

Вплив комбінації розувастатину та езетимібу на атеросклеротичну бляшку у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Атеросклероз – складний хронічний процес, в основі якого лежать надмірна запальна відповідь та накопичення ліпідів. На сьогодні існують три основні підходи до ведення осіб з атеросклеротичною ішемічною хворобою серця (ІХС): медикаментозне лікування, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та аортокоронарне шунтування (АКШ). Х. Wang et al. провели дослідження з метою вивчення ефективності поєднання езетимібу зі статинами, зокрема розувастатином, у пацієнтів з атеросклеротичною ІХС. Автори проаналізували вплив потужної ліпідознижувальної терапії на ураження коронарних артерій та фактори й можливі механізми запалення. Отримані результати опубліковані в журналі Heart, Lung and Circulation (2016; 25: 459-465).

Приблизно 80% летальних випадків через серцево-судинні захворювання (ССЗ) пов'язані з атеросклеротичною ІХС (Libby et al., 2011). Фармакотерапія є ключовою стратегією для всіх осіб з ІХС, зокрема пацієнтів з пограничними ураженнями коронарного русла, вираженим стенозом коронарної артерії, які не можуть чи не бажають проходити ЧКВ та/або АКШ. Статини здатні ефективно стабілізувати або зменшити бляшку шляхом зниження рівня ліпідів у крові, покращити прогноз, скоротити захворюваність і смертність серед хворих (Schwartz et al., 2001). Однак деякі пацієнти погано відповідають на ці препарати навіть у максимальних дозах. У таких випадках необхідно комбінувати статини з іншими гіполіпідемічними засобами.

У дослідженні Х. Wang et al. пацієнтам із пограничними ураженнями коронарного русла та/або тяжкою атеросклеротичною ІХС у поєднанні з гіперліпідемією, які не могли чи не хотіли проходити ЧКВ або АКШ, призначали комбінацію розувастатину та езетимібу чи лише розувастатин. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВУЗД) і віртуальну гістологію використовували для визначення розміру коронарної бляшки та змін її клітинного складу до й після лікування.

Матеріали й методи дослідження Вибірка пацієнтів

У дослідження було включено 106 пацієнтів (168 уражень) відділення кардіології з 2011 по 2014 рр. Критеріями включення були: виявлення шляхом проведення коронароангіографії (КА) одного чи більше атеросклеротичних уражень коронарної артерії (пограничних та/або тяжких), загальний ХС $\geq 5,2$ ммоль/л та/або ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) $\geq 3,6$ ммоль/л. Пограничний стеноз становив 40-70%, тяжкий – понад 75%, виявлені за допомогою кількісної КА. Критерії виключення: протипоказання до втручання чи призначення статинів (наприклад, активний гепатит), високий рівень трансаміназ (більш ніж двократне перевищення норми).

Пацієнти були рандомним чином розподілені на дві групи лікування:

- перша група отримувала розувастатин 10 мг та езетиміб 10 мг (n=55);
- друга група отримувала розувастатин 10 мг (n=51).

Суттєвих відмінностей у базових характеристиках між двома досліджуваними групами не виявлено (p>0,05). Основними кінцевими точками випробування були новий або повторний інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, кардіальна смерть, інсульт.

Обстеження та процедури

Рівень ліпідів у крові, високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та матриксну металопротеїназу 9 (ММР-9) вимірювали до лікування, через 1, 6 і 12 місяців після нього. КА та ВУЗД проводили повторно через 12 місяців після терапії. Пацієнти підписали інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні, інтервенційне обстеження та лікування (включно із ВУЗД).

Рівень загального ХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ЛПНЩ у сироватці

крові вимірювали стандартними ферментативними методами, вчСРБ – імунотурбидиметричним. ІЛ-6 та ММР-9 визначали за допомогою імуноферментного аналізу ELISA. КА проводили через доступ до променевої артерії, за неможливості – правої стегнової. Було проаналізовано ступінь ураження коронарної артерії, додатково – судини діаметром понад 2,5 мм. Після КА шляхом виконання ВУЗД вимірювали такі показники, як площа зовнішньої еластичної мембрани (ЕЕМ), мінімальна площа просвіту (MLA), площа поперечного перерізу бляшки (ЕЕМ-MLA) та навантаження бляшкою – ступінь стенозу (MLA/ЕЕМ $\times 100\%$).

Статистичний аналіз

Всі дані аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS 13.0 (Чикаго, Іллінойс, США). Результати вимірювань були виражені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Середні показники у двох групах порівнювали з використанням t-тесту для незалежних вибірок. Середні значення у групі до та після лікування були зіставлені за допомогою парного t-тесту. Значення p<0,05 вважали статистично значущими.

