Место эзетимиба в оптимальной гиполипидемической терапии: согласованные позиции и дискуссионные вопросы

Профессор В.С. Гуревич[1,2]

[1]ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург
[2]ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ
Заболеваемость и смертность от клинических осложнений атеросклероза остается высокой. Актуален поиск новых подходов к фармакологической коррекции атерогенных дислипидемий. Гиполипидемическая терапия в настоящее время основана на использовании ряда препаратов с разным механизмом действия и сравнимыми характеристиками эффективности и безопасности. Статья посвящена оценке эффективности и безопасности ингибитора кишечной абсорбции холестерина — эзетимиба, который в настоящее время широко используется в комбинированной гиполипидемической терапии. Проведен анализ результатов клинических исследований, посвященных использованию эзетимиба в комбинации со статинами у пациентов с различными категориями сердечно-сосудистого риска. Обсуждаются преимущества применения эзетимиба с минимальными и средними дозами статинов для достижения целевых уровней липидных показателей и снижения риска побочных эффектов препаратов первого ряда, а также эффективность эзетимиба у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Приводятся сведения о месте эзетимиба в современных российских и зарубежных рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения клинических осложнений атеросклероза.
Ключевые слова: *эзетимиб, комбинированная гиполипидемическая терапия, целевые уровни липидов, категории сердечно-сосудистого риска.*
Для цитирования: *Гуревич В.С. Место эзетимиба в оптимальной гиполипидемической терапии: согласованные позиции и дискуссионные вопросы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;6:11–16.*

ABSTRACT
Ezetimibe in optimal lipid-lowering therapy: concerted stances and controversial issues
V.S. Gurevich[1,2]

[1]St. Petersburg State University
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Nowadays, the incidence and mortality by clinical atherosclerosis complications remain high. Therefore, the search for new approaches to the pharmacological correction of atherogenic dyslipidemia is relevant. Currently, lipid-lowering therapy is based on a number of drugs with different mechanisms of action and comparable efficacy and safety characteristics. The article is devoted to assessing the efficacy and safety of an intestinal cholesterol absorption inhibitor — ezetimibe, which is currently widely used in combined lipid-lowering therapy. Clinical study results on the ezetimibe use in combination with statins in patients with various cardiovascular risk categories are analyzed. The article also discusses the ezetimibe benefits in combination with minimal and medium statin doses to achieve target levels of lipid parameters and to reduce the side effects risk of first-line drugs as well as the data on the ezetimibe effectiveness in cardiovascular patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. The necessary background about ezetimibe in current Russian and foreign guidelines on the correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of clinical atherosclerosis complications is presented.
Keywords: *ezetimibe, combined lipid-lowering therapy, target lipid levels, cardiovascular risk categories.*
For citation: *Gurevich V.S. Ezetimibe in optimal lipid-lowering therapy: concerted stances and controversial issues. RMJ. Medical Review. 2019;6:11–16.*

Введение

Возможности гиполипидемической терапии базируются в настоящее время на ряде препаратов с разным механизмом действия и сравнимыми характеристиками эффективности и безопасности. Препаратами первого ряда на протяжении многих лет остаются статины, гиполипидемическое и антиатерогенное действие которых подтверждено в большом количестве клинических и экспериментальных исследований. Вместе с тем поиск новых подходов к фармакологической коррекции атерогенных дислипидемий остается не только актуальной клинической задачей, но и представляет собой основу для решения серьезной эпидемиологической проблемы, т. к. заболеваемость и смертность от клинических осложнений атеросклероза остается высокой.

Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, менее 50% обследованных имели уровень общего холестерина (ОХС) в пределах референсных значений [1]. В другом российском исследовании пятилетней давности, АРГО, гиперхолестеринемия у пациентов высо-

кого и очень высокого сердечно-сосудистого риска была выявлена в 80% случаев. Причем среди пациентов, принимавших различные статины, частота снижения уровня ОХС менее 5 ммоль/л достигала не более 59% [2].

По результатам анализа кросс-секционного исследования липидных показателей, выявленных за период с января 2015 г. по март 2016 г. у 22 436 лиц мужского и 35 100 лиц женского пола, городских жителей европейской части РФ, было обнаружено, что повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) встречался даже чаще, чем высокий уровень ОХС, а доля лиц с уровнем ХС-ЛНП выше 3,0 ммоль/л составила 62,95% [3].

