинами в течение последующих 12 нед была назначена комбинированная терапия с эзетимибом. Оценивались эффект моно- и комбинированной терапии с эзетимибом на липиды, СРБ, провоспалительные цитокины, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

Результаты. Через 3 мес лечения уровень ХС ЛНП в гр монотерапии статинами снизился до значений 2,66–2,98 ммоль/л. Снижение ХС ЛНП в гр эзетимиба, было достоверным и составило 16,4 %. Через 3 мес терапии в гр эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17 %, в гр симвастатина — 42 %, в гр аторвастатина — 31 %, в гр розувастатина — 58 %. За 6 мес у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение уровня ХС ЛНП составило — 39,5–50,6 %. В интервале 3–6 мес дополнительный эффект эзетимиба в снижении уровня ХС ЛНП в гр комбинированной терапии был различным и варьировал в диапазоне 13–25,9 %.

Заключение: Добавление эзетимиба 10 мг/сут к любому из статинов позволяет дополнительно снизить содержание ХС ЛНП на 20–30 %. Более 50 % пациентов, потребовали перевода на комбинированную терапию. Таким образом, ответ на монотерапию статинами не всегда предсказуем; и ~ 1/3 пациентов может быть отнесена к категории пациентов с плохой реакцией. В этих ситуациях использование принципа “двойного ингибирования” (добавление к терапии статинами эзетимиба 10 мг/сут) позволяет более эффективно контролировать уровень ХС ЛНП.

Ключевые слова: гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, эзетимиб, статины.

Aim. To study the lipid-lowering effectiveness, as well as the effects on inflammatory markers and vascular wall function, of ezetimibe as monotherapy and in combination with initial doses of original statins (simvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin).

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: asus99@mail.ru

[Зубарева М.Ю. — младший науч. сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Рожкова Т.А. — науч. сотрудник, Соловьева Е.Ю. — науч. сотрудник, Сусеков А.В. (*контактное лицо) — ведущий науч. сотрудник].

Material and methods. The study included 60 male and female patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. Mean age of the participants was 61,4 years; mean baseline level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) was 4,1 mmol/l. The participants were randomised into four groups: ezetimibe monotherapy (10 mg/d) for 24 weeks, or statin monotherapy (simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin; 10 mg/d) for 12 weeks with following assessment of LDL-CH levels. If target levels were not achieved on statin monotherapy, a combination of ezetimibe and statins was administered for the next 12 weeks. The effects of monotherapy and combined therapy on lipid profile, C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines, vascular elasticity and stiffness, as well as treatment tolerability, were assessed.

Results. After 3 months of the treatment, LDL-CH levels in statin monotherapy groups decreased to 2,66-2,98 mmol/l. The decrease in LDL-CH concentration in ezetimibe group (-16,4 %) was significant. After 3 months, the percentage of the patients with achieved target LDL-CH levels was 17 % for ezetimibe, 42 % for simvastatin, 31 % for atorvastatin, and 58 % for rosuvastatin. After 6 months, the patients receiving combined therapy demonstrated LDL-CH reduction by 39,5-50,6 %. From Month 3 to Month 6, the additional lipid-lowering effect of ezetimibe, as a part of combined therapy, varied from 13 % to 25,9 %.

Conclusion: Adding ezetimibe (10 mg/d) to any statins reduces LDL-CH levels by extra 20-30 %. Combined therapy was required in over 50 % of the patients. Therefore, the response to statin monotherapy is not universal and in one-third of the patients could be regarded as poor. In these individuals, the "double inhibition" approach (combining statins with ezetimibe 10 mg/d) could control LDL-CH levels more effectively.

Key words: Hyperlipidemia, coronary heart disease, ezetimibe, statins.

В последние десятилетия распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) непрерывно растет [1-4]. Согласно принципам доказательной медицины, достижение целевых уровней липидов и длительность терапии являются основными критериями, которые определяют эффективность лечения статинами в снижении относительного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

Несмотря на высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в РФ, процент больных, получающих лечение статинами, в стране пока очень низок (<10 %). По результатам исследования **ОСКАР-2006** (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2009 гг), только 5,3 % российских больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с высоким риском атеросклероза получают лечение ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы [1]. По результатам международных исследований: **EUROASPIRE** (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) (2001-2007) и **REALITY** (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) (2005), в большинстве стран Западной Европы доминирует монотерапия статинами в начальных дозах, меньше пациентов получают лечение средними/высокими дозами статинов или комбинированную терапию [3]. Как следствие, достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов высокого риска невелико (30-40 %).

По результатам исследования **ЛТАР-II** (Lipid Treatment Assessment Project II), в среднем назначение статинов в таких странах как США, Канада, Франция, Нидерланды, Испания, Бразилия, Мексика, Корея и Тайвань достигает 75 %; 67 % больных в этих странах достигли целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с Национальными Рекомендациями. Вместе с тем, с учетом того, что во всем мире для больных очень высокого и высо-

кого риска установлены целевые уровни ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л, в ЛТАР-II только 30 % пациентов достигали этих целевых уровней [5].

