

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, И.П. Голикова, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Возможности комбинированной гиполлипидемической терапии

Нарушения липидного обмена являются важнейшим фактором риска атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Концентрация в плазме крови общего холестерина (ОХС) и его фракций тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) и других осложнений атеросклероза [1]. Поэтому коррекция дислипидемий является обязательным условием эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время статины являются обязательным компонентом стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями. Эффективность этого класса препаратов бесспорна, прежде всего во вторичной профилактике у пациентов с ИБС и у лиц с ее эквивалентами (сахарный диабет (СД) 2 типа, заболевания периферических артерий) [6].

Первым ярким исследованием по профилактике и лечению атеросклероза было Скандинавское исследование 4S (1994). Результаты его имеют революционное значение — впервые было доказано, что под влиянием терапии симвастатином показатели общей смертности снижаются на 30%, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — на 42% [27]. После 4S последовало крупнейшее исследование эффективности симвастатина — HPS (Heart Protection Study). Его данные представляются особенно важными, благодаря масштабности самого исследования (в нем участвовали 20 536 человек) и его результатам. Исследование продемонстрировало эффективность симвастатина в отношении предотвращения основных сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, процедур реваскуляризации), в процессе терапии этот комбинированный показатель снизился на 24%. Причем положительные результаты наблюдались во всех выделенных

подгруппах включая мужчин и женщин независимо от возраста, а также, что особенно важно, независимо от исходного уровня общего холестерина и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [19].

Результаты крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA) продемонстрировали эффективность длительного лечения статинами в уменьшении общей и сердечно-сосудистой смертности (в среднем на 30%). В исследованиях было также показано наличие прямой корреляции между снижением частоты сердечно-сосудистых событий и уменьшением уровня ХС ЛПНП [26, 28].

В недавнем метаанализе 24 клинических исследований с общим количеством пациентов около 165 тыс. убедительно показана эффективность статинов в первичной профилактике ишемических инсультов, особенно нефатальных (исследования HPS, JUPITER) [21] и был также сделан вывод о том, что агрессивная гиполлипидемическая терапия (исследование SPARCL) снижает количество повторных (особенно фатальных) ишемических инсультов, а снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 39 мг/дл приводит к уменьшению относительного риска инсульта на 21% (P. Amarengo, 2009).

Многочисленные исследования и длительный опыт клинического использова-

ния статинов сыграли важную роль в формировании современных принципов гиполлипидемической терапии. Основным контролируемым показателем липидного обмена и основной «целью» гиполлипидемической терапии является уровень ХС ЛПНП. Это связано с тем, что он тесно коррелирует с величиной сердечно-сосудистого риска, а его снижение в процессе лечения сопровождается достоверным улучшением прогноза [14]. Целевым значением ХС ЛПНП для пациентов высокого и очень высокого риска в настоящее время принято считать менее 1,8 ммоль/л (европейские и отечественные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий, 2011) [16]. Выбор именно такого количественного показателя обусловлен результатами клинических исследований, в которых его достижение ассоциировалось с максимальным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Агрессивная гиполлипидемическая терапия с использованием максимальных доз мощных современных статинов (аторвастатина, розувастатина) и значительным снижением ХС ЛПНП сопровождалась частичным регрессом атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006; SATURN, 2011).

Для большинства пациентов с ИБС монотерапии статинами вполне достаточно для достижения целевых показателей холестерина. В случаях, когда монотерапия не обеспечивает целевые уровни холестерина, целесообразно комбинированное использование гиполлипидемических средств, т.е. применение двух или более препаратов с разным механизмом действия — секвестрантами жирных кислот, фибратами, никотиновой кислотой, эзетимибом.

В настоящее время секвестранты жирных кислот на фармацевтическом рынке Украины не представлены.

Комбинированная терапия статинами и фибратами — одна из эффективных мер контроля липидов при смешанной дислипидемии (гиперхолестеринемия + гипертриглицеридемия).

Безопасность комбинации фенофибрат и симвастатина продемонстрирована в исследованиях SAFARI, FIELD. Однако на фоне довольно значительного снижения уровня ТГ и ХС ЛПНП (в группе комбинированной терапии их уровни снизились более чем на 40 и 30% соответственно), в исследованиях не доказано достоверное влияние комбинации фибрата и статина на вероятность возникновения первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального ИМ). Однако получены положительные результаты по снижению риска микроваскулярных осложнений у больных с СД 2 типа на фоне длительного приема фибратов (по результатам исследования FIELD отмечено снижение количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии — на 30%, микроальбуминурии — на 15%).

