

Эффективность, безопасность и комплаенс — три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина

Д.м.н. М.А. Максимов¹, профессор А.Г. Обрезан^{2,3}, к.м.н. И.С. Бурашникова¹, А.А. Шикалева¹

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

³ООО «ММЦ «СОГАЗ», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, которая вносит существенный вклад в общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Статины, в первую очередь розувастатин, относятся к лекарственным средствам первого выбора при гиперлипидемии, обеспечивая клинически значимое снижение атерогенных липопротеидов. Было неоднократно показано, что достижение целевых уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и экономит затраты на здравоохранение. Добавление эзетимиба к розувастатину приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП и является более безопасным в отношении нежелательных лекарственных реакций по сравнению с увеличением дозы статинов в монотерапии. Значительно больше пациентов, получавших комбинацию розувастатин+эзетимиб, по сравнению с монотерапией розувастатином достигают целевого уровня ХС не липопротеидов высокой плотности вследствие того, что оба препарата работают синергично. Фиксированная комбинация увеличивает комплаенс, что придает уверенности в успехе лечения. Сочетание розувастатина с эзетимибом в препарате Розулип® Плюс можно считать комбинацией выбора у пациентов с дислипидемией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с клинической и экономической точки зрения.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом, эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний, безопасность гиполипидемической терапии, Розулип Плюс.

Для цитирования: Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Бурашникова И.С., Шикалева А.А. Эффективность, безопасность и комплаенс — три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина. РМЖ. 2019;8(1):41–45.

ABSTRACT

Efficacy, safety and compliance — three points of success in cholesterol lowering

M.L. Maximov¹, A.G. Obrezan^{2,3}, I.S. Burashnikova¹, A.A. Shikaleva¹

¹Kazan State Medical Academy, the branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

²St. Petersburg State University

³MMC SOGAZ LLC, St. Petersburg

One of the leading factors in cardiovascular diseases pathogenesis is dyslipidemia, which contributes significantly to the overall mortality, including from its pathology. Statins, and in particular rosuvastatin, are the first-line drugs in hyperlipidemia, providing a clinically significant reduction in atherogenic lipoproteins. It has been repeatedly shown that cholesterol (CS) target levels achievement of low density lipoproteins (LDL) leads to a significant reduction in the cardiovascular complications risk and savings in health care costs. Ezetimibe addition to rosuvastatin leads to a more pronounced decrease in LDL CS and is safer against adverse drug reactions, compared with an increase in the statins dosage in monotherapy. Significantly more patients treated with the rosuvastatin + ezetimibe combination, compared with rosuvastatin monotherapy, achieve the CS target level of non-high density lipoproteins, due to the fact that both drugs work synergistically. This fixed combination increases compliance and gives the physician more confidence that the patient will continue to follow the prescribed therapy. The combination of rosuvastatin with ezetimibe in the drug Rosulip® Plus can be considered as the combination of choice from clinical and economic point of view in patients with high and very high cardiovascular risk dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemia, statins, fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe, treatment efficacy of cardiovascular diseases, lipid-lowering therapy safety, Rosulip Plus.

For citation: Maximov M.L., Obrezan A.G., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A. Efficacy, safety and compliance — three points of success in cholesterol lowering. RMJ. 2019;8(1):41–45.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 млн смертей ежегодно в Европе, что составляет 54% всех случаев смерти среди женщин и 43% — среди мужчин. В 2016 г., по данным ВОЗ, от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% всех

случаев смерти в мире. Из них 85% смертей произошло в результате инфаркта миокарда и инсульта — нозологий, четко ассоциированных с атеросклеротической болезнью. В России от ССЗ ежегодно умирают около 1 млн 300 тыс. человек, что составляет более чем 55% от числа всех смертей [1–4].

Основными формами ССЗ во всем мире и в России являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания. Один из ведущих факторов патогенеза этих ССЗ — дислипидемия, которая вносит существенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность. Стратегию лечения и профилактики дислипидемии составляют изменение образа жизни и назначение липидснижающей терапии. К основным липидснижающим препаратам относятся:

- ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины: розувастатин, аторвастатин, симвастатин и др.);
- производные фиброевой кислоты (фибраты: активаторы липопротеинлипазы);
- селективные ингибиторы абсорбции холестерина (ХС) (средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике, например эзетимиб);
- препараты никотиновой кислоты (ингибиторы триглицеридлипазы);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- омега 3-полиненасыщенные жирные кислоты;
- ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) [5–8].