В настоящей статье будут представлены результаты рандомизированного исследования **ЭСКАДРА** (Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления), в котором изучалась гиполипидемическая эффективность, влияние на маркеры воспаления и показатели сосудистой стенки эзетимиба (Эзетрол®, Мерк Шарп и Доум, США) как в монотерапии, так и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов (симвастатином, аторвастатином и розувастатином). По результатам исследования **ЭСКАДРА** планируется, по крайней мере, две оригинальных публикации. В этой статье будут обсуждаться результаты по гиполипидемической эффективности и переносимости эзетимиба как в монотерапии, так и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов.

Материал и методы

Цели и задачи проведения исследования ЭСКАДРА. Предпосылкой проведения рандомизированного исследования интервенции с эзетимибом ЭСКАДРА стали предварительные данные MSS — Московского Исследования по Статинам [7]. При анализе результатов исследования MSS (Moscow Statin Survey) было установлено, что в реальной клинической практике г. Москвы большинство (82 %) больных ИБС и гиперлипидемией (ГЛП) принимают начальные дозы статинов, и лишь 30 % из них достигают целевого уровня ХС ЛНП. Поэтому в исследовании с эзетимибом были использованы начальные дозы оригинальных статинов и, в качестве контроля, введена группа (гр) монотерапии эзетимибом. Для критериев включения/исключения из исследования были использованы результаты анализа уровня липидов больных в MSS, которые

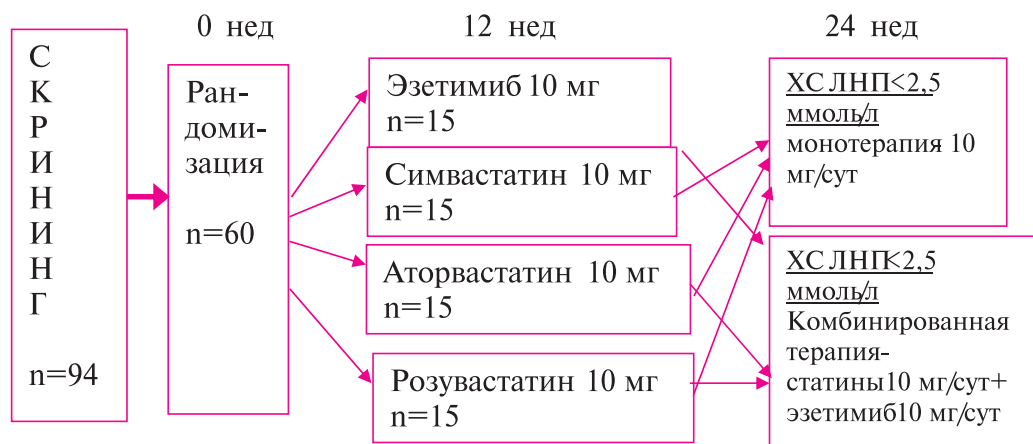


Рис. 1 Дизайн рандомизированного исследования ЭСКАДРА.

не принимали никаких гиполипидемических препаратов.

Основные гипотезы, которые проверялись в рандомизированном исследовании ЭСКАДРА, следующие:

- у больных ИБС и ГЛП с исходным уровнем ХС ЛНП $> 4,1$ ммоль/л монотерапия оригинальными статинами (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) в начальных дозах недостаточно эффективна в достижении целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л;

- монотерапия начальными дозами симвастатина, аторвастатина и розувастатина в течение 3 мес приводит к средней степени снижения уровня ХС ЛНП не менее чем на 28 %, 35 % и 46 %, соответственно;

- монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 3 и 6 мес способствует достоверному снижению уровня ХС ЛНП не менее чем на 15 %, триглицеридов (ТГ) — не менее чем на 8 % и связана с положительным плеiotропным влиянием на уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1);

- комбинированная терапия эзетимибом хорошо переносится больными и увеличивает количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП не меньше чем на 30 %.

Дизайн рандомизированного исследования ЭСКАДРА представлен на рисунке 1. После периода скрининга больные были рандомизированы на 4 гр: I — постоянная монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 24 нед; II — терапия симвастатином 10 мг/сут; III — аторвастатин 10 мг/сут; IV — розувастатин 10 мг/сут. Через 3 мес лечения пациенты в гр монотерапии статинами, которые достигли целевых уровней ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, продолжили лечение статинами 10 мг/сут. Пациенты, у которых через 12 нед уровень ХС ЛНП был $> 2,5$ ммоль/л, стали получать комбинированную терапию статин 10 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут в течение последующих 12 нед.

