

Ю.С. Рудык, д.м.н., профессор, отдел клинической фармакологии и фармакотерапии, ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины», г. Харьков

Эзетимиб: Место в гиплипидемической терапии

Открытие японскими учеными А. Endo и М. Kuroda и успешное внедрение в клиническую практику ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) позволило радикальным образом изменить ситуацию со вторичной профилактикой атеросклероза во многих экономически развитых странах мира. Так, в США за последние 10 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сократилась на 30%, и теперь доля указанной патологии в структуре общей смертности не превышает 30%.



Ю.С. Рудык

В настоящее время статины являются обязательным компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики. Эффективность этого класса препаратов бесспорна прежде всего во вторичной профилактике у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у лиц, имеющих ее эквиваленты (цереброваскулярные заболевания, атеросклероз периферических артерий). Целевые для ИБС уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в соответствии с положением об эквивалентах ИБС корректны и в отношении сахарного диабета. Современные руководства по предупреждению и лечению атеросклеротических заболеваний предлагают в качестве целевых довольно низкие уровни ХС ЛПНП [1, 18, 20].

Достижение низких уровней ХС ЛПНП оказалось возможным в условиях контролируемых испытаний, не включавших больных с очень высокими исходными уровнями липидов, комбинированными дислипидемиями, сопутствующими заболеваниями (например, с признаками изменений функции печени), лиц, по тем или иным причинам не переносящих статины. Тем не менее считается, что данные исследований, свидетельствующих о полезности достижения низких уровней ХС ЛПНП, могут быть экстраполированы на всех потенциальных кандидатов на проведение гиплипидемической терапии в повседневной медицинской практике. Однако у реальных больных на эффективность гиплипидемической терапии влияют многие факторы, так или иначе затрудняющие достижение современных терапевтических целей.

Одним из методов усиления гиплипидемического эффекта является использование более высоких доз статинов [30]. В частности, эксперты Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP ATP III) на основании результатов крупных эпидемиологических исследований, в которых применялись статины, выделили группы пациентов с очень высоким риском осложнений атеросклероза [26]. Этим пациентам рекомендовано поддерживать целевые уровни ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л или добиваться снижения его уровня на 30-40% от исходных значений. В настоящее время в европейских и многих национальных рекомендациях целевые уровни ХС ЛПНП регламентированы в зависимости от степени риска [28, 33], однако такой подход имеет некоторые ограничения. Гипохолестеринемическая активность флувастатина невелика и при применении высоких доз. Что касается правастатина, то о его дозах, превышающих 40 мг/сут, практически ничего не известно. Результаты испытания A to Z симвастатина в дозе 80 мг, очевидно, ограничат его широкое применение. Полузабытый ловастатин высокоэффективен в дозе 80 мг/сут, но его эффективность изучалась в небольших исследованиях по оценке гипохолестеринемической активности и о ее безопасности при длительном применении практически ничего не известно. Высокоактивен аторвастатин в дозе 80 мг. Безопасность этой дозы (и достигнутого

с ее помощью выраженного снижения ХС ЛПНП) продемонстрирована в крупных испытаниях (т. е. на тщательно подобранных пациентах). Однако эта доза применяется относительно редко в обычной повседневной клинической практике в Украине, и неизвестно, насколько широко она может быть использована у реальных больных.

Еще одним из способов усиления гиплипидемической терапии является создание новых статинов с более высокой гиплипидемической активностью. После неудачи с церивастатином, специфическая активность которого во много раз превосходила таковую имевшихся к моменту его появления других статинов (поэтому он применялся в дозах, во много раз меньших), возникла определенная осторожность в отношении новых активных препаратов.

Увеличение доз и внедрение новых активных статинов наряду с охватом широкого контингента (условия рандомизированных испытаний часто отличаются от реальной клинической практики) сопряжено с повышением частоты возникновения побочных эффектов (миалгий, миопатий, рабдомиолиза, повышения активности печеночных ферментов) [23].