Подходы к коррекции дислипидемии

В соответствии с действующими Европейскими стандартами коррекции дислипидемий с целью профилактики и лечения атеросклероза в настоящее время принято ориентироваться на целевые значения ХС-ЛНП в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска (табл. 1) [4].

У пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска целями гиполипидемической терапии считаются уровни ХС-ЛНП менее 2,5 ммоль/л и 1,8 ммоль/л соответственно. Следует заметить, что в последней версии Российских рекомендаций по лечению дислипидемий целевой уровень для пациентов очень высокого риска еще более жесткий, чем в Европейских рекомендациях, — менее 1,5 ммоль/л [5].

В реальной клинической практике, несмотря на значительный арсенал гиполипидемических препаратов и серьезную доказательную базу их эффективности, частота достижения целевых уровней ХС-ЛНП оставляет желать лучшего. Так, в международном исследовании DYSIS показано, что в российской популяции целевых уровней ХС-ЛНП достигают не более 12,2% пациентов высокого и 30,3% пациентов очень высокого риска [6]. Сходные данные получены в уже упоминавшемся исследовании ЭССЕ-РФ и ряде других. Долгое время это объяснялось, в частности, тем, что назначение статинов пациентам высокого и очень высокого риска осуществляется в недостаточно эффективных дозировках или вообще безосновательно игнорируется. Однако в последнее время появилась обнадеживающая позитивная динамика увеличения числа пациентов, получающих по показаниям высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. Эта динамика была недавно представлена в анализе результатов двух последовательных этапов программы исследований EUROASPIRE — EUROASPIRE IV и EUROASPIRE V [7]. EUROASPIRE — это проспективная программа наблюдательных исследований, охватывающая европейские страны, в т. ч. Россию, целью которой является оценка реальной эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное событие. Оказалось, что по сравнению с результатами исследования EUROASPIRE IV в следующем, более позднем, исследовании EUROASPIRE V практически вдвое выросла доля пациентов, получающих высокоинтенсивную липидоснижающую терапию после коронарного события (инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аорто-коронарное шунтирование, острая ишемия миокарда). Частота отказа от терапии статинами снизилась с 15% в EUROASPIRE IV до 9% в EUROASPIRE V, а назначение высокоинтенсивной гиполипидемической терапии стало преобладающим. Следует особо подчеркнуть, что в данном исследовании под высокоинтенсивной гиполипидемической терапией понималось не только назначение максимально переносимых доз статинов, но и применение комбинации статинов в первую очередь с эзетимибом. С этим фактом авторы исследования в значительной степени связывают заметное процентное увеличение достижения целевых уровней ХС-ЛНП у данной категории сердечно-сосудистых больных.

Комбинированная гиполипидемическая терапия

Ассоциация между снижением уровня ХС-ЛНП и уменьшением риска ССЗ хорошо известна из десятков рандомизированных контролируемых клинических исследований со средним временем наблюдения до 5 лет, из множества проспективных когортных исследований со средним временем наблюдения до 12 лет и, что особенно показательно, из исследований с так называемой менделевской рандомизацией, т. е. с вовлечением пациентов с генетическими нарушениями метаболизма липидов, где среднее время наблюдения составляет более 50 лет [8].

Молекулярные основы эффективности

Фармакологическая эффективность комбинации эзетимиба со статинами, несомненно, объясняется не только различием в молекулярных механизмах их гиполипидемических эффектов, но и альтернативностью метаболических путей, на которые действуют эти препараты. В основе мо-

Таблица 1. Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	• Инструментально и клинически верифицированное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта, атеросклеротического поражения периферических артерий. • Наличие значимой (стеноз ≥50%) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. • СД 2 типа с поражением органов-мишеней, например протеинурия, или с одним из факторов риска (курение, артериальная гипертония, дислипидемия). • Хроническая болезнь почек с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2). • 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE ≥10%
Высокий риск	• Хотя бы один выраженный фактор риска: ОХС >8 ммоль/л или артериальная гипертония ≥180/110 мм рт. ст. • Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации. • СД 2 типа без поражения органов-мишеней и других факторов риска. • Хроническая болезнь почек с умеренной почечной недостаточностью (СКФ <60 и >30 мл/мин/1,73 м^2). • 10-летний риск по шкале SCORE ≥5 % и <10 %
Умеренный (средний) риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥1% и <5%
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE <1%