Бесспорно, самыми изученными и потому широко назначаемыми гиполипидемическими препаратами являются статины, которые тормозят прогрессирование ССЗ и достаточно результативны в их предотвращении. Они понижают плазменные уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента в синтезе ХС. Подавление внутриклеточного синтеза ХС уменьшает его содержание в клетке. При истощении депо ХС в печени плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах увеличивается, что активирует рецептор-зависимый эндоцитоз холестеринсодержащих липопротеидов из плазмы крови, а также снижение синтеза липопротеидов очень низкой плотности. Конечным результатом этого становится уменьшение в плазме крови количества атерогенных липопротеидов [6–8].

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

Статины — одна из наиболее эффективных групп гиполипидемических средств. Тем не менее исследования показывают, что только 20–64% пациентов, принимающих статины, достигают целевых значений уровня ХС ЛПНП (табл. 1) — ключевого предиктора высокого риска развития ССЗ [9–16]. В то же время исследования показывают, что чем ниже достигнутый уровень ХС, тем выше клиническая и экономическая польза от лечения, по крайней мере для определенных групп пациентов с ССЗ [17–19].

По результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска ССЗ в 13 регионах РФ — «ЭССЕ-РФ» [22], статины принимают только 9,7% больных ИБС от 25 до 64 лет (в группах высокого и очень высокого риска около 7% мужчин и 7,2% женщин регулярно принимают статины), из которых всего 9,2% (14,4% мужчин и 4,8% женщин) достигают целевых значений ХС ЛПНП [22, 23].

Также в исследовании T. Schleyer et al. [17] из 89 267 пациентов в возрасте >45 лет, принимавших статины, 33,7% не достигли рекомендованных целевых значений ХС ЛПНП, а в подгруппе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (подгруппа с вторичной профилактикой ССЗ, которые имели ССЗ до начала приема статинов или СД с признаками ИБС) не достигли целевых цифр ХС ЛПНП 58,1% пациентов.

В то же время рассчитано, что каждое снижение ЛПНП на 1,0 ммоль/л (38,67 мг/дл) снижает ежегодную частоту основных сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, реваскуляризация и ишемический инсульт, более чем на 20%. Теоретически рассчитанная потенциальная общая экономия затрат при гипотетическом достижении целевых значений ХС ЛПНП у каждого пациента составляет около 37 300 долл. США [17].

В исследовании P.H. Jones et al. [12] у пациентов повышенного риска ССЗ с ИБС или с ИБС в анамнезе при монотерапии статинами >90 дней целевых уровней ХС ЛПНП

Таблица 1. Целевые уровни ХС ЛПНП для больных в зависимости от категории риска ССЗ [5, 20, 21]

Категория риска	Группа пациентов	Целевой уровень ХС ЛПНП
Очень высокий риск ССЗ	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. Сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней, например протеинурия, или с одним из факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия). Хроническая болезнь почек (ХБП) тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$	$< 1,5$ ммоль/л (60 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л (60–135 мг/дл)
Высокий риск ССЗ	Уровень одного из факторов риска заметно повышен, в частности ХС > 8 ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации. Большинство других пациентов с СД (у некоторых молодых людей с СД 1 типа может быть низкий или умеренный риск). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$	$< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л (100–195 мг/дл)
Умеренный (средний) риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	$< 3,0$ ммоль/л (< 115 мг/дл)
Низкий риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$	$< 3,0$ ммоль/л (< 115 мг/дл)

<70 мг/дл достигали 20–26% пациентов, а уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл — 67–77% [12].

Опубликованные результаты метаанализа VOYAGER (An individual patient data metaanalysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) [24, 25], основанного на данных 32 258 пациентов, демонстрируют наилучшее достижение целевых значений ХС ЛПНП (<70 мг/дл или его снижения на 50%) на розувастатине 10–40 мг (43,8–79,0%) в сравнении с равной или удвоенной дозировкой аторвастатина (16,1–65,2%) или симвастатина (0–39,7%). При анализе выделенной когорты пациентов с СД (8859 (27,5%)) розувастатин оказался наиболее эффективным из трех назначаемых статинов как для снижения уровня ХС ЛПНП, так и для достижения целевого уровня <70 мг/дл для ХС ЛПНП. Он также был более эффективным, чем аторвастатин, в повышении уровня ХС ЛПВП в популяции больных СД (рис. 1) [24, 25]. При этом важно отметить, что конечные точки сердечно-сосудистой патологии при достижении целевого уровня ЛПНП корректировались более существенно.