У больных, включенных в исследование, натошак брались анализы крови на липиды, активность аспар-

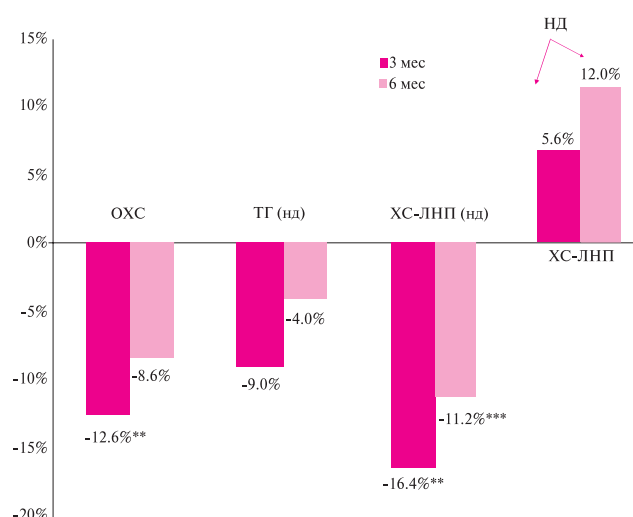
атаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинкиназы (КК), уровень глюкозы и креатинина (Кр), а также определялись уровни высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), ИЛ-6 и MCP-1. Эти анализы повторялись через 12 и 24 нед терапии.

Больные, прошедшие рандомизацию, были направлены на прохождение инструментальных тестов исходно, через 12 и 24 нед лечения для определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), растяжимости (DC) и индекса жесткости (β) плечевой артерии.

Клиническая характеристика пациентов. Для отбора и последующего участия в исследовании скрининг прошли 94 пациента. В исследование были включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС с первичной полигенной ГЛП, которые участвовали в исследовании MSS. Мужчины составляли 53 % из числа рандомизированных больных. Средний, возраст больных — 61,4 года, средний исходный уровень ХС ЛНП — 4,1 ммоль/л. Большинство пациентов относилось к категории очень высокого риска [8]. Более половины больных (53 %) перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), у 28 % больных в анамнезе были операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и транскатетерной ангиопластики (ТЛАП).

Пациенты, участвующие в скрининге или включенные в клиническое исследование, приходили в лабораторию гемодиализа и плазмафереза РКНПК натошак (12 ч голодания), утренний прием сердечно-сосудистых препаратов был разрешен.

Биохимические методы исследования. Взятие крови для анализов проводилось из локтевой вены в интервале между 9 и 11 часами утра натошак (12 ч голодания). Содержание общего ХС (ОХС) и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоанализаторе. Содержание ХС (липопротеидов высокой плотности) ЛВП в супернатанте определялось после преципитации других классов липопротеидов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния. Результаты были представ-



Примечание: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$ (по сравнению с исходными значениями), нд — недостоверно.

Рис. 2 Эффект монотерапии эзетимибом 10 мг на уровни липидов в течение 3-х и 6-ти мес. Средние значения, % изменений от исх значений ($n=12$).

лены в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП было вычислено по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$, где $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС}$ (липопротеиды очень низкой плотности) ЛОНП.

Статистические методы обработки результатов.

Использовались следующие методы статистического анализа: определение необходимых объемов выборки при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка; анализ Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: $\bar{M}$ — среднее, s — стандартно отклонение, med — медиана; (lq ; uq) — интерквартильный размах; n — объем анализируемой подгруппы; p — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5 %. Анализ

данных проводился с помощью программы Statistica (StatSoft, USA).

Результаты исследования по гипوليлипидемической эффективности

Влияние на липиды монотерапии эзетимибом и статинами 10 мг/сут (3 мес). Исходные значения уровня ОХС во всех четырех гр были достаточно высокими — 6,5 ммоль/л. Как и у больных, включенных в MSS, у пациентов в этом исследовании были практически нормальные средние значения уровней ТГ и ХС ЛВП (1,79 и 1,26 ммоль/л, соответственно). Через 3 мес лечения в гр монотерапии статинами был отмечено хорошее воздействие на уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Уровень ХС ЛНП в гр монотерапии статинами существенно снизился до 2,66-2,98 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП в гр больных, принимавших эзетимиб, было достоверным и составило 16,4 % (таблица 1).

Монотерапия эзетимибом в течение 3-6 мес.

Воздействие монотерапии эзетимибом в течение 6 мес на ХС ЛНП оказалось не очень выраженным -11,2 %. Снижение уровня ТГ составило 4,0 %, ХС ЛВП повысился на 12,0 % нд (рисунок 2).

Монотерапия статинами в течение 6 мес (хорошая реакция).