лекулярного механизма действия статинов лежит системное ингибирование ключевого фермента начальных этапов синтеза ХС — гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Для компенсации кратковременного внутриклеточного дефицита ХС, вызванного снижением ферментативной активности ГМГ-КоА-редуктазы, гепатоциты за счет активации соответствующих генов по принципу отрицательной обратной связи экспрессируют повышенное количество рецепторов ЛНП, увеличивая захват ХС-ЛНП из плазмы. В итоге наблюдается дозозависимое снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП плазмы крови [9]. Однако известно, что при этом в соответствии с механизмом обратной связи на фоне снижения внутриклеточной концентрации ХС компенсаторно возрастает почти на 20% абсорбция ХС в кишечнике за счет ХС пищи и ХС желчных кислот. Отчасти по этой причине каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП в среднем лишь на 3–14%.

Напротив, эзетимиб действует местно в мицеллярном аппарате тонкого кишечника. Он накапливается в месте абсорбции ХС в щеточной каемке эпителия тонкого кишечника и блокирует там транспортный белок ХС — NPC1L1, за счет чего всасывание ХС в кишечной стенке снижается более чем на 50% [10]. При комбинированной терапии статином и эзетимибом вышеописанные компенсаторные реакции нивелируются, что позволяет достичь более выраженного снижения уровня ЛНП.

Доказательная база эффективности

В ряду исследований с вовлечением нескольких сотен тысяч пациентов необходимо особо отметить исследование IMPROVE-IT. Кристофер Кэннон (Brigham and Women's Hospital, Бостон, Массачусетс), один из ведущих исполнителей этого знакового исследования, справедливо заметил, что IMPROVE-IT оказалось первым крупным клиническим исследованием, продемонстрировавшим увеличение клинической пользы при добавлении к статину гиполипидемического средства с другим механизмом действия [11]. Исследование IMPROVE-IT однозначно подтвердило предположение о том, что чем ниже уровень ХС, тем лучше. В начале исследования средний уровень ХС-ЛНП среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) составлял 2,46 ммоль/л в обеих группах лечения. При использовании симвастатина в дозе 40 мг уровень ХС-ЛНП снижался до 1,81ммоль/л через 1 год. Добавление эзетимиба в дозе 10 мг к симвастатину еще больше снизило средний уровень ХС-ЛНП в течение 1 года: до 1,38 ммоль/л. В течение 7 лет между двумя видами лечения сохранялась значительная разница в достигнутых уровнях ХС-ЛНП. По мнению Кэннона, «еще ниже было еще лучше», т. к. дополнительная клиническая выгода была достигнута у пациентов с уровнем ХС-ЛНП значительно ниже рекомендованного порога в 1,8 ммоль/л. В исследование было включено более 18 000 пациентов из 39 стран, клинически стабильных в срок менее 10 дней после ОКС. Пациенты были рандомизированы на две стратегии лечения: 1) симвастатином 40 мг и 2) симвастатином 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг. Их наблюдали в течение как минимум 2,5 лет или до тех пор, пока исследователи не набрали 5250 клинических событий.

В целом исследование IMPROVE-IT принесло положительные результаты. Исследователи сообщили о статистически значимом снижении частоты достижения первичной конечной точки, а также трех запланированных вторичных конечных точек. Наибольшее относительное снижение наблюдалось в комбинированной конечной точке смерти от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и срочной реваскуляризации коронарной артерии (18,9% случаев в группе симвастатина против 17,5% в группе эзетимиба и симвастатина; p=0,016). Для первичной конечной точки число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно событие, составляло 50 в течение в среднем 7 лет [11]. Результаты IMPROVE-IT были представлены на заседании Американской ассоциации сердца (AHA) в 2014 г. и стали основополагающими в разработке рекомендаций по лечению дислипидемий для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний последующих лет в различных странах, включая РФ.