Комбинированная терапия статинами и никотиновой кислотой. Никотиновая кислота (ниацин) и ее производные как в монотерапии, так и в комбинации со статинами являются весьма эффективным способом контроля всей «липидной триады»: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Кроме того, ниацин существенно повышает уровень ХС ЛПВП, превосходя в этом отношении другие гиполлипидемические средства. Следует все же отметить, что на сегодняшний день убедительных данных о применении комбинации



М.И. Лутай

статинов с никотиновой кислотой недостаточно для того, чтобы рекомендовать ее в широкой клинической практике.

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом. Совместное применение статина и эзетимиба считается принципиально новым подходом к гиполлипидемической 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 [7].

В настоящее время эзетимиб широко применяется как средство, позволяющее достичь целевых уровней ХС ЛПНП в случаях непереносимости статинов или при неэффективности их максимально переносимых доз (впервые с этими показаниями эзетимиб представлен в Европейских рекомендациях по лечению дислипидемий 2011 года — уровень доказательств Ib, C [16] и рекомендациях Ассоциации кардиологов Украины) [6]. Комбинация эзетимиба 10 мг с более низкими дозами статинов позволяет достичь значительного снижения ХС ЛПНП без увеличения риска побочных эффектов, ассоциированного с применением высоких доз статинов.

Механизм действия эзетимиба заключается в ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. Препарат не влияет на интестинальную абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов. Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюкуроновой кислотой и образует метаболит, более активный в отношении ингибирования абсорбции ХС. Глюкуронид эзетимиба вступает в энтерогепатическую циркуляцию с периодом полужизни в плазме около 22 ч. Эзетимиб фиксируется в кишечнике на поверхности энтероцитов и блокирует специфический белок (белок Ньюмана-Пика), способствующий транспорту ХС из просвета кишечника [20]. Уменьшение поступления ХС из энтероцитов и, соответственно, истощение его запасов в гепатоцитах способствуют ускорению синтеза ХС внутри клетки, поэтому блокада абсорбции ХС эзетимибом приводит к относительно небольшому по современным меркам эффекту: уровень ХС ЛПНП крови снижается примерно на 16-18% при приеме препарата в дозах 5 и 10 мг соответственно. Но, учитывая «правильность шести», гиполлипидемическая эффективность 3-шагового удвоения дозы статина эквивалентна одноразовому применению более безопасной комбинации эзетимиба 10 мг и статина 10 мг.

Эзетимиб не влияет на активность желудочной и панкреатической липаз (как орлистат), на метаболизм желчных кислот (как ионообменные смолы), на проницаемость мицелл (как маргарины на основе растительных стеролов). Поскольку период полужизни препарата составляет 22 ч, это дает основание назначать его один раз в сутки, утром или вечером. Эзетимиб не катаболизируется через изоформы цитохрома CYP 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при комбинированном назначении эзетимиба с препаратами, метаболизирующимися

аторвастатин 10 мг,
эзетимиб 10 мг

АЗИ-АТОР

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА

www.azi-ator.com.ua

ВМЕСТЕ – СИЛЬНЕЕ!

- Высокая гиполлипидемическая эффективность
- Достижение целевого уровня липидов у большинства пациентов
- Быстрое снижение атерогенных фракций липидов
- Минимальный риск побочных эффектов
- Высокий комплаенс – 1 раз в сутки независимо от приема пищи

ANANTA
MEDICARE

Ananta Medicare Ltd. (Великобритания)
ул. Искринская, 37, г. Харьков, Украина, 61050
тел.: +38 (057) 739-03-00 (многоканальный)
www.anantamedicare.com

Регистрационное свидетельство № UA/10870/01/01 согласно приказу МОЗ Украины № 652 от 04.08.2010

через перечисленные изоформы цитохрома CYP. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, циметидина, пероральных контрацептивов [13].

Эффективность гиполипидемического действия эзетимиба индивидуальна и зависит от 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. 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.

По данным одного из наиболее крупных обзоров профиля безопасности комбинированной терапии эзетимибом и статинами, включившем 13 978 пациентов, частота повышения уровня печеночных ферментов при комбинации эзетимиба и статинов не превышает такую при монотерапии статинами (0,8 против 0,6% соответственно). Доказано, что добавление эзетимиба к статинотерапии не увеличивает риска развития миопатии, повышения уровня креатинфосфокиназы, рабдомиолиза, гепатотоксичности, желудочно-кишечных нарушений и не приводит к повышению частоты отмены проводимой терапии из-за побочных эффектов [15].