Парные сравнения результатов в метаанализе VOYAGER показали статистически значимые преимущества розувастатина 10 мг перед аторвастатином 10–20 мг и симвастатином 10–20 мг; розувастатина 20 мг перед аторвастатином 20–40 мг и симвастатином 20–80 мг; розувастатина 40 мг перед аторвастатином 40–80 мг и симвастатином 40–80 мг [23–25].

В исследовании В.П. Михина и соавт. [26] проведена сравнительная оценка гиполипидемической и плейотропной эффективности розувастатина и аторвастатина у 114 больных артериальной гипертонией с высокой и очень высокой степенью риска ССЗ при длительном амбулаторном применении. За 1 год до включения в исследование больным в амбулаторных условиях был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение года, однако целевой уровень общего ХС и ХС ЛПНП не был достигнут. Замена аторвастатина на розувастатин в комплексной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалась дальнейшим снижением атерогенных липидов крови: общего ХС на 24%, ХС ЛПНП на 53% — и сочеталась с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) к 6 мес. терапии розувастатином снизилась на 26%, к 12 мес. — на 35% [26].

Из вышесказанного очевидно, что статины, и в особенности розувастатин, являются лекарственными средствами первого выбора при гиперлипидемии, обеспечивая клинически значимое снижение атерогенных липопротеидов, улучшая состояние и прогноз пациентов с ССЗ, и, что далеко не второстепенно, снижая потенциально высокие расходы на здравоохранение.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Однако, учитывая неудовлетворительное количество пациентов, которые достигают целевых значений ХС ЛПНП, становится актуальным вопрос о комбинированной терапии. Большим с высоким риском ССЗ целесообразно назначение статинов в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами, например с секвестрантами желчной кислоты, никотиновой кислотой или ингибитором абсорбции ХС для эффективного снижения уровня ХС ЛПНП [20, 27, 28].