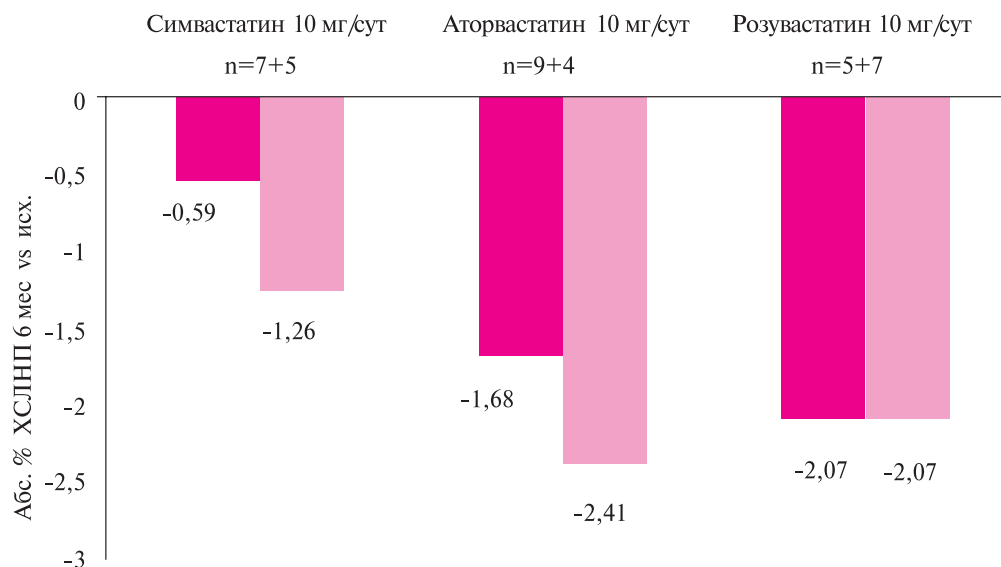
Согласно дизайну исследования пациенты, достигшие в первые 3 мес терапии целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, продолжили монотерапию статинами в последующие 3 мес. Через 6 мес лечения в гр монотерапии симвастатином 10 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛНП 2,9 ммоль/л, в гр аторвастатина — 2,27-ммоль/л, розувастатина — 2,09 ммоль/л. За 6 мес лечения в этих гр средний уровень ХС ЛВП увеличился до 1,35 ммоль/л (симвастатин 10 мг/сут), 1,32 ммоль/л (аторвастатин 10 мг/сут) и 1,33 ммоль/л (розувастатин 10 мг/сут). Абсолютное снижение ХС ЛНП за весь период монотерапии составило 0,59 ммоль/л в гр симвастатина, 1,68 ммоль/л в гр аторвастатина и 2,07 ммоль/л

Таблица 1

Средний относительный процент снижения и достоверность изменений липидов при монотерапии эзетимибом и статинами (10 мг/сут, 3 мес), $\Delta\%$ 3 мес vs исх.

Липиды	Эзетимиб (Эзетрол) 10мг $n=12$	Симвастатин (Зокор) 10мг $n=13$	Аторвастатин (Липримаро) 10мг $n=10$	Розувастатин (Крестор) 10мг $n=13$
ОХС	-12,6 %**	-24,1 %*	-23,3 %*	-25,4 %*
$\Delta\%$ 3 мес vs исх				
ТГ	-9,0 % нд	-15,6 % нд	-27,6 %**	-8,1 % нд
$\Delta\%$ 3 мес vs исх				
ХС ЛНП	-16,4 %**	-26,6 %*	-34,0 %*	-43,6 %**
$\Delta\%$ 3 мес vs исх				
ХС ЛВП	+5,6 % нд	+9,0 % нд	+17,4 %**	+20,4 %*
$\Delta\%$ 3 мес vs исх				

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$. нд — недостоверно; Δ — изменение показателя в %.



Примечание: Значения представлены в ХС ЛНП (6 мес — исх), ммоль/л.

Рис. 3 Абсолютное снижение ХС ЛНП в монотерапии статинами в течение 6 мес. (хорошие и плохие реакции).

в гр пациентов, получавших розувастатин 10 мг/сут. (рисунок 3).

Комбинированная терапия в течение 6 мес (плохая реакция). В таблице 2 представлены данные по комбинированной терапии *при плохой реакции* пациентов, которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л и которым в последующие 12 нед исследования к монотерапии статинами был

добавлен эзетимиб 10 мг/сут. Добавление эзетимиба к терапии статинами у лиц, не достигших целевых критериев ХС ЛНП, привело к дополнительному снижению этого показателя <2,5 ммоль/л. К концу исследования в гр плохой реакции у больных, получавших симвастатин 10 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут, уровень ХС ЛНП достоверно снизился до 2,02 ммоль/л, при терапии аторвастатином + эзе-

Таблица 2

Комбинированная терапия (эзетимиб + статины) (6 мес vs исх), медианы липидов, ммоль/л