Результати дослідження

Первинна кінцева точка

Первинні кінцеві точки знижувалися ефективніше при застосуванні комбінації препаратів розувастатин +

езетиміб порівняно з монотерапією розувастатином. У групі розувастатину був один пацієнт з новим випадком ІМ та п'ятеро з симптомами нестабільної стенокардії. При лікуванні розувастатином і езетимібом не було нових або повторних ІМ, у двох хворих виявлено симптоми нестабільної стенокардії (p<0,05).

Рівень ліпідів у крові та запальних цитокінів

Венозну кров натщесерце було взято у пацієнтів обох груп вранці до лікування та через 1, 6 і 12 місяців після нього для встановлення рівня ліпідів у крові та запальних цитокінів. Вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ, вчСРБ, ІЛ-6 та ММР-9 зменшився після терапії в обох групах порівняно з параметрами до лікування. Крім того, вищезазначені показники були нижчими у групі розувастатину та езетимібу, ніж серед пацієнтів, що приймали лише розувастатин (p<0,05) (табл. 1, 2).

Зображення ВУЗД та віртуальної гістології

Як показано на рисунку, ЕЕМ, MLA, навантаження бляшки, ЕЕМ-MLA та відсотковий вміст некротичної частини бляшки були зіставними у групах комбінації препаратів розувастатин + езетиміб та розувастатину перед лікуванням без суттєвої статистичної різниці (p>0,05). Через 12 місяців навантаження бляшки, ЕЕМ-MLA та відсотковий вміст некротичної частини бляшки ефективніше зменшилися у групі лікування розувастатином і езетимібом, ніж лише розувастатином (p<0,05).

Обговорення

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів.

Табл. 1. Рівень ліпідів у крові у пацієнтів двох груп до та після лікування (X $\pm$ S)

Параметри	Загальний ХС (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Група комбінації препаратів розувастатин + езетиміб				
До лікування (місяці)	5,65 $\pm$ 2,47	3,62 $\pm$ 1,18	1,13 $\pm$ 0,21	1,97 $\pm$ 0,67
Після лікування (місяці)				
1	5,01 $\pm$ 0,98	3,05 $\pm$ 0,79	1,15 $\pm$ 0,28	1,88 $\pm$ 0,79
6	3,93 $\pm$ 0,79 ^{1,2}	1,95 $\pm$ 0,61 ^{1,2}	1,23 $\pm$ 0,45	1,51 $\pm$ 0,25 ^{1,2}
12	3,21 $\pm$ 0,82 ^{1,2}	1,37 $\pm$ 0,83 ^{1,2}	1,26 $\pm$ 0,41	1,19 $\pm$ 0,32 ^{1,2}
Група розувастатину				
До лікування (місяці)	5,58 $\pm$ 2,58	3,48 $\pm$ 1,26	1,13 $\pm$ 0,22	1,90 $\pm$ 0,65
Після лікування (місяці)				
1	5,25 $\pm$ 1,12	3,11 $\pm$ 0,86	1,14 $\pm$ 0,43	1,87 $\pm$ 0,87
6	4,36 $\pm$ 1,07 ¹	2,38 $\pm$ 0,91 ¹	1,18 $\pm$ 0,50	1,83 $\pm$ 0,61
12	4,02 $\pm$ 0,91 ¹	1,85 $\pm$ 0,79 ¹	1,30 $\pm$ 0,49	1,76 $\pm$ 0,38

Примітки: ¹ p<0,05 vs показники до лікування у тій самій групі; ² p<0,05 vs показники у групі розувастатину.

Табл. 2. Зміни рівня запальних цитокінів у пацієнтів двох груп до та після лікування (X $\pm$ S)

Параметри	вчСРБ (мг/л)	ІЛ-6 (нг/л)	ММР-9 (мг/л)
Група комбінації препаратів розувастатин + езетиміб			
До лікування (місяці)	9,35 $\pm$ 3,21	272,36 $\pm$ 20,74	971,63 $\pm$ 238,32
Після лікування (місяці)			
1	5,62 $\pm$ 1,71 ^{1,2}	198,21 $\pm$ 18,69	684,76 $\pm$ 189,54
6	3,02 $\pm$ 1,65 ^{1,2}	163,81 $\pm$ 17,42 ^{1,2}	425,69 $\pm$ 135,82 ^{1,2}
12	2,04 $\pm$ 1,71 ^{1,2}	112,36 $\pm$ 14,58 ^{1,2}	210,38 $\pm$ 110,75 ^{1,2}
Група розувастатину			
До лікування (місяці)	9,43 $\pm$ 3,11	281,08 $\pm$ 21,25	968,95 $\pm$ 241,76
Після лікування (місяці)			
1	7,18 $\pm$ 1,26	236,73 $\pm$ 20,11	779,85 $\pm$ 210,58
6	4,28 $\pm$ 1,72 ¹	192,87 $\pm$ 19,62 ¹	596,42 $\pm$ 178,67 ¹
12	3,17 $\pm$ 1,49 ¹	159,35 $\pm$ 17,82 ¹	385,92 $\pm$ 131,82 ¹

Примітки: ¹ p<0,05 vs показники до лікування у тій самій групі; ² p<0,05 vs показники у групі розувастатину.