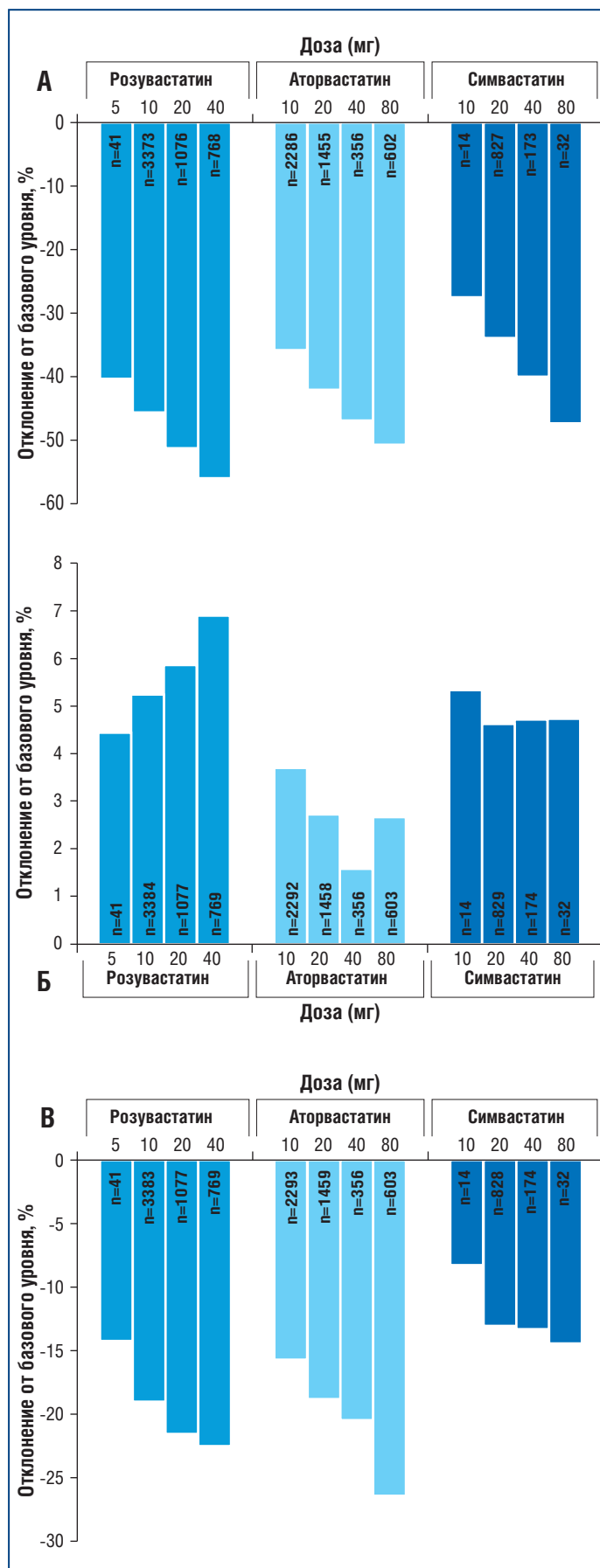


Рис. 1. Отклонение от базового уровня ХС ЛПНП (А), ХС ЛПВП (Б) и триглицеридов (В) в зависимости от дозы розувастатина, аторвастатина и симвастатина у пациентов в исследовании VOYAGER [25]

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции гипополипидемических препаратов [5–8, 29]

Группа препаратов	Побочные эффекты
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы	Гепатотоксичность: обострение панкреатита и гепатита, повышение уровня трансаминаз, статин-индуцированная миопатия: миалгия, астения, рабдомиолиз, фотосенсибилизация, расстройства ЦНС (головная боль, парестезии, судороги), аллергические реакции. Перед назначением статинов необходимо определение базисных гликемических параметров, уровней АЛТ/АСТ, креатинкиназы и факторов риска развития побочных эффектов, что позволит снизить их частоту и тяжесть
Производные фибровой кислоты	Со стороны ЦНС и органов чувств: головокружение, головная боль, усталость; со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): венозная тромбоземболия (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), повышение уровня гемоглобина, лейкоцитоз; со стороны органов ЖКТ: абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, панкреатит, холелитиаз, повышение уровня печеночных трансаминаз и креатинфосфокиназы, гепатит; со стороны мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, нарушение сексуальной функции; со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миозит, спазм мышц, мышечная слабость, рабдомиолиз. Прочие: интерстициальная пневмония, фотосенсибилизация, алопеция, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины в плазме крови
Селективные ингибиторы абсорбции ХС	Инфекции верхних дыхательных путей (4,3%), диарея (4,1%), артралгия (3,0%), синусит (2,8%), боль в конечностях (2,7%)
Препараты никотиновой кислоты	Диарея, анорексия, рвота, нарушение функции печени, жировая дистрофия печени, ulcerация слизистой оболочки желудка, аритмия, парестезия, гиперурикемия, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, транзиторное повышение активности АСТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Обусловленные высвобождением гистамина: покраснение кожи, в т. ч. лица и верхней половины туловища, с ощущением покалывания и жжения, ощущение прилива крови к голове, головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия (при быстром в/в введении), увеличение секреции желудочного сока, зуд, диспепсия, крапивница
Секвестранты желчных кислот	Запор, боль и дискомфорт в области живота, повышенное газообразование в кишечнике, тошнота, рвота, понос, изжога, анорексия, диспепсия, панкреатит, стеаторея, раздражение кожи, кожные высыпания, повышение либидо. При продолжительном лечении — гиперхлоремический ацидоз, понижение свертываемости крови, геморроидальные кровотечения, кровотечения из язв желудка, двенадцатиперстной кишки
Ингибиторы PCSK9	Назофарингит (3,9–4%), скелетно-мышечные реакции (2,8–3,1%), боль в спине (2,2–2,3%), инфекция верхних дыхательных путей (2–2,1%), инфекция мочевыводящих путей (1,2–1,3%), кашель (0,7–1,2%), грипп (1,1–1,2%)

Учитывая перечень и органотропность побочных эффектов той или иной группы антиатеросклеротических препаратов (табл. 2), вопрос комбинированной фармакотерапии приходится признать не таким уж и простым.

Одной из наиболее безопасных и достаточно эффективных комбинаций считается сочетание статинов с эзетимибом. Эзетимиб является представителем относительно нового класса гипополипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гипополипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов. Эзетимиб, применяемый одновременно со статинами, снижает концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП, АпоВ, ХС не-ЛПВП и триглицеридов (ТГ), а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статины, применяемые в монотерапии. Эзетимиб ингибирует всасывание [¹⁴C] — ХС и не оказывает влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D [5–8, 29, 30], что делает его липидоснижающие эффекты физиологичными.