Эти опасения заставили ученых искать дополнительные возможности снижения уровня ХС ЛПНП. Перспективный вариант — комбинированная терапия, т. е. применение двух или более препаратов с разным механизмом действия. Эта задача была реализована с созданием препарата эзетимиб, применяемого в качестве компонента комбинированной гиплипидемической терапии для усиления гипохолестеринемического эффекта статинов. В отличие от последних эзетимиб ингибирует всасывание пищевого и билиарного ХС в кишечнике [8].

Эзетимиб получил широкое распространение в США и других развитых странах как средство, позволяющее достичь низких целевых уровней ХС ЛПНП в случаях, когда это не удается с помощью статинов или пациенты по каким-то причинам не могут принимать статины в высоких дозировках [29]. Комбинация 10 мг эзетимиба с низкими дозами статинов позволяет достичь значительного снижения ХС ЛПНП без увеличения риска побочных эффектов, ассоциированного с применением высоких доз статинов.

Фармакологические свойства эзетимиба

Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюкуроновой кислотой и образует метаболит, более активный в отношении абсорбции ХС, чем эзетимиб. Эзетимиба глюкуронид вступает в энтерогепатическую циркуляцию с периодом полужизни в плазме около 22 ч. Эзетимиб фиксируется в кишечнике на поверхности энтероцитов и блокирует специфический белок, способствующий транспорту ХС из просвета кишечника [6, 25]. Уменьшение поступления ХС из энтероцитов и, соответственно, истощение его запасов в гепатоцитах способствуют ускорению синтеза ХС внутри клетки [36], поэтому блокада абсорбции ХС эзетимибом приводит к относительно небольшому по современным меркам

эффекту: уровень ХС ЛПНП крови снижается примерно на 20%. Дальнейшее увеличение дозировки не ведет к существенному повышению эффективности терапии [39]. При назначении эзетимиба в виде монотерапии у пациентов с первичной гиперхолестеринемией в минимальной дозе 5 мг/сут уровень ХС ЛПНП снижается на 15,7%, а при назначении обычной терапевтической дозы 10 мг/сут — на 18,5%. Влияние эзетимиба на другие липидные параметры незначительно: уровень триглицеридов (ТГ) снижается на 6-8%, уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) повышается на 2-4%.

Период полувыведения препарата составляет 22 ч, что позволяет назначать его 1 р/сут утром или вечером. Эзетимиб не метаболизируется изоформами цитохрома P450 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при его комбинированном назначении с препаратами, метаболизирующимися перечисленными изоформами цитохрома P450. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, циметидина, пероральных контрацептивов, толбутамида [8].

Эзетимиб: безопасность терапии

Монотерапия эзетимибом в редких случаях может сопровождаться головной и абдоминальной болью, запором, диареей, метеоризмом, тошнотой, миалгией. Крайне редко наблюдали ангионевротический отек и сыпь (0,0001 и 0,001% соответственно). При монотерапии эзетимибом частота повышения уровня печеночных ферментов (АсАТ/АлАТ) не отличается от таковой при приеме плацебо (0,5 и 0,3%). По данным обзора безопасности комбинированной терапии эзетимибом и статинами, включившем 13 978 пациентов, частота повышения уровня печеночных ферментов при комбинации эзетимиб/статины не превышает таковую при монотерапии статинами (0,8 против 0,6% соответственно). Результаты этого обзора имеющихся рандомизированных исследований плацебо контролируемых исследований свидетельствуют, что добавление эзетимиба к статинотерапии не увеличивает риска миопатии, повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), рабдомиолиза, гепатотоксичности, желудочно-кишечных нарушений и не приводит к повышению частоты отмены проводимой терапии из-за побочных эффектов [31].

При применении эзетимиба не влияло на протромбиновое время (суррогатный маркер активности витамина К) и концентрацию жирорастворимых витаминов А, D и E в плазме крови.

С позиций безопасности эзетимиб не рекомендуется назначать детям, лицам с умеренной и выраженной печеночной недостаточностью, комбинировать с циклоспорином, холестирамином [8, 39].