Липиды	Эзетимиб 10 мг/сут + + симвастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 7	Эзетимиб 10 мг/сут + аторвастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 9	Эзетимиб 10 мг/сут + + розувастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 5
ТГ исх	2,02(1,27;2,29)	2,65(1,13;3,13)	1,49 (0,92; 1,95)
3 мес	1,62(1,09;1,65)	1,59(1,29;1,92)	0,88 (0,82;1,41)
6 мес	1,07(1,04;1,85) нд	1,39(0,95;1,66) нд	1,14(0,78;1,28) нд
ХС ЛНП ЛНП исх	4,47 (3,80;5,12)	4,84 (4,35;4,99)	4,76 (4,29; 5,23)
3 мес	3,28 (2,97;3,96)	3,45 (3,08;4,05)	3,25 (2,91;3,58)
6 мес	2,02(1,88;3,12)***	2,33 (1,73;2,90)***	2,60 (2,32;3,32)***
ХС ЛВП исх	1,13(1,06;1,52)	1,11(0,92;1,39)	1,42 (1,02; 1,65)
3 мес	1,26(1,09;1,33)	1,48(1,22;1,76)***	1,71(1,35;1,96)
6 мес	1,30(1,20;1,38) нд	1,45(1,29;1,58) нд	1,48(1,45;1,73) нд

Примечание: p < 0,01; *** p < 0,05. нд — недостоверно.

Таблица 3

Воздействие на липиды в гр плохой реакции (комбинированная терапия).

Разность значений липидов

Липиды	Симвастатин 10 мг/сут	Аторвастатин 10 мг/сут	Розувастатин 10 мг/сут
ХС ЛНП	n = 7	n = 9	n = 5
3 мес	-0,94	-1,28	-1,47
6 мес	-1,26	-2,41	-2,07
6-3 мес	-1,14	-1,12	-0,60
Δ% 6 vs 1	-46,9 %	-50,6 %	-39,5 %
Δ% 6 vs 3	-25,9 %***	-23,8 %***	-13,1***

Примечание: ***p<0,05.

тимиб — до 2,33 ммоль/л, в гр пациентов, получавших комбинацию эзетимиба + розувастатин, — до 2,60 ммоль/л.

Результаты по относительному снижению уровня ХС ЛНП в гр плохой реакции представлены в таблице 3. С учетом малого количества наблюдений была использована статистика для малых выборок, в частности, кроме $\Delta\%$ использована абсолютная разница в значениях липидов. Абсолютное снижение (ммоль/л) уровня ОХС в гр монотерапии статинами при плохой реакции было сопоставимо с гр монотерапии аторвастатином и розувастатином. Абсолютное снижение ОХС в гр симвастатина составило 1 ммоль/л. За весь период исследования (6 мес) у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение ХС ЛНП составило 39,5–50,6 %. В интервале 3–6 мес дополнительный эффект эзетимиба в снижении уровня ХС ЛНП в гр комбинированной терапии со статинами был различным и варьировал в диапазоне -13,1–25,9 %.

Плохие и хорошие реакции через 6 мес терапии. На рисунке 3 представлены графические данные, отражающие разный гиполипидемический ответ при хорошей и плохой реакции. Пациенты, которые были переведены на комбинированную терапию, отличались в абсолютном снижении ХС ЛНП в гр симвастатина на 0,67 ммоль, в гр аторвастатина — на 0,73 ммоль, в гр розувастатина при хорошей и плохой реакциях отличий в уровне ХС ЛНП через 6 мес терапии не выявлено.

Плохие и хорошие реакции в достижении целевых уровне ХС ЛНП. Через 3 мес терапии в гр эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17 %, в гр симвастатина — 42 %, в гр аторвастатина — 31 %, в гр розувастатина — 58 %. Впоследствии через 6 мес терапии в гр эзетимиба целевого уровня достиг 1 пациент (8,3 %), в монотерапии симвастатином — только 1 (8 %) из 5 пациентов, в комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/сут+эзетимиб 10 мг/сут) — 6 из 7. В гр больных, принимавших аторвастатин, в монотерапии достигли целевого уровня 3 пациента (23 %) и 4 — в гр комбинированной терапии с эзетимибом. Больше всего больных достигли целевого значения ХС ЛНП в гр пациентов, принимавших розувастатин в монотерапии, — 6 (50 %). В комбинированной терапии эзетимиб + розувастатин к концу исследования “у цели” были 3 пациента (25 %).

Переносимость монотерапии и комбинированной терапии. Средние уровни АСТ, АЛТ, КК в монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином через 3 мес лечения не отличались от исходных значений и не превышали 1,5 верхний предел нормы (ВПН). Аналогично, за первые 3 мес монотерапии не отмечено достоверных изменений в средних значениях КК и креатинина. Достоверных изменений медиан средних значений АСТ, АЛТ,

КК и креатинина в последние 3 мес терапии, когда был добавлен эзетимиб, отмечено не было.

