

## Консенсус Совета Экспертов

# Роль комбинированной гиполипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) в коррекции нарушений липидного обмена у больных хронической болезнью почек

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 75-78

Поступила 05/07-2013

Принята к публикации 08/07-2013

### Expert Consensus

### Role of combination lipid-lowering therapy (simvastatin/ezetimibe 20/10 mg) in the correction of lipid metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 75-78

Совет Экспертов состоялся 6 апреля 2013г в Москве и проходил под эгидой Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению проблем атеросклероза (НОА), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР).

#### Председатели Совета Экспертов:

Президент Европейского общества атеросклероза, проф. А. Катапано (Италия), Президент РКО, акад. РАМН Е.В. Шляхто (Россия), Президент РНМОТ, акад. РАМН А.И. Мартынов (Россия).

**Участники — Эксперты:** акад. РАМН В.С. Моисеев, акад. РАМН Р.Г. Оганов, член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, член-корр. РАМН М.В. Шестакова, проф. А.С. Аметов, проф. С.А. Бойцов, проф. М.Г. Бубнова, проф. С.В. Виллевалде, проф. А.С. Галявич, проф. Ю.А. Карпов, проф. Ж.Д. Кобалава, проф. Н.А. Козиолова.

**Цель Совета Экспертов:** представить актуальность проблемы диагностики и лечения липидных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в Российской Федерации (РФ) и обсудить место комбинированной гиполипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) в лечении дислипидемии (ДЛП) у этих больных с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

#### Актуальность проблемы

Популяционные эпидемиологические исследования с включением больных хронической болезнью почек (ХБП) свидетельствуют о высокой распространенности как ранних, так и развернутых стадий ХБП в РФ (Смирнов А.В. и др., 2004; Добронравов В.А. и др., 2004; Биков Б.Т. и др., 2009; Швецов М.Ю. и др., 2011). По данным Регистра Российского диализного общества в 2007г различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получали >20 тыс. человек. Ежегодный прирост числа таких больных в среднем составляет 10,5%. При этом средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере ХБП страдают лица, составляющие трудоспособную часть населения [1].

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) лежат в основе ~2/3 всех случаев ХБП [2, 3], а основной причиной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4]. Установлено, что риск развития ССЗ у пациентов с ХБП в 3–6 раз выше, чем в общей популяции, и в среднем в 10 раз выше у пациентов, находящихся на диализе [1, 5]. Эти данные заставляют пересмотреть «традиционную» точку зрения на нефрологию как узкоспециализированную область внутренней медицины [1] и требуют активного вовлечения в решение проблемы ХБП врачей различных специальностей: кардиологов, эндокринологов, терапевтов. Это необходимо для обеспечения диагностики ХБП на ранних стадиях, своевременного начала профилактики и лечения. В последние десятилетия был проведен ряд фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение факто-

ров, лежащих в основе сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП и возможностей их предупреждения. В этой связи одним из актуальных и перспективных направлений является изучение роли липид-корректирующей терапии у пациентов с ХБП.

#### Липид-корректирующая терапия у пациентов с ХБП — современное состояние проблемы в РФ

ХБП рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ [5, 6], а с 2011г — как эквивалент ишемической болезни сердца ИБС по риску [7]. В рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии (ДЛП) Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ЕОК/ЕОА 2011), а также в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г), пациенты с ХБП, определяемой по сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (таблица 1) [8], относятся к категории очень высокого риска развития смертельного ССО [7, 9].

**Эксперты обсудили вопрос:** Существует ли в настоящее время в РФ недостаточная осведомленность врачей терапевтов, кардиологов и эндокринологов о значимости и современных подходах к коррекции липидных нарушений у больных ХБП?