Новые возможности комбинированной гиплипидемической терапии

С конца 1990-х г. проведено много клинических исследований с использованием эзетимиба в монотерапии

в комбинации с различными статинами, фибратами и в качестве дополнительной терапии у больных ИБС и пациентов с высоким риском атеросклероза, не достигающих целевых уровней ХС ЛПНП [16].

В ряде плацебо контролируемых исследований II-III фазы сравнивали гиплипидемическую эффективность и переносимость эзетимиба 10-50 мг/сут в качестве монотерапии [13, 39]. Клинические исследования показали, что эзетимиб — это препарат, предназначенный, главным образом, для комбинированной терапии с любыми статинами во всем диапазоне доз.

С появлением в клинической практике эзетимиба возможности комбинированной терапии при выраженной гиперхолестеринемии существенно улучшились. Совместное применение статина и эзетимиба считается принципиально новым подходом к гиплипидемической терапии по следующим соображениям. С одной стороны, блокада синтеза ХС в клетках, достигаемая с помощью статинов, увеличивает его абсорбцию из кишечника. С другой стороны, блокада эзетимибом абсорбции ХС энтероцитами увеличивает его синтез, поэтому для получения лучших результатов в отношении снижения уровня ХС ЛПНП необходима одновременная блокада двух основных механизмов холестерина гомеостаза (рис. 1) [3].

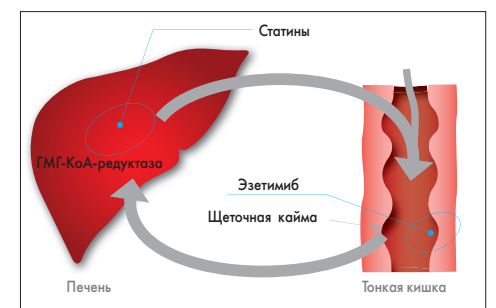


Рис. 1. Эзетимиб + статин: блокада основных механизмов холестерина гомеостаза

Давно известен тот факт, что соотношение дозы статина и эффективности имеет нелинейный характер [3]. Удвоение дозировки статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП лишь на 6% (т. н. правило «шести»). Таким образом, гипохолестеринемическая эффективность 3-шагового удвоения дозы статина эквивалентна одноразовому применению более безопасной комбинации эзетимиб 10 мг / статин 10 мг (рис. 2) [39].

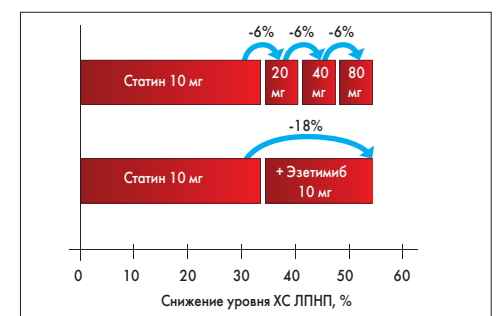


Рис. 2. Место комбинированной гиплипидемической терапии: снижение уровня ХС ЛПНП на 18% — 1 шаг вместо 3

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению целесообразности включения эзетимиба в терапию

статином, было EASE [34] с участием 3030 пациентов, получавших на момент включения в исследование статины на протяжении не менее 5 нед. У 77% больных диагностирована ИБС или ее эквиваленты, у 17% – два и более факторов риска ИБС. Аторвастатин получали 30% пациентов, симвастатин – 30%, правастатин – 20%, остальные принимали флувастатин или ловастатин. Все больные были рандомизированы на две группы: пациенты 1-й группы (n=2020) получали комбинированную терапию статином в дозе, принимаемой ранее, и эзетимибом в дозе 10 мг; пациенты 2-й группы (n=1010) получали статин и плацебо. Через 6 нед регистрировали степень снижения содержания ХС ЛПНП и количество больных, у которых были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, рекомендованные Национальной образовательной программой США по гиперхолестеринемии. Результаты показали, что добавление 10 мг эзетимиба к проводимой терапии статином дополнительно снизило содержание ХС ЛПНП в среднем на 23%, при этом лечение было эффективным у пациентов, у которых не удалось достичь целевых значений ХС ЛПНП при проведении монотерапии статином.