В фокусе исследования С.М. Ballantyne et al. [31] были эффективность и безопасность терапии розувастатином в дозе 40 мг отдельно или в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг у 469 больных с гиперхолестеринемией и ИБС в анамнезе или клиническими проявлениями атеросклероза с высоким риском развития ИБС. В результате через 6 нед. лечения 94,0% больных на комбинированной терапии розувастатином

в дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг достигли целевого уровня ХС ЛПНП (<100 мг/дл) по сравнению с монотерапией розувастатином в дозе 40 мг (79,1%) (p<0,001). Через 6 нед. больше больных в группе очень высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛПНП <70 мг/дл на комбинированной терапии (79,6%) по сравнению с монотерапией (35,0%; p<0,001). Также после 6 нед. терапии среднее снижение уровня вчСРБ было значительно больше при комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом (-46,4%), чем при монотерапии (-28,6%; p<0,001). Терапия хорошо переносилась в обеих группах. Миалгия оказалась наиболее распространенным нежелательным явлением, но большинство побочных явлений были легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее частые нежелательные явления: повышение уровня АЛТ в группе комбинированной терапии (6 человек [2,5%]) и миалгия в группе монотерапии (5 пациентов [2,2%]). Процент больных, прекративших терапию вследствие каких-либо нежелательных явлений, был низким (в группе комбинированной терапии — 2,5%, в группе монотерапии — 1,3%) [31].

Схожие данные получены в исследованиях других авторов, где отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 13% при терапии эзетимибом в комбинации с максимальной дозой симвастатина (80 мг) и дополнительное снижение более чем на 7% при терапии эзетимибом в комбинации с максимальной дозой аторвастатина (80 мг) [32–34].

Важно подчеркнуть, что состояние больных с высоким риском ИБС улучшается при снижении уровня ХС ЛПНП до целевых значений, и чем больше снижение уровня ХС ЛПНП, тем лучше клинические исходы [35, 36].

В ходе другого открытого рандомизированного многоцентрового исследования [37] анализировали эффективность, безопасность и влияние на биомаркеры метаболизма ХС и липопротеидов при комбинированной терапии ро-

зувастатином (в дозе 10 или 20 мг) и эзетимибом (в дозе 10 мг) по сравнению с высокодозовой комбинированной терапией симвастатином (40 или 80 мг) и эзетимибом (10 мг) у 833 больных высокого риска (пациенты с ИБС или эквивалентным риском развития ИБС). Снижение уровня ХС ЛПНП розувастатином 10 мг и эзетимибом 10 мг (59,7%) было значительно сильнее ($p=0,002$), чем при терапии симвастатином 40 мг и эзетимибом 10 мг. Комбинация розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг снизила уровень ХС ЛПНП на 63,5% относительно исходного уровня, а комбинация симвастатина в различных дозах и эзетимиба снизила уровень ХС ЛПНП на 55,2–57,4% ($p<0,001$). По сравнению с монотерапией статинами терапия с добавлением эзетимиба показывала дополнительное снижение ХС ЛПНП. Следует отметить, что значительно большая доля больных достигала целевого уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл и <70 мг/дл при применении комбинации эзетимиба 10 мг и розувастатина 20 мг (95,6%) и розувастатина 10 мг (77,0%), чем при применении комбинации эзетимиба 10 мг и симвастатина в дозах 40 и 80 мг (87,4–88,6% и 55,3–67,7% соответственно) ($p\leq 0,007$) (рис. 2) [37].

Доля больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл, была значительно больше при комбинированной терапии розувастатином в дозе 10 мг и эзетимибом в дозе 10 мг (93,3%) по сравнению с терапией симвастатином в дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг. Монотерапия статинами сократила уровень биомаркеров синтеза ХС и желчных кислот, эзетимиб сократил уровень бета-ситостерола (маркера абсорбции стерола), а при помощи комбинированной терапии удалось достичь дополнительного сокращения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, свободного ХС и 7-кетохолестерина. Профили безопасности комбинаций розувастатин+эзетимиб и симвастатин+эзетимиб были сопоставимыми [37].