Необходимость в разработке новых подходов к эффективному снижению атерогенного пула липопротеинов, предполагающих использование комбинаций гиполипидемических препаратов, вызвана наличием ряда факторов, ограничивающих эффективность препаратов первой линии — статинов. Таким фактором является прежде всего относительная частота непереносимости статинов, особенно их высоких доз, и косвенно связанная с ней недостаточная приверженность терапии статинами. Из доказанных нежелательных явлений, приводящих к временной или постоянной отмене статинов, относятся в первую очередь мышечные симптомы [12]. Их частота в рандомизированных клинических исследованиях не превышает 0,1–0,2%, однако в открытых наблюдательных исследованиях достигает 7–29%. Нарушенная толерантность к глюкозе и новые случаи диабета, по данным клинических исследований, встречаются в основном при применении максимальных доз статинов преимущественно у лиц с метаболическим синдромом и предиабетом [13]. Преходящее повышение печеночных ферментов встречается не более чем в 2% случаев и корригируется сменой одного статина на другой, снижением его дозировки, использованием гепатопротекторов и/или переходом на комбинированную или альтернативную гиполипидемическую терапию в случаях, когда прием высоких доз статинов ограничен заболеваниями печени в активной фазе, характеризующейся стойким повышением активности печеночных трансаминаз выше верхних границ нормальных значений в 3 раза [14]. В рандомизированном клиническом исследовании GAUSS-3 была сделана попытка провести различие между пациентами с истинной непереносимостью статинов и теми, кто страдает от эффекта ноцебо. В ходе исследования примерно 500 пациентов с мышечными симптомами в анамнезе при приеме нескольких статинов были включены в двойную слепую фазу, в течение которой половина участников принимали плацебо в течение 10 нед., а другая половина — 20 мг аторвастатина с последующим переходом в группу альтернативного лечения. На этом этапе испытывали мышечные симптомы 26,5% пациентов, принимавших плацебо, и 42,6% пациентов, принимавших аторвастатин. Впоследствии пациенты с мышечными симптомами, принимавшие только аторвастатин, были рандомизированы в группу эзетимиба или ингибитора ПКСК9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9) эвалокумаба. Как оказалось, более 90% этих пациентов были в состоянии переносить альтернативные методы лечения без мышечных симптомов [15]. Особой группой пациентов, для которых необходима дополнительная к статинам гиполипидемическая терапия, являются больные с очень высоким

уровнем ХС-ЛНП, например с семейной гиперхолестеринемией, и пациенты экстремального сердечно-сосудистого риска, у которых снижение ХС-ЛНП до более низких значений однозначно сопровождается дополнительным снижением риска [16].

Существенное усиление гиполипидемического эффекта эзитимибом было продемонстрировано в комбинации со всеми применяющимися в настоящее время статинами. В работе C.M. Ballantyne et al. комбинированная терапия эзетимибом и аторвастатином в дозе 10 мг эффективнее снижала уровень ЛНП, чем монотерапия аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг. Основным критерием оценки эффективности лечения в данной работе была степень снижения уровня ЛНП, а также уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ), показатели безопасности терапии. Авторы обнаружили, что комбинация эзетимиба с аторвастатином эффективнее, чем монотерапия аторвастатином, снижала уровень триглицеридов, а также повышала уровень ЛВП. Ведущим выводом данного исследования стало то, что комбинированная терапия эзетимибом и аторвастатином в дозе по 10 мг/сут и монотерапия аторвастатином в максимальной дозе 80 мг/сут в равной мере снижают уровень ЛНП на 53–54% [17]. В рандомизированном открытом 6-недельном исследовании EXPLORER изучалась эффективность розувастатина 40 мг в монотерапии и в комбинации с эзетимибом в отношении достижения целевого уровня ХС-ЛНП у 469 больных ишемической болезнью сердца или ее эквивалентами с базальным уровнем ХС-ЛНП 4,1–6,5 ммоль/л. По результатам этого исследования было выявлено, что комбинация розувастатином с эзетимибом снижает уровень ЛНП почти на 70%, что на 12% эффективнее, чем монотерапия розувастатином [18].

Заметным исследованием в контексте эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, обусловленного сопутствующими хроническими заболеваниями, стало исследование SHARP. В этом исследовании продолжительностью 2,5 года выявлено, что у пациентов с гиперлипидемией и хронической болезнью почек (ХБП), получавших комбинированную терапию статином и эзетимибом, достоверно снижался уровень ХС-ЛНП почти на 1,0 ммоль/л по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы, находившихся на монотерапии статином. Это дополнительно снижало сердечно-сосудистый риск на 17%. На основе результатов этого исследования организация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) внесла в свои рекомендации указание, что пациенты старше 50 лет с ХБП должны получать статины, а эзетимиб рекомендован в дополнение к статинам у пациентов с III–IV стадиями ХБП [19]. Сходные выводы имеются в европейских и российских рекомендациях по дислипидемиям пересмотра 2017 г. [4, 5].