В плацебо контролируемом исследовании VYVA [10], включавшем 1902 пациента, в течение 6 нед сравнивалась эффективность и безопасность аторвастатина (10; 20; 40 или 80 мг) и комбинированного препарата, содержащего эзетимиб/симвастатин в соответствующих дозировках (10/10, 10/20, 10/40 или 10/80 мг). При сопоставлении соответствующих дозировок комбинированный препарат оказался более эффективным, чем аторвастатин, – степень снижения ХС ЛПНП при комбинированном лечении составила 47-59% против 36-53% в группе аторвастатина. Важным оказалось и то, что применение аторвастатина чаще сопровождалось увеличением уровня трансминаз по сравнению с комбинированным лечением.

Исследования, проведенные с использованием розувастатина, действие которого сопоставлялось с таковым фиксированных комбинаций эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20; 40 и 80 мг), показали более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП при комбинации препаратов в сравнении с 10; 20 и 40 мг розувастатина [17]. В исследовании EXPLORER изучена эффективность комбинированной терапии эзетимибом и розувастатином. Розувастатин в дозе 40 мг снижал содержание ХС ЛПНП на 57,1%, а в комбинации с эзетимибом (10 мг) показатель удалось увеличить до 69,8% [11].

Представляет интерес работа, в которой сообщается об эффективности эзетимиба в комбинации с аторвастатином при лечении больных с первичной гиперхолестеринемией [9]. Целью работы являлась оценка эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с аторвастатином у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. На фоне гиполипидемической диеты 628 пациентов с уровнем ХС ЛПНП 3,8-6,5 ммоль/л и ТГ <4 ммоль/л были рандомизированы в одну из 10 групп активной терапии на протяжении 12 нед: плацебо, эзетимиб 10 мг, аторвастатин 10; 20; 40 и 80 мг; эзетимиб 10 мг + 10; 20; 40 и 80 мг аторвастатина. Первичной конечной точкой исследования было снижение ХС ЛПНП в группах монотерапии (эзетимиб или аторвастатин в разных дозах) или в группах комбинированной терапии (эзетимиб и его комбинация с разными дозами аторвастатина). В целом в группе комбинированной терапии 10; 20; 40 или 80 мг выявлено преимущество в снижении ХС ЛПНП по сравнению с соответствующим показателем в группе монотерапии аторвастатином (54,5 против 42,4%; p<0,01) или эзетимибом (54,5 против 18,4%; p<0,01). В группе комбинированной терапии получено более выраженное снижение уровня общего ХС (-9%), ТГ (-8%) и увеличение содержания ХС ЛПВП (3%) по сравнению с таковым при монотерапии

аторвастатином. При сочетании эзетимиба 10 мг с аторвастатином 10 мг получено такое же снижение ХС ЛПНП и ТГ, как и при монотерапии аторвастатином 80 мг (50 против 51% и по 31% в каждой группе соответственно).

Переносимость комбинации эзетимиб + аторвастатин была хорошей. В одинаковом по дизайну исследовании при изучении эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с симвастатином у 668 пациентов с первичной гиперхолестеринемией были получены аналогичные результаты [21].

Клинические исследования, проведенные в России («Исследование двух столиц»), показали, что добавление 10 мг/сут эзетимиба к любому из статинов в любой дозе дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 25-30% по сравнению с монотерапией статином. Терапия симвастатином или аторвастатином в дозе 10 мг/сут в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут позволяет снизить содержание ХС ЛПНП так же, как монотерапия симвастатином или аторвастатином в дозе 80 мг/сут [5].

В 2009 г. были представлены результаты исследования гиполипидемической эффективности комбинированной терапии аторвастатином и эзетимибом у 2055 лиц старше 65 лет с доказанным сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском развития ИБС, у которых не были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП [24]. Все пациенты на протяжении 6 нед принимали аторвастатин в дозе 10 мг/сут, затем рандомизировались в группу аторвастатина в дозе 10 мг/сут в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед или в группу монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут в течение 6 нед с последующим увеличением дозы до 40 мг/сут на протяжении 6 нед. Комбинированное лечение аторвастатином и эзетимибом оказалось более эффективным по сравнению с увеличением дозы аторвастатина: количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП (<2 ммоль/л), в группе эзетимиб/аторвастатин составило 60,5% против 49,7% в группе аторвастатина 20 мг/40 мг. Переносимость терапии оказалась хорошей в обеих группах.