Обсуждение

Монотерапия эзетимибом 10 мг/сут. В исследовании ЭСКАДРА впервые в РФ изучалась гиполипидемическая эффективность эзетимиба в моно- и комбинированной терапии с начальными дозами оригинальных статинов в течение 24 нед. Результаты монотерапии эзетимибом в течение 3 и 6 мес показывают, что этот препарат обладает умеренным действием на содержание ХС ЛНП (-16,4 %). В настоящем исследовании этот препарат не оказал достоверного влияния на уровни ТГ и ХС ЛВП. Результаты исследования ЭСКАДРА по гиполипидемической эффективности эзетимиба 10 мг/сут сопоставимы с уже опубликованными данными [6–8]. Приводятся результаты по объединенному анализу эффективности эзетимиба, полученные по результатам двух клинических исследований (n = 432) [6]. Отмечено, что снижение ХС ЛНП составило 15–18 %, что сопоставимо с результатами представленного исследования (-16,4 % в первые 3 мес терапии). Согласно современным рекомендациям по лечению дислипидемий (ДЛП), монотерапия эзетимибом не может быть рекомендована пациентам с первичной ГЛП за исключением случаев плохой переносимости монотерапии статинами.

Монотерапия оригинальными статинами. В первые 3 мес исследования с эзетимибом была изучена гиполипидемическая эффективность оригинальных статинов в начальных дозах 10 мг/сут. Результаты работы согласуются с опубликованными зарубежными данными сравнительных исследований **CURVES** (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins), **STELLAR** (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), **MERCURY** (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), в которых была оценена гиполипидемическая эффективность симвастатина, аторвастатина и розувастатина в дозах 10 мг/сут [9–11]. Относительный процент снижения уровня ХС ЛНП, полученный в ЭСКАДРЕ при монотерапии симвастатином 10 мг/сут (-26,6 %) был сопоставим с результатами исследований **ACCESS** (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) (-30 %), **ASSET** (The Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial) (-29,6 %), **CURVES** (-28 %) [9–11]. В исследованиях с оригинальным аторвастатином 10 мг/сут относительный процент снижения содержания ХС ЛНП составил 35,7–38 %, в настоящем исследовании — 34 %. Эффективность розувастатина 10 мг/сут в снижении ХС ЛНП была близка по величине (-43 %) к ожидаемым результатам, полученным в многоцентровых, рандомизированных, клинических исследованиях — 44–57 % [9–13, 14–15].

Все пациенты, участвовавшие в исследовании ЭСКАДРА, исходно имели ГЛП II а фенотипа, вероятно, поэтому значительного и достоверного снижения уровня ТГ получено не было. По данным рандомизированных, клинических исследований, статины могут снижать концентрацию ТГ в среднем на 20-30 %, в зависимости от их исходного уровня [9, 13, 16]. По данным литературы, статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного действия на метаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на ТГ, вероятно, вторично и опосредовано через их основные эффекты по снижению ХС ЛНП. Синтетические статины (аторвастатин и розувастатин) в большей степени снижают ТГ, чем ловастатин, правастатин и симвастатин, однако, и в этих случаях, снижение ТГ не носит дозозависимый характер [16].

В исследовании ЭСКАДРА был отмечен разный эффект статинов на ХС ЛВП: от +9 % (симвастатин) и до +20 % (розувастатин). Механизмы влияния статинов на уровень ХС ЛВП весьма сложны и противоречивы. По данным контролируемых исследований, флувастатин повышает уровень ХС ЛВП до 20 %, симвастатин — до 14 %, аторвастатин, может даже снижать содержание ХС ЛВП [17]. Существует точка зрения, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС ЛНП, оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС ЛВП, чем синтетические статины [17,18].

Комбинированная терапия эзетимиба со статинами. Индивидуальный ответ на терапию статинами (при исключении заболеваний или состояний, которые могут повлиять на содержание липидов) обусловлен: базальным уровнем синтеза ХС, полигенным наследованием изоформ коферментов системы цитохрома (скорость метаболизма), активностью системы обратного всасывания желчных кислот [19]. В научной литературе появились сообщения, что максимальный липид-снижающий эффект при монотерапии синтетическими статинами в максимальных дозах может быть у тех пациентов, у кого достигается максимально снижение маркеров синтеза (латостерол/холестерин) и минимальным повышением маркеров абсорбции (кампестерол/холестерин) [20].

В ЭСКАДРЕ, независимо от вида статина, количество участников, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП через 3 мес терапии (плохая реакция), было достаточно велико (57 %). Дополнительный эффект снижения ХС ЛНП при добавлении к терапии статинами эзетимиба был более выражен при сочетании эзетимиба с симвастатином (-26 %), чуть менее — при комбинации с аторвастатином и в меньшей степени — с розувастатином (-13 %). Эти данные согласуются с резуль-

татами уже опубликованных исследований по комбинированной терапии с эзетимибом [21-22]. Сравнительно меньший эффект снижения ХС ЛНП при комбинации розувастатина с эзетимибом связан с исходным более выраженным, чем в других гр, снижением уровня ХС ЛНП при терапии розувастатином 10 мг в первые 3 мес лечения.