В настоящее время данные, которые позволили бы проанализировать частоту назначения липид-корректирующей терапии (ЛКТ) и степень достижения целевых

уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в российской популяции пациентов с ХБП ограничены. Закончен набор российских пациентов в исследование DYSIS II (Dyslipidemia International Study — Международное исследование по ДЛП), в котором проводится оценка частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП и анализ назначаемой липидкорректирующей терапии у пациентов со стабильной ИБС, в т.ч. и у пациентов с ХБП.

**Эксперты пришли к общему мнению**, что в настоящее время проблема недостаточной диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных ХБП среди кардиологов, эндокринологов и терапевтов является актуальной. Современные подходы к контролю уровня липидов и липопротеидов крови при ХБП нуждаются в дальнейшей актуализации для профилактики развития ССО атеросклеротического генеза у пациентов с ХБП.

### Результаты исследования SHARP — инновационные подходы снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению ДЛП ЕОК/ЕОА 2011, а также Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012г), первичной целью лечения пациентов с ХБП является снижение ХС ЛНП (уровень доказательности I-A) [7, 9]. Снижение ХС ЛНП уменьшает риск ССЗ у больных ХБП (уровень доказательности II-A-B) [7]. Для пациентов с ХБП при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (3–5 стадии) — это уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [7, 9]. Вторичные цели ЛКТ — показатели ХС не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) и аполипопротеина (апо) В. Для замедления прогрессирования ХБП и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) следует рассматривать использование статинов (уровень доказательности II-A-C) [7]. У больных умеренной и тяжелой ХБП 3–4 стадии для достижения целевого уровня ХС ЛНП показано назначение статинов в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом (уровень доказательности — II-A-B) [9].

Достижение целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) (статинов + эзетимиб). Сниженная СКФ является ФР развития миопатии, а риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы статина [10]. Кроме того, при назначении медикаментозной терапии при ХБП необходимо учиты-

вать путь элиминации препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Все эти факторы свидетельствуют о настороженности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают применение комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП.

Предпосылками для проведения исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection) стали успехи липидкорректирующей терапии у пациентов высокого риска с нормальной функцией почек, т.к. было показано, что снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами у этих больных приводит к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и коронарной реваскуляризации. Однако у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП эффекты такого снижения противоречивы [11].

Мета-анализы рандомизированных исследований, проведенных преимущественно у больных без ХБП, показали, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (ИМ или коронарной смерти), ИИ и коронарной реваскуляризации примерно на 20% при снижении уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л [12, 13]. У пациентов с расчетной СКФ (рСКФ) >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, страдающих ССЗ атеросклеротического генеза, влияние статинов на частоту ССО, по-видимому, не зависит от почечной функции. Однако при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> стремительно нарастают патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличивается риск нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности (СН).

В связи с этим важным представляется вопрос об эффективности ГЛТ, направленной на снижение ХС ЛНП, у пациентов с прогрессирующей ХБП [11].

Целью исследования SHARP явилась оценка эффективности и безопасности комбинации симвастатина с эзетимибом у больных ХБП.

В рандомизированное, двойное слепое исследование были включены 9270 больных с ХБП: 3023 на диализе и 6247 — без него, и отсутствием указаний на ИМ или коронарную реваскуляризацию в анамнезе. 4650 больных получали комбинированную терапию симвастатином с эзетимибом, 4620 пациентов — плацебо. Больные были рандомизированы в 2 группы: комбинированной терапии симвастатином (20 мг/сут) с эзетимибом (10 мг/сут) и плацебо.

Результаты исследования показали, что за период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС ЛНП в группе симвастатина с эзетимибом снизился в среднем на 0,85 ммоль/л (стандартная ошибка 0,02 при приверженности лечению ~2/3 больных); соответственно на 17%

Таблица 1

Современная классификация ХБП

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
1	Нормальный уровень или повышение СКФ	≥90
2	Легкое снижение СКФ	60–89
3А	Умеренное снижение СКФ	45–59
3В		30–44
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