По мнению исследователей более эффективное снижение уровня ХС ЛПНП с использованием низкой дозы статина особенно актуально у пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, когда назначение высоких доз статинов нежелательно.

При описании гиполипидемического действия того или иного препарата обычно используют средние цифры, свидетельствующие об эффективности его применения; для эзетимиба это снижение уровня ХС ЛПНП на 16-18% при приеме 10 мг препарата. В то же время у конкретного пациента эти показатели могут значительно отличаться от средних значений. В последние годы большое количество исследований посвящено возможностям прогноза индивидуального ответа на лекарственный препарат на основе генетических особенностей пациента. В небольшом исследовании, включавшем 101 больного, удалось выявить различия в чувствительности к эзетимибу в зависимости от генотипа белка – транспортера ХС в энтероцитах [27]. Было показано, что генетические особенности этого специфического белка – переносчика ХС влияют на уровень ХС ЛПНП плазмы крови, скорость абсорбции ХС и эффективность эзетимиба. Были выявлены весьма редкие варианты врожденной устойчивости к препарату. Кроме того, описан вариант генетического полиморфизма, при котором применение эзетимиба оказалось на 15% эффективнее по сравнению с терапией в основной группе больных. Носителями такого генетического варианта оказались около 30% пациентов. Поскольку подобный анализ проводился и у пациентов, включенных в исследования EASY и

VYVA, эти данные касаются не только монотерапии эзетимибом, но и его комбинации со статинами действия [35].

К настоящему времени имеются лишь единичные данные по эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с фибратами, в соответствии с которыми комбинация эзетимиб 10 мг / симвастатин 20 мг в одной таблетке с фенофибратом 160 мг позволяет снизить уровень ТГ до 50%, ХС ЛПНП – на 45,8% и повысить уровень ХС ЛПВП на 18,7%.

Плейотропные (нелипидные) эффекты эзетимиба пока мало изучены. В литературе есть сведения, что эзетимиб усиливает влияние статинов на уровень С-реактивного белка [13].

В последнее время в мировой литературе появилось достаточно публикаций об эффективности и безопасности фиксированной комбинации симвастатина и эзетимиба [4, 12, 22]. В этих работах продемонстрирована эффективность фиксированных комбинаций симвастатин/эзетимиб по сравнению с монотерапией аторвастатином и розувастатином во всем диапазоне доз. Однако никаких указаний на то, что добавление эзетимиба к статину, как правило, приводящее к более выраженному снижению ХС ЛПНП, сопровождается усилением клинического эффекта, до последнего времени не было. Реальные перспективы такого подхода стали определяться после окончания рандомизированных клинических исследований с жесткими конечными точками.

Весной 2007 г. были опубликованы результаты первого такого исследования по комбинированной терапии ENHANCE с участием 720 пациентов с семейной гиперхолестеринемией, которые после рандомизации получали лечение эзетимибом 10 мг / симвастатином 80 мг или монотерапию симвастатином 80 мг с плацебо в течение 24 мес [32]. В ENHANCE проверялась следующая гипотеза: более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, достигаемое применением статинов в комбинации с гипохолестеринемическим средством с другим механизмом действия эзетимибом, будет сопровождаться лучшим действием на толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных и бедренных артерий, чем действие одного статина (в процессе анализа было решено ограничиться учетом изменений только ТИМ сонных артерий). В результате оказалось, что дополнительное снижение ХС ЛПНП с применением принципиально другого способа воздействия не сопровождается эффектом, который в настоящее время принято использовать как суррогатный маркер влияния на клинические исходы (в том отношении, что выраженное замедление прогрессирования изменений стенки сонных артерий позволяет надеяться на положительный клинический эффект при длительном приеме вызвавшего это замедление средства). Положительным результатом исследования было то, что переносимость монотерапии симвастатином в высоких дозах и комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин была хорошей. В то же время правильность гипотезы о том, что дополнительное «нестатиновое» снижение ХС ЛПНП приведет к замедлению прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов или даже к их регрессу, не подтвердилась. Этот отрицательный результат стал основанием для оживленной дискуссии [15]. По мнению экспертов, испытание ENHANCE было спланировано и проведено с участием небольшого количества пациентов с семейной гиперхолестеринемией (особая популяция) и было ориентировано на суррогатную (промежуточную) конечную точку – ТИМ, на основании которой нельзя сделать вывод о клинической эффективности лекарства.