По результатам 26-недельного исследования **GUIDE (Guidelines Based Undertaking for Improvement in Dyslipidemia Related Events)** последовательное титрование дозы статина и, при необходимости, назначение комбинированной терапии статин + эзетимиб у 2577 пациентов с высоким риском ИБС позволило увеличить достижение целевого уровня ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л) с 63 % до 71 %, при этом медиана содержания ХС ЛНП уменьшилась до 2,1 ммоль/л [23].

Целевые уровни в группах хорошей и плохой реакции. Большее количество пациентов достигло целевого уровня ХС ЛНП на сильнодействующем статине розувастатин — 7 человек из 13. Примечательно, что при продолжении монотерапии симвастатином в течение 3 мес из 5 пациентов “у цели” по содержанию ХС ЛНП к концу исследования на терапии симвастатином остался только 1. Лучше всего “удержали” целевые значения больные, которые продолжили лечение синтетическими статинами. С учетом того, что большинство зарубежных исследований по достижению целевого уровня ХС ЛНП продолжались 12 нед, эти результаты представляют большое значение для обычной клинической практики. В целом больше больных, получавших розувастатин как в моно-, так и в комбинированной терапии, достигли целевого значения ХС ЛНП после начала лечения.

Безопасность моно- и комбинированной терапии. Моно- и комбинированная терапия эзетимибом и статинами в исследовании ЭСКАДРА переносилась хорошо. Ни у одного пациента не было отмечено серьезных побочных эффектов (ПЭ), потребовавших отмены препарата. В представленном исследовании была зарегистрирована хорошая переносимость даже наиболее сильной комбинации эзетимиб + розувастатин.

По результатам исследования ЭСКАДРА было показано, что независимо от выбора статина до половины больных ИБС и ГЛП не достигают целевого уровня ХС ЛНП. Эти больные являются кандидатами на комбинированную терапию эзетимиб+статин.

В исследовании также было предсказуемо показано преимущество начальных доз аторвастатина и розувастатина перед симвастатином 10 мг/сут в достижении относительного снижения ($\Delta\%$) содержания ХС ЛНП при длительном (12 нед) лечении больных ИБС и ГЛП. Необходимо отметить, что в настоящее время рекомендованный целевой уровень ХС ЛНП у пациентов группы высокого

риска и у больных с документированной ИБС $< 2,0$ ммоль/л, тогда как в период проведения исследования “целевым” был уровень ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л [5]. Хотя, по данным эпидемиологических исследований, средний уровень ХС ЛНП у пациентов высокого риска ИБС, принимающих статины, в общей клинической практике в период 2005-2010гг. существенно не изменился и составляет $> 3,0$ ммоль/л. [5, 9-11, 14].

Как указывалось выше, существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению больных ИБС и достижением целевого значения ХС ЛНП в реальной клинической практике. Это несоответствие требует изменения стандартов современной гиполипидемической терапии статинами. К этим изменениям следует отнести повышение начальных доз статинов (к примеру, симвастатин с 10 мг/сут до 20-40 мг/сут), более частое использование синтетических статинов (аторвастатин и розувастатин) и комбинированной терапии — статинов с эзетимибом.

Ограничение результатов исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выводы, сделанные по результатам этой работы, справедливы только для больных ИБС с ДЛП с исходным уровнем ХС ЛНП в диапазоне 3,81-4,53 ммоль/л. Основные выводы работы сделаны для временного интервала до 24 нед; вполне вероятно, что эффективность гиполипидемической терапии эзетимибом и статинами при более длительных сроках наблюдения будет другая. Каждый пациент с ИБС и ДЛП дает индивидуальную реакцию на терапию статинами, поэтому использование средних значений ХС ЛНП и других липидов имеет условный характер и отражает ситуацию для гр в целом.

Заключение

Со времени регистрации эзетимиба в РФ прошло < 6 лет. За это время в мировой научной литературе появилась масса публикаций по изучению эффективности и переносимости эзетимиба, как добавления к монотерапии статинами, так и в составе фиксированной комбинации — Инеджи. По результатам “Исследования двух столиц” 2006 было показано, что добавление эзетимиба 10 мг/сут на 2 мес к лечению статинами у больных ИБС, которые наблюдались в повседневной практике ($n=245$), позволило получить дополнительное снижение ХС ЛНП на 30-33 % [24]. Это позволило увеличить количество больных, достигших целевых значений ХС ЛНП на 53 % в первичной и на 34 % во вторичной профилактике. Из завершенных международных сравнительных исследований с Инеджи наибольшую практическую значимость, по мнению авторов, имеют такие проекты, как **IN-CROSS** (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), **IN-PRACTICE** (Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice) [25]. По дизайну в этих исследованиях, пациенты, не достигшие целевых значений ХС ЛНП, переключались на терапию Инеджи в разных дозировках (эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 80 мг/сут). В исследовании **IN-CROSS**, процент пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП < 2 ммоль/л, на терапии эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 20 мг/сут составил 38 %, на монотерапии розувастатином — 19 %, а больных, достигших уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л — 25 % (Инеджи) и 11 % (розувастатин 10 мг/сут), соответственно.