уменьшилось число крупных атеросклеротических осложнений — первичная конечная точка: несмертельный ИМ, коронарная смерть, негеморрагический инсульт, любая артериальная реваскуляризация — 526 (11,3%) и 619 (13,4%); отношение рисков (ОР) составило 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,94;  $p=0,0021$ ) (рисунок 1). Число несмертельных ИМ или случаев коронарной смерти в группе симвастатина с эзетимибом снизилось незначительно — 213 (4,6%) и 230 (5,0%) случаев; ОР 0,92, 95% ДИ 0,76–1,11 ( $p=0,37$ ), но частота негеморрагических МИ — 131 (2,8%) и 174 (3,8%); ОР 0,75, 95% ДИ 0,60–0,94 ( $p=0,01$ ) и случаев артериальной реваскуляризации — 284 (6,1%) и 352 (7,6%); ОР 0,79, 95% ДИ 0,68–0,93 ( $p=0,0036$ ) уменьшилась статистически достоверно [11].

Результаты исследования SHARP послужили основанием для включения в раздел безопасности назначения лекарственных препаратов у пациентов с ХБП рекомендаций KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) информации об «отсутствии увеличения токсичности комбинации симвастатин 20 мг / эзетимиб 10 мг в сут. у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или находящихся на диализе» [8].

**Эксперты обсудили вопрос:** Могут ли результаты исследования SHARP служить основанием для рассмотрения комбинированной ГЛТ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) как эффективного и безопасного лечения пациентов с ХБП? Относится ли это к пациентам с СД 2 типа (СД-2) и ХБП?

**Эксперты пришли к общему мнению,** что результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SHARP по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии (низкая доза статина симвастатин + эзетимиб 20/10 мг/сут.) по снижению риска развития основных атеросклеротических событий у пациентов с ХБП могут служить основанием для назначения комбинированной ГЛТ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг/сут.) пациентам с ХБП 3–5 стадии.

Сложным остается вопрос о необходимости начала лечения статинами тех пациентов, которые находятся на диализе и ранее не получали липидкорректирующую терапию. В руководстве KDOQI (Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD) 2012 по ведению пациентов с ХБП и СД прописано, что том случае, если пациент с СД находится на диализе, и ранее не получал статины, начинать терапию статинами не рекомендуется (1В) [6].

СД — наиболее часто встречающаяся причина ХБП, а быстро растущая распространенность СД во всем мире свидетельствует, что доля ХБП, вследствие СД, будет возрастать и далее [6, 14]. Это обуславливает актуальность разработки подходов к ведению пациентов с СД и ХБП. В обновленном руководстве KDOQI по клинической практике СД и ХБП 2012г [6] для снижения ХС ЛНП рекомендуется использовать статины или сочетание статинов с эзетимибом для снижения риска основных атеросклеротических событий у больных СД и ХБП, в т.ч. у пациентов с почечным трансплантатом (1В).

Эксперты проанализировали современные подходы к лечению ХБП у пациентов с СД, а также данные исследования SHARP: на момент рандомизации 33% пациентов ( $n=3023$ ) получали поддерживающий диализ, а 23%

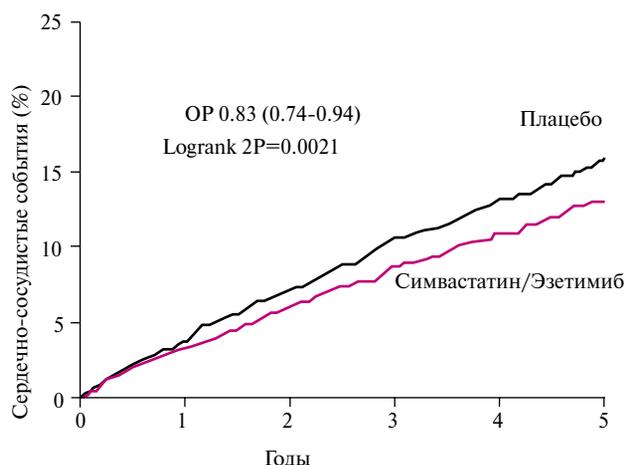


Рис. 1 Результаты комбинированной конечной точки в исследовании SHARP.