С конца 1990-х гг. проведено много клинических исследований с использованием эзетимиба в монотерапии и в комбинации с различными статинами, фибратами у больных ИБС, пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигающих целевых уровней ХС ЛПНП при монотерапии статинами. Клинические исследования показали, что эзетимиб – это препарат, предназначенный главным образом для комбинированной терапии с любыми статинами во всем диапазоне доз.

• EASE – 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 статинами [24].

• VYVA – в течение 6 нед сравнивалась эффективность и безопасность аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг) и комбинированного препарата, содержащего эзетимиб и симвастатин в соответствующих дозировках (10/10, 10/20, 10/40 или 10/80 мг). 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 трансаминаз по сравнению с комбинированным лечением [10].

• EXPLORER – изучалась эффективность розувастатина (20, 40 и 80 мг) в комбинации с эзетимибом (10 мг). В группе комбинированной терапии 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%; $p < 0,01$). Также 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 [11].

• «Исследование двух столиц» (Россия) показало, 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 статинами. 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 эффективно, как монотерапия симвастатином или аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Переносимость терапии оказалась хорошей в обеих группах.

• ENHANCE – не показало преимущества влияния комбинации эзетимиба 10 мг и симвастатина 80 мг на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией по сравнению с монотерапией симвастатином 80 мг в течение 24 мес, несмотря на дополнительное снижение ХС ЛПНП.

• SEAS – изучалось влияние комбинированной терапии эзетимибом 10 мг и симвастатином 40 мг по сравнению с монотерапией симвастатином на частоту развития больших коронарных событий в течение 4 лет у пациентов с аортальным стенозом. Несмотря на то что комбинированная терапия позволила добиться снижения уровня ХС ЛПНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) и снижения частоты ишемических событий на 22%, достоверной разницы между группами по первичным конечным точкам получено не было.

• SHARP – показало, что снижение уровня холестерина при назначении комбинации симвастатина и эзетимиба у больных с хроническими заболеваниями почек приводило к значительному (на 17%) снижению риска «первичной конечной точки» (нефатальный ИМ, коронарная смерть, негеморрагический инсульт, потребность в реваскуляризации) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

• IMPROVE-IT (результаты исследования ожидаются в 2013 году, включено около 18 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом) – изучается эффективность комбинации эзетимиба и симвастатина на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИБС и инсульта) в сравнении с монотерапией симвастатином.

В этом году опубликованы данные метаанализа 27 клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность монотерапии статинами (10 517 пациентов) и комбинации статина с эзетимибом (11 714 больных). Добавление эзетимиба к уже принимаемому ранее статином давало дополнительное снижение уровня ОХС на 10,1%, ХС ЛПНП на 15,1% (к симвастатину – 14-17%, ловастатину – 14%, правастатину – 13%, аторвастатину – 12%), триглицеридов – на 4,7% и повышение уровня ХС ЛПВП на 1,6%. В группе статинов уровень ХС ЛПВП повысился на 2,1% по сравнению с исходным, а в группе комбинированной терапии – на 3,7% ($p < 0,0001$). При этом исходные клинические характеристики пациентов (возраст, раса, пол, сопутствующие заболевания) влияли незначительно, но достоверно на степень снижения ХС и в группе монотерапии, и в группе комбинированного лечения. В анализе также отмечено, что добавление эзетимиба было более эффективным у больных, принимавших статины ранее, не смотря на то что исходный уровень ХС у них был ниже. Авторы предполагают, что пациенты, которые плохо отвечают на статинотерапию, имеют исходно более высокий базовый уровень абсорбции холестерина или компенсаторное повышение абсорбции ХС при приеме статинов, будут лучше отвечать на терапию эзетимибом [23].

С практической точки зрения важно, что сочетание эзетимиба со статинами может рассматриваться как альтернативная стратегия интенсивной гиполипидемической терапии при неадекватном контроле уровня ХС ЛПНП на фоне применения высоких доз статинов у пациентов с ИБС, СД, заболеваниями периферических артерий, артериальной гипертензией и др. [9].

В настоящее время в Украине зарегистрирована фиксированная комбинация эзетимиба 10 мг и аторвастатина 10 мг под торговым названием Ази-Атор (Ananta Medicare Ltd, Великобритания).

Продолжение в следующем номере. 3



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Асоціація аритмологів України
European Heart Rhythm Association
Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ

II науково-практична конференція ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ СЕРЦЯ



17-18 травня 2012 року
м. Київ



Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Національний науковий центр "Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України

XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ



26-28 вересня 2012 р., м. Київ