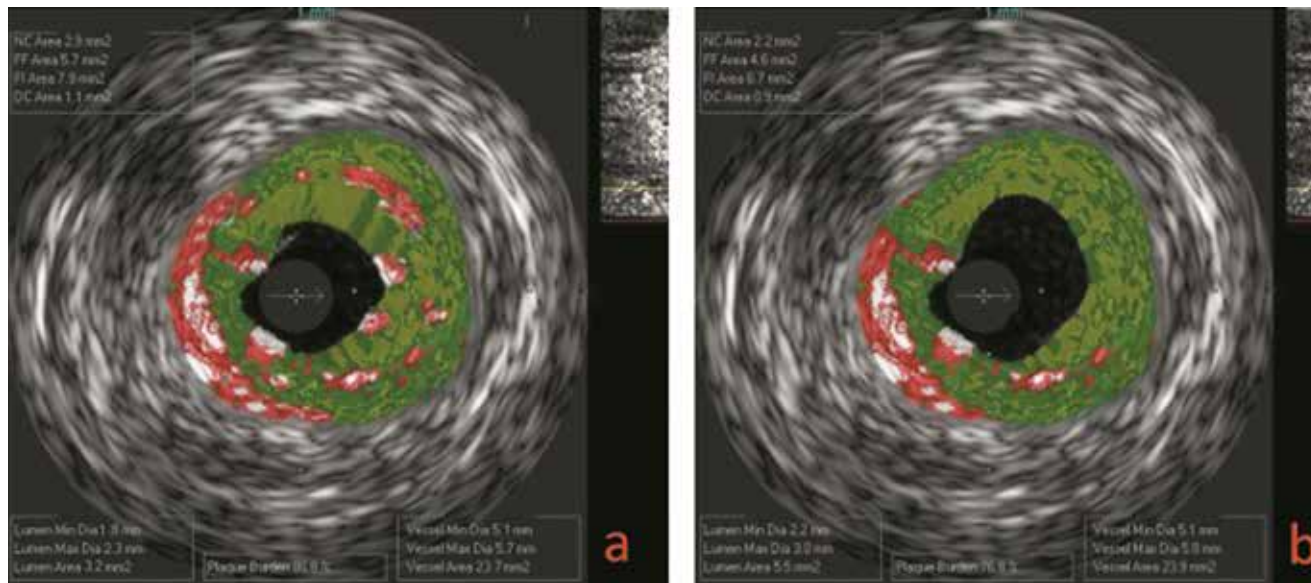


Рисунок. Результати віртуальної гістології / ВУЗД: а – зображення перед лікуванням комбінацією розувастатин + езетиміб; б – зображення після терапії комбінацією розувастатин + езетиміб демонструє очевидне зменшення навантаження на бляшку та її некротичну частину

Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Така дія езетимібу приводить до активізації печінкових рецепторів ХС ЛПНЩ та збільшує кліренс циркулюючого ХС ЛПНЩ. Езетиміб головним чином блокує всмоктування екзогенного ХС, діє на щіткову кайму клітин кишечника та гальмує всмоктування ХС і рослинних стеролів. Це може зменшувати надходження ХС до печінки, стимулювати синтез печінкових рецепторів ЛПНЩ та прискорювати метаболізм ЛПНЩ.

За даними багатьох досліджень, езетиміб здатний знижувати абсорбцію ХС у кишечнику на 54-67% (Sudhop et al., 2002; van Heek et al., 2001; Califf et al., 2009). Інші випробування підтвердили, що у пацієнтів при лікуванні статинами, в яких рівень ХС ЛПНЩ не досягав нормального рівня або цільового значення, комбінація статину з езетимібом зменшувала ХС ЛПНЩ і ТГ, збільшувала ХС ЛПВЩ та апопротеїн АІ (Patrick et al., 2002).

Оскільки езетиміб та статини мають різні ліпідознижувальні механізми дії, X. Wang et al. (2016) об'єднали їх для досягнення найпотужніших ефектів лікування. Було показано, що розувастатин + езетиміб ефективно знижують загальний ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та посилюють ліпідознижувальні ефекти.