Таким образом, применение розувастатина в дозе 10 или 20 мг в комбинации с эзетимибом помогло добиться значительного улучшения липидного профиля у пациентов в группе высокого риска по сравнению с применением комбинации симвастатина в дозе 40 или 80 мг и эзетимиба ($p<0,001$) [37]. Схожей гиполипидемической эффективности комбинации розувастатина и эзетимиба, по-видимому, следует ожидать и при сравнении с комбинацией аторвастатина и эзетимиба [30, 37]. Результаты вышеприведенных исследований демонстрируют, что комбинация розувастатина и эзетимиба более эффективна, чем комбинация других статинов и эзетимиба, и может оказаться верным вариантом дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией, трудно поддающейся терапии, с высоким уровнем ХС ЛПНП и не способных достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП на монотерапии.

Статины снижают уровень ланостерола, маркера синтеза ХС, а эзетимиб снижает уровень ситостерола, маркера абсорбции ХС. Наблюдения дополнительного снижения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и 7-кетохолестерина наряду с АпоВ, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП предполагают, что комбинированная терапия может обеспечить дополнительную эффективность и улучшить прогноз у больных, у которых высокий уровень атерогенных липопротеидов и биомаркеров метаболизма ХС не снижается на монотерапии статинами [30, 37].

В связи с вышесказанным можно считать своевременным, целесообразным и интересным появление на российском фармацевтическом рынке первой фиксированной

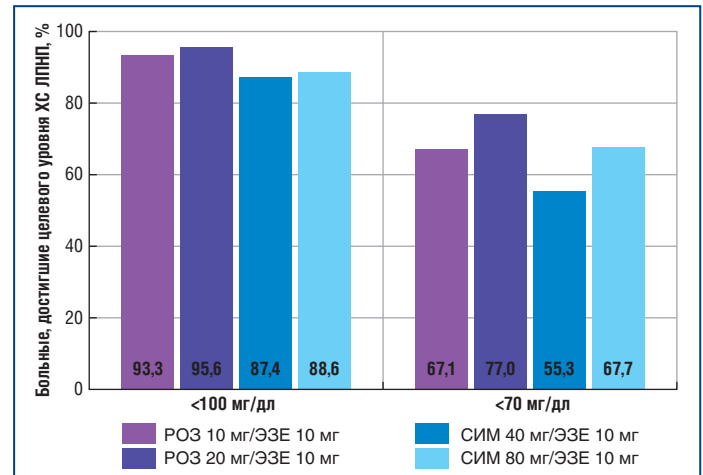


Рис. 2. Доля больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП через 12 нед. (после 6 нед. терапии розувастатином (РОЗ) в дозе 10 или 20 мг и эзетимибом (ЭЗЕ) в дозе 10 мг по сравнению с терапией симвастатином (СИМ) в дозе 40 или 80 мг и эзетимибом (ЭЗЕ) в дозе 10 мг) [37]

комбинации розувастатина с эзетимибом — препарата Розулип® Плюс. По результатам ранее проведенных исследований и многолетнего применения комбинации розувастатина и эзетрола в реальной клинической практике можно заключить, что фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом эффективна у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с гипертриглицеридемией или без таковой, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т. ч. у пациентов с СД и семейной гиперхолестеринемией. Представляется обоснованным и актуальным клиническое применение комбинации розувастатина с эзетимибом у всех пациентов, получающих статины (в монотерапии или в свободной комбинации с эзетимибом), но не достигающих целевых значений ХС ЛПНП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность использования эффективного статина в адекватной дозе для достижения целевых значений уровня ХС у пациентов с высоким риском ССЗ очевидна. Рандомизированными клиническими исследованиями и результатами клинической практики показано, что достижение целевых уровней ХС ЛПНП может привести к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и экономии затрат на здравоохранение. Добавление эзетимиба к розувастатину приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП и является более безопасным в отношении нежелательных лекарственных реакций по сравнению с увеличением дозы статинов в монотерапии. По сравнению с монотерапией розувастатином комбинация розувастатин+эзетимиб дает больший эффект в достижении целевого уровня ХС не ЛПВП благодаря синергичному действию обоих компонентов. Следует отметить, что фиксированная комбинация увеличивает комплаенс пациентов, что является залогом более успешного лечения. Фиксированную комбинацию розувастатина с эзетимибом — препарат Розулип® Плюс — можно считать препаратом выбора у пациентов с дислипидемией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>