( $n=2094$ ) страдали СД; доля тех и других в группах, получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом и плацебо, была равна, и **пришли к общему мнению,** что полученные результаты снижения риска ССО на фоне комбинированной терапии могут распространяться на популяцию больных ХБП и СД.

В последние годы получены доказательства дополнительных преимуществ комбинированной ГЛТ (статины + эзетимиб) у пациентов с СД-2 по сравнению с больными без СД-2. Анализ 27 рандомизированных исследований показал, что комбинированная терапия (статины + эзетимиб) достоверно эффективнее снижала ХС ЛНП, ХС-нелВЛП, апоВ/апоА1 у пациентов с СД [15].

Возможным механизмом, объясняющим выявленный феномен, является повышение экспрессии гена белка Нимана-Пика (NPC1L1) при гликемии, предположительно рассматривающийся в качестве мишени действия эзетимиба. В итоге это проявляется более выраженным гипополипидемическим действием комбинированной терапии (статины + эзетимиб) у пациентов с СД-2 по сравнению с пациентами без СД-2 [16].

**Экспертами был обсужден вопрос:** Могут ли результаты исследования SHARP по снижению риска ССО атеросклеротического генеза при ХБП экстраполироваться на всю популяцию пациентов очень высокого риска?

В процессе дискуссии Эксперты привели данные мета-анализа исследования СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators), в котором было показано соответствие степени снижения уровня ХС ЛНП и риска развития ССО: снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к 20% снижению риска ССО [12, 13], в то время как достигнутое в исследовании SHARP снижение ХС ЛНП на 0,85 ммоль/л привело к 17% снижению риска сердечно-сосудистых событий, соответственно.

**Эксперты пришли к общему мнению** о возможности распространенности результатов исследования SHARP на популяцию пациентов, относящихся к категории очень высокого риска.

### Новое показание ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) по профилактике основных ССО у пациентов с ХБП

13.09.2012г Министерство здравоохранения и социального развития зарегистрировало новое показание для

препарата ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) в дозе 20/10 мг — профилактика основных ССО у пациентов с ХБП [17].

Экспертами был обсужден вопрос о роли ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) 20/10 мг в лечении пациентов с ХБП.

Эксперты пришли к единому мнению, что новое показание для назначения препарата ИНЕДЖИ, основанное на результатах исследования SHARP, позволяет рассматривать ИНЕДЖИ как один из эффективных и безопасных методов контроля уровня липопротеинов крови для снижения риска развития основных ССО у пациентов с ХБП. ИНЕДЖИ может быть рекомендован пациентам с ХБП 3–5 стадии.

## Литература

1. National Guidelines. Chronic kidney disease: substantive provisions, the definition, diagnosis, screening, approaches to prevention and treatment (project). <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению (проект) <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
3. Shestakova MV, Dedov II. Diabetes and chronic kidney disease. М. ООО «Medizinsкое informazionное agentstvo» 2009; 482 p. Russian (Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009; 482 с).
4. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR, et al. Lipid abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2011; 171:135–42.
5. Renal function and prediction of cardiovascular risk. National Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6), Suppl. 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 3).
6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (5): 850–86.
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Atherosclerosis* 217S (2011); S1–44.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013; 3 (1):1.
9. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. National Guidelines. V review. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4), Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные рекомендации, V пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (4), Приложение 1).
10. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 121–36.
11. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–92. Epub 2011 Jun 12.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
14. Shestakova MV. Diabetes and chronic kidney disease: modern diagnostic and treatment. *Vestnik RAMN* 2012; 1: 45–50. Russian (Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник РАМН* 2012; 1: 45–50).
15. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diab Obes Metab* 2011; 13: 615–28.
16. Ravid Z, Bendayan M, Delvin E, et al. Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G873–85.
17. Instruction for use of the drug Inegy. Russian (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инеджи).