Таким образом, в российском исследовании **ЭСКАДРА** изучалась эффективность, переносимость монотерапии и комбинированной терапии эзетимиба с начальными дозами оригинальных статинов. Добавление эзетимиба 10 мг/сут к любому из статинов позволяет дополнительно снизить уровень ХС ЛНП на 20-30 % и существенно приблизить пациентов с ИБС к современным целевым значениям ХС ЛНП не более 2 ммоль/л. Лечение как монотерапией, так и комбинированной терапией эзетимиб+статины переносилось хорошо. В представленном исследовании > 50 % пациентов, независимо от того, какой оригинальный статин они получали, потребовали перевода на комбинированную терапию. Эти данные свидетельствуют о том, что ответ на монотерапию статинами не всегда предсказуем, и примерно треть пациентов может быть отнесена к категории “low-responder” или с плохой реакцией. В этих ситуациях использование принципа “двойного ингибирования” (добавление к терапии статинами эзетимиба 10 мг/сут или перевод на Инеджи) позволяет более эффективно контролировать уровень ХС ЛНП. В текущем исследовании **IMPROVE-IT** (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (сравнение эффективности симвастатина 80 мг/сут vs эзетимиба 10 мг/сут + симвастатина 80 мг/сут) у больных после ОКС по “твердым” конечным точкам проверяется гипотеза, что дает снижение ХС ЛНП практически до физиологических концентраций (1,5-2,0 ммоль/л) [26,27]. Результаты **IMPROVE-IT** с твердыми конечными точками (ожидаются в 2013 г) помогут окончательно определить роль эзетимиба и Инеджи при лечении тяжелых категорий больных ИБС и атеросклерозом. Вместе с тем, врачи всего мира активно назначают эзетимиб и Инеджи, поскольку альтернатива двойному ингибированию в достижении уровней ХС ЛНП $< 2,0$ ммоль/л на сегодня пока отсутствует.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер и профил 2006; 5(5): 58-63.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваск тер и профил, 2009; 8(6). Приложение 3.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Apr;16(2):121-37.
4. 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.
5. Waters DD, Broton C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Circulation 2009;120 (1):28-34.
6. 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.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 5 (6):324-8.
8. Davidson MN, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia JACC 2002. 40. 2125-34.
9. Jones P, Kafonek S., Laurora I.. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES Study) Am. J Cardiol 1998. 81 (5) 582-7.
10. Jones P, Davidson M, Stein E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) Am J Cardiol 2003, 93, 152-60.
11. Stender S, Schuster H, Barter P. et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. Diabetes Obes Metab. 2005 7(4): 430-8
12. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins Am J Med 2001. 111 (3) 185-91.
13. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Cardiol. 2001, 87(5):554-9.
14. Olsson AG, Istad H, Luurila O et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolaemia Am Heart J 2002. 144. 1044-51.
15. Olsson AG, Pears J, McKellar J, et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolaemia Am J Cardiol. 2001, 88 (5) p. 504-8.
16. Stein E, Lane M, Laskarzewski P et al. Comparison of Statins in Hypertriglyceridaemia Am J Cardiol 1998, 81 (4A) 66B-9.
17. Grouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, 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)1476-77, A7.
18. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. Int J Clin Pract 1999. 53, 609-11.
19. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. Eur Heart J 2002, 23(3):200-6.
20. van Himbergen, Matthan NR, Resteghini N et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. J Lipid Research 2009;50(4):730-9. Epub ahead a print.
21. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, 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.
22. Sager P.T., Melani L., Lipka L. et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein Am J Cardiol, 2003, 92, 1414-18.
23. Teoh H, Mendelsohn AA, Goodman SG, et al. Guidelines Based Undertaking for Improvement in Dyslipidemia Related Events (GUIDE) Investigators. Usefulness of statin-ezetimibe combination to reduce the care gap in dyslipidemia management in patients with a high risk of atherosclerotic disease. Am J Cardiol. 2009, 104(6):798-804.
24. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу "Исследование двух столиц". Фарматека 2006; 8:59-64.
25. Farnier M, Aversa M, Missault L. 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.
26. Canon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart 2008;156:826-32.
27. Califf R, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am J Cardiol 2010; in press.

Поступила 19/07-2010