8 января 2009 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) опубликовало официальное заявление относительно анализа результатов исследования

ENHANCE. Результаты исследования ENHANCE не меняют позицию FDA по поводу того, что повышенный уровень ХС ЛПНП – это риск кардиологических заболеваний и снижение уровня ХС ЛПНП уменьшает этот риск. Уровень ХС ЛПНП снизился на 56% в группе пациентов, принимавших эзетимиб 10 мг / симвастатин 80 мг (в одной таблетке), и на 39% в группе симвастатина 80 мг/сут (разница достоверна). Позиция FDA заключается в том, что пациенты не должны прекращать прием эзетимиба и его комбинации со статином или других препаратов, снижающих уровень ХС, и им следует обратиться к лечащему врачу в случае возникновения вопросов по эффективности и безопасности такого лечения.

В соответствии с британскими рекомендациями интенсивная гиполипидемическая терапия предусматривает применение статинов как терапию первой линии, в качестве альтернативной стратегии – комбинированную терапию (эзетимиб / полиненасыщенные кислоты / фибраты + статины) [1].

В исследовании SEAS изучали влияние комбинированной терапии эзетимибом 10 мг / симвастатином 40 мг по сравнению с монотерапией симвастатином на частоту развития больших коронарных событий в течение 4 лет у 1873 пациентов с аортальным стенозом [37, 38]. Аортальный стеноз довольно часто встречается у пожилых людей с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Изменения створок аортального клапана при данной патологии носят воспалительный характер и близки к атеросклеротическим. Факторы риска совпадают с обычными факторами риска атеросклероза. Соответственно, довольно давно возникло предположение, что гиполипидемическая терапия, в частности применение статинов, может благоприятно повлиять на прогрессирование изменений аортального клапана и прогноз при этом заболевании. Сочетание статина с эзетимибом, препятствующим всасыванию ХС в кишечнике, позволило достичь выраженного снижения ХС ЛПНП, не прибегая к высоким дозам статинов. Комбинированная терапия позволила добиться снижения уровня ХС ЛПНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль/л) и частоты ишемических событий на 22%, хотя достоверной разницы между группами по первичным конечным точкам получено не было. Лечение в обеих группах переносилось хорошо.

Продолжающееся исследование IMPROVE-IT изучает эффективность комбинации эзетимиб/симвастатин в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ИБС и инсульта) в сравнении с применением симвастатина в качестве монотерапии. В это многоцентровое исследование включены 18 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом, результаты ожидаются к 2012 г. После завершения испытания будет сделано окончательное заключение о возможности усиления клинического эффекта при добавлении эзетимиба к статину [19].

COURAGE: ангиопластика vs консервативного лечения

Какие же сегодня есть основания для применения эзетимиба, кроме того факта, что его комбинация со статинами приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП? Одними из наиболее значимых в этом плане являются данные, полученные в известном проекте COURAGE [14]. Исследование было призвано ответить на вопрос: насколько целесообразно проводить коронарную ангиопластику при стабильной стенокардии, если консервативное лечение соответствует современным рекомендациям?

Продолжение на стр. 22.

Ю.С. Рудик, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малой НАМН України», г. Харків

Эзетимиб: место в гиплипидемической терапии

Продолжение. Начало на стр. 20.