У раніше проведених клінічних випробуваннях вплив розувастатину та езетимібу на площу коронарної бляшки не розглядався. Однак X. Wang et al. (2016) виявили, що розувастатин + езетиміб здатні додатково зменшувати площі та стабілізувати структуру бляшок завдяки зниженню рівня ліпідів і потужному пригніченню запалення.

Окрім того, у клінічному дослідженні IMPROVE-IT оцінювали лікування езетимібом та статинами у пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром. Автори відзначили суттєве зниження ХС ЛПНЩ на фоні лікування комбінацією статину та езетимібу, що привело до значного зменшення ризику розвитку кардіальних подій порівняно з монотерапією статинами. До того ж жодних побічних чи токсичних явищ не спостерігалось (Cannon et al., 2015).

На додачу, в низці досліджень було продемонстровано, що СРБ є незалежним фактором ризику розвитку атеросклеротичної ІХС. ІЛ-6 також нерозривно пов'язаний із цим та бере участь у запальному процесі при нестабільній бляшці. Підвищена концентрація ІЛ-6 показує, що бляшки схильні до розриву. ММР можуть руйнувати позаклітинний матрикс в умовах нейтрального рН. Вони значною мірою впливають на товщину фіброзної оболонки та вміст колагену. Надмірна секреція ММР-9 спричиняє розрив атеросклеротичної бляшки шляхом деградації колагену в фіброзній оболонці (Li et al., 2008).

У раніше проведених дослідженнях було підтверджено, що езетиміб у поєднанні зі статинами здатен значно знижувати рівень вСРБ (Devaraj et al., 2006; Sager et al., 2005). У дослідженні ENHANCE також показано, що езетиміб + статини можуть краще впливати на зниження рівня ХС ЛПНЩ та СРБ (на цей показник – вдвічі) (Kastelein et al., 2005).

Коли концентрація ХС ЛПНЩ зменшується до певного рівня, езетиміб знижує маркери запалення, посилюючи інгібувальну дію статинів на СРБ у печінці (Gomma et al., 2004).

Слід зазначити, що останнім часом ВУЗД та віртуальна гістологія / ВУЗД широко використовуються для оцінки навантаження коронарної атеросклеротичної бляшки та її стабільності. У багатьох попередніх дослідженнях, в яких вивчали вплив статинів на бляшки, було підтверджено, що вони можуть інгібувати їх шляхом зниження рівня ХС ЛПНЩ.

У випробуванні X. Wang et al. (2016) ВУЗД та віртуальна гістологія / ВУЗД застосовувалися для оцінки впливу потужних гіполіпідемічних засобів розувастатину та езетимібу на бляшки. Отримані результати дослідження показали, що комбінація розувастатину та езетимібу здатна ефективно знижувати рівень ліпідів у крові й інгібувати експресію запальних цитокінів, значно зменшувати навантаження бляшки та стабілізувати її.

Варто зауважити, що це дослідження включало осіб із тяжкою ІХС. Інтенсивна фармакотерапія є ключовою стратегією у цій групі хворих. Серед доступних на сьогодні методів гіполіпідемічна терапія може забезпечити дуже велику користь. Розувастатин + езетиміб здатні зменшувати площу бляшки та стабілізувати її структуру. У дослідженні X. Wang et al. (2016) комбінація розувастатину та езетимібу ефективно знижувала ризик розвитку гострого коронарного синдрому.

Висновки

Таким чином, поєднання езетимібу зі статинами, зокрема розувастатином, здатне дієво знижувати рівень ліпідів у крові. Це пов'язано з потужним інгібувальним ефектом розувастатину та езетимібу на запальні цитокіни, що зменшує навантаження бляшки і поліпшує її стабільність. Така лікувальна тактика є особливо корисною для пацієнтів з атеросклеротичною ІХС.

Довідка «ЗУ»

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), що вийшли 2019 р., фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ на 1-му кроці передбачає призначення високоактивних статинів до найвищої толерантної дози для зниження ризику ССЗ (I, A). Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, до статину слід додати езетиміб (I, B) – 2-й крок.

На українському фармринку представлені препарати **Розуліп®** (1 таблетка містить 10 або 20 мг розувастатину) та **Розуліп® Плюс** (1 капсула містить 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу) компанії «ЕГІС» (Угорщина).

Серед переваг згаданих препаратів слід відзначити широкий спектр дозування, актуальність комбінації та вдале співвідношення ціна/якість, що суттєво підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Підготувала **Олена Коробка**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*

У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*

Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. N Engl J Med 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.

Р.П. №УА/16808/01/01, УА/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