В исследование были включены 2287 пациентов с объективными признаками ишемии миокарда. Из них 1149 больных вошли в группу, в которой интенсивная медикаментозная терапия сочеталась с проведением ангиопластики, 1138 пациентов – в группу только консервативного лечения. Первичной конечной точкой было развитие нефатального инфаркта миокарда либо смерть от любой причины. Средний срок наблюдения составил 4,6 года (от 2,5 до 7 лет). Больные получали антитромбоцитарные препараты – ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сут или (при ее непереносимости) клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Если пациента рандомизировали в группу ангиопластики, он получал ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель в соответствии с рекомендациями. Антиишемическая терапия включала метопролол, амлодипин и изосорбида мононитрат как в виде монотерапии, так и в сочетаниях. Пациенты также получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны для вторичной профилактики. Обязательным был интенсивный режим назначения гиплипидемических средств (статины в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом); при этом значения ХС ЛПНП должны были быть в диапазоне 1,55–2,2 ммоль/л. Когда достигался целевой уровень ХС ЛПНП, прилагались усилия для достижения целевых значений ХС ЛПВП (>1,03 ммоль/л) и ТГ (<1,69 ммоль/л). Для этого к проводимой терапии добавляли ниацин или фибраты.

Результаты COURAGE, как известно, обескуражили мировую кардиологическую общественность. Оказалось, что проведение ангиопластики никак не влияет на выживаемость и частоту развития острого коронарного синдрома (рис. 3, 4). Анализ полученных данных не выявил ни одной подгруппы, в которой бы регистрировались преимущества ангиопластики.

Ключевой вывод исследования COURAGE – оптимизация медикаментозного лечения больного стабильной стенокардией делает ненужным проведение ангиопластики коронарных артерий, при этом принципиальной частью лечения была интенсивная гиплипидемическая терапия, важным компонентом которой оказался эзетимиб.

В настоящее время в соответствии с российскими рекомендациями [2] основная сфера применения эзетимиба – комбинированная терапия с невысокими дозами различных статинов. Существуют особенности применения данного препарата у отдельных категорий пациентов. В частности, эзетимиб можно назначать в виде монотерапии для лечения больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые в силу различных причин не переносят терапию статинами. Препарат можно назначать в комбинации со статинами у больных гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, если:

– уровень ХС ЛПНП остается высоким (>2,5 ммоль/л) на фоне максимально высоких доз статинов (симвастатин 80 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут);

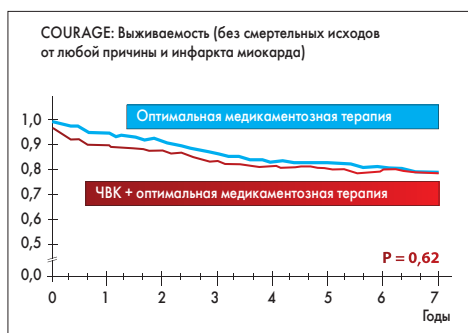


Рис. 3. Уровень общей выживаемости

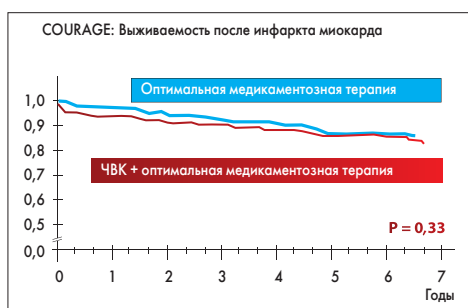


Рис. 4. Выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда

– отмечается плохая переносимость высоких доз статинов.

С практической точки зрения важно, что сочетание эзетимиба со статинами может рассматриваться как альтернативная стратегия интенсивной гиплипидемической терапии при неадекватном контроле уровня ХС ЛПНП на фоне применения высоких доз статинов у пациентов с:

- ИБС;
- сахарным диабетом;
- заболеванием периферических артерий;
- артериальной гипертензией.

Применение комбинации эзетимиба 10 мг / статин 10 мг является целесообразной у пациентов, которые не переносят дозу статина ≥ 20 мг, но доза 10 мг статина не позволяет адекватно контролировать уровень ХС ЛПНП. Клинически значимая непереносимость определяется как:

- выраженная миалгия (мышечные симптомы без повышения уровня КФК, которая ассоциирована с приемом статина);
- миозит (клинически значимое повышение уровня КФК с мышечными симптомами или без них), не связанный с другими причинами;
- необъяснимая другими причинами персистирующая элевация трансаминаз (>3 верхних границ нормы) [13].

Очевидно, что комбинация статинов с эзетимибом является мощным инструментом влияния на уровень ХС, включающим одновременное воздействие на синтез последнего и его абсорбцию. Сегодня эзетимиб зарегистрирован и широко применяется во многих странах в качестве дополнительного средства к терапии статинами для снижения уровней общего ХС, ХС ЛПНП в плазме крови у больных с дислипидемиями.

В Украине зарегистрирована фиксированная комбинация эзетимиба 10 мг / аторвастатина 10 мг под торговым названием Ази-Атор (Ananta Medicare Ltd, Великобритания). Она открывает новые возможности в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и снижении риска побочных явлений, наблюдаемых при монотерапии статинами в высоких дозах. Широкое использование в Украине такого подхода к лечению позволит избежать хирургического вмешательства у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, что немаловажно для лиц, которым проведение коронарной ангиопластики недоступно.

Список литературы находится в редакции.

НОВОСТИ

Предложен новый метод лечения поврежденных тканей сердца

Ученые создали подобие небольшого круглого «пластыря», способного стимулировать регенерацию клеток. Изобретение представляет собой черный кружок размером в один дюйм (2,5 см) и толщиной в человеческий волос. Он состоит из крошечных цепочек атомов углерода, которые, изгибаясь, образуют нанотрубки, проводящие ток и имитирующие шероховатую поверхность природной ткани.

Чем больше нанотрубок помещено в «пластырь», тем больше клеток вокруг него будет регенерировано. Со временем ткань должна просто перекрыть устройство. Автор изобретения – Томас Вебстер, доцент кафедры инженерных технологий и ортопедии Университета Брауна (США).

Известно, что во время сердечного приступа некоторые клетки сердца отмирают из-за кислородного голодания. Клетки не в состоянии самостоятельно восстановиться. Это вызывает нарушения сердечного ритма и увеличивает риск повторного приступа. «Пластырь» прикрепляется к поврежденному участку, стимулируя восстановление поврежденной ткани.

Исследование было опубликовано в журнале Acta Biomaterialia. По словам ученых, особенность нового изобретения заключается в том, что оно помогает регенерировать три типа клеток – мышечные, нервные и эндотелиальные. В настоящий момент исследователи провели лишь предварительные испытания. В будущем они рассчитывают использовать «нанопластырь» не только для лечения пациентов, перенесших сердечный приступ недавно, но и у лиц, у которых коронарное событие имело место много лет назад.

www.meddaily.ru

Риск инфаркта миокарда удваивается после транзиторной ишемической атаки

Риск инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, но без заболеваний коронарных артерий удваивается по сравнению с таковым в общей популяции, показали результаты нового исследования.

Этот показатель особенно высок у лиц моложе 60 лет (15-кратный риск ИМ). Кроме того, в данной группе смертность, связанная с ИМ после ТИА, была в 3 раза выше, чем у пациентов без ИМ в анамнезе.

«Учитывая, что заболевания коронарных артерий играют важную роль в смертности пациентов после ТИА, эти данные поддерживают существующее мнение, что скрининг бессимптомной ишемической болезни сердца может быть полезным у некоторых пациентов с ТИА», – заключают R.D. Brown и соавт. из Mayo Clinic (США).

Сообщение опубликовано в онлайн-версии апрельского номера Stroke.

Предыдущие исследования показали, что заболевания коронарных артерий – ведущая причина смерти в первые 5–10 лет после ТИА – составляют от 24 до 64% смертельных исходов по сравнению с 12–28% таковых, ассоциированных с инсультом.

Относительный риск для ИМ после ТИА в общей популяции составляет 2,09; для лиц младше 60 лет – 15,1. Возраст, принадлежность к мужскому полу и, как это ни парадоксально, использование липидснижающей терапии во время первой ТИА были независимыми факторами риска ИМ после ТИА.

www.abbottgrowth.ru