Результаты исследования IMPROVE-IT хорошо дополняются данными недавнего исследования PRESICE-IVUS, посвященного оценке степени регресса атеросклеротического поражения с использованием метода внутрисосудистого ультразвукового исследования. Оказалось, что комбинированная терапия аторвастатином и эзетимибом способствует уменьшению объема атеросклеротических бляшек у пациентов после ОКС на 2,3%, что значительно превосходит результаты подобных исследований монотерапии разными статинами [20].

Безопасность

Немаловажным преимуществом комбинированной терапии эзетимибом и статинами является ее улучшенный профиль безопасности. По данным метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований со средним периодом наблюдения от 6 до 24 нед., в которые было включено более 20 000 пациентов, частота нежелательных эффектов при монотерапии статинами и комбинированной терапии статинами с эзетимибом была одинаковой, из чего был сделан вывод, что эзетимиб не увеличивает количество побочных эффектов при добавлении к терапии статинами [21].

Особенно актуальна проблема побочных эффектов у пожилых пациентов. В этом отношении однозначный ответ получен в рандомизированном исследовании Zhi Liu et al., проведенном в 2012–2014 гг. в группах пациентов пожилого возраста после ОКС, находившихся на комбинированной терапии аторвастатином 10 мг и эзетимибом 10 мг и на монотерапии максимально переносимыми дозами аторвастатина. Через год терапии уровень АЛТ и КФК в группе комбинированной терапии был ниже, чем в группе монотерапии, а частота сердечно-сосудистых исходов была сопоставима. То есть при равнозначной эффективности комбинированная терапия оказалась более безопасной, чем монотерапия аторвастатином в высокой дозе [22].

Нельзя не упомянуть и активно обсуждаемые плейотропные, нелипидные эффекты эзетимиба, которые ведут, например, к снижению концентрации маркеров оксидативного стресса в крови, дополнительному снижению уровня СРБ (-27%, $p<0,01$) при комбинации со статином и, что особенно интересно, к снижению показателей инсулинорезистентности более чем на 30% [23–25].

Как видно из вышеизложенного, наряду с устоявшимся в целом мнением о целесообразности назначения эзитимиба в дополнение к статинам остаются и некоторые открытые вопросы. Во-первых, недостаточно ясна ситуация с показателем «эффективность/стоимость» при монотерапии статинами и при комбинированной терапии статином с эзетимибом. Во-вторых, тактика применения эзетимиба в конкретных клинических ситуациях отражалась в действующих рекомендациях только в общих чертах. Первая неясность может быть устранена в ближайшем будущем, когда в связи с окончанием периода патентной защиты оригинального препарата ожидается появление генерических аналогов эзетимиба. В частности, в России опубликованы данные исследования биоэквивалентности препаратов эзетимиба — Отрио таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрол® таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) [26]. Что касается второго вопроса, то он достаточно подробно освещен в недавно выпущенном Заключении экспертов, посвященном возможностям клинического применения эзетимиба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений липидных показателей [27].

Возможности клинического применения эзетимиба

Эксперты подчеркивают, что эзетимиб представлен во многих международных рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (ESC/EAS, 2016, AHA/ACC, 2018) в качестве эффективного препарата, применение

которого в комбинации со статинами позволяет добиться дополнительного снижения уровня ХС-ЛНП на 13–20% у пациентов различных групп, а также снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов после ОКС и пациентов с ХБП. Класс доказательности того, что эзетимиб следует добавить к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС-ЛНП в соответствии с Европейскими рекомендациями, определен как класс IIa при уровне доказательности B, что выше, чем в Рекомендациях AHA и Американского колледжа кардиологии (AHA/ACC) 2018 г., которые предполагают назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с ССЗ, не достигающих целевого уровня ХС-ЛНП. Вместе с тем согласно клиническим рекомендациям AHA/ACC комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снижать сердечно-сосудистый риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов оправдано у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна высокодозовая терапия статинами при уровне ХС-ЛНП ≥1,8 ммоль/л. Это же справедливо для любого пациента, у которого уровень ЛНП ≥1,8 ммоль/л сохраняется на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов. Кроме того, рекомендациями AHA/ACC предусматривается, что назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимым дозам статинов может предшествовать назначению ингибиторов ПКСК9 пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и очень высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий при уровне ХС-ЛНП ≥1,8 ммоль/л, т. к., по данным проведенных симуляционных исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами должно привести к достижению целевых уровней ХС-ЛНП у большинства таких пациентов.

Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне терапии статинами (класс II b, уровень B) как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Эксперты обращают внимание на Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Российского кардиологического общества, Национального общества профилактической кардиологии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний 2017 г., а именно на то, что комбинированная терапия статинами и эзетимибом снижает сердечно-сосудистый риск у больных, перенесших ОКС, а также у больных с ХБП. У пациентов с ХБП в возрасте >50 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категории СКФ С3а–С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статина и эзетимиба (класс доказательности IA).

В данных рекомендациях специально отмечается, что комбинированная терапия низкими и средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС-ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к терапии статинами позво-

ОТРИО - современный гиполипидемический препарат, снижающий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца или с хронической болезнью почек[1,2]

Любой статин + Отрио = рациональная комбинация[1]

Препятствует всасыванию холестерина в кишечнике[1]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3.

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03. Реклама

ляет увеличить эффективность гиполипидемической терапии на 18–25%. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов, и имеет преимущества у больных с риском развития миопатии и статин-индуцированного сахарного диабета 2 типа.

Литература

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11 [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the ESSE-RF study. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.)].
2. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ исследования АРГО: часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):252–259 [Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Analysis of the ARGO study: part I. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015;11(3):252–259 (in Russ.)].
3. Уразгильдеева С.А., Нижегородцев М.Ю., Садовников П.С. и др. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):637–644 [Urazgildeeva S.A., Nizhegorodtsev M.Yu., Sadovnikov P.S. et al. Age and gender features of the blood lipid spectrum in urban residents (according to the results of a cross-sectional study). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2017;13(5):637–644 (in Russ.)].
4. Catapano A., Graham I., deBacker G.D. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipideamias. The Task Force for the management of Dyslipideamias. Eur Heart J.2016; 37(39): 2999–3058.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:3–22 [Yezhov, M.V., Sergienko, I.V., Aronov, D.M. and others. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;3:3–22 (in Russ.)].
6. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4)1–10 [Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P. et al. Continued impairment of lipid profile in patients with dyslipidemia receiving statins in actual clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the DYSIS study). Cardiovascular therapy and prevention, 2012;11(4):1–10 (in Russ.)].
7. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D. et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824–835. DOI: 10.1177/2047487318825350.
8. Ference B., Ginsberg H., Kausik I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
9. Egom E.E., Hafeez H. Biochemistry of Statins. Adv Clin Chem. 2016;73:127–168.
10. Ge L., Wang J., Qi W. et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. Cell Metab. 2008;7:508–519.
11. Cannon C.P., Giugliano R.P., Blazing M.A. et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes:Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatinversus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008;156:826–832.
12. Mach F., Ray K.K., Wiklund O. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence — focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J. 2018;39(27):2526–2539.
13. Sattar N., Preiss D., Murrey H. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735–742.
14. Liang X., He Q., Zhao Q. Effect of Stains on LDL Reduction and Liver Safety: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:7092414. DOI: 10.1155/2018/7092414. eCollection 2018.
15. Nissen S. Statin intolerance. An elusive but morbid disorder. JACC 2017;69(11):1396–1398.
16. Ежов М., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;1:1–43 [Yezhov M., Bazhan S.S., Ershova A.I. et al. Clinical guidelines on familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2019;1:1–43 (in Russ.)].
17. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation. 2003;107(19): 2409–2415.
18. Ballantyne C.M., Weiss R., Mossetti T. et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination with Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the Explorer Study). Am J Cardiol. 2007;99:673–680.
19. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9784):2181–2192.
20. Tsujita K., Sugiyama S., Sugida H. et.al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. JACC. 2015; 66(5):495–507.
21. Toth P.P., Morrone D., Weintraub W.S. et al. Safety profile of statins alone or combined with ezetimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22,000 patients treated for 6–24 weeks. Int J Clin Pract. 2012;66(8):800–813.
22. Liu Z., Hao H., Yin C. et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. Oncotarget. 2017; 8(25):41582–41589.
23. Sager P.T., Melani L., Lipka L. et al. Effect of coadministration of ezetimib and simvastatin on high-density sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol. 2003;1414–1418.
24. Tsunoda T., Nozue T., Yamada M. et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract. 2013;100(1):46–52.
25. Yagi S., Akaike M., Aihara K. et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. J. Atheroscler. Thromb. 2010;17(2):173–180.
26. Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х. и др. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Consilium Medicum. 2019;21(1):87–91 [Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh. et al. Study of the bioequivalence of ezetimibe preparations in healthy volunteers after a single fasting dose. Consilium Medicum. 2019;21(1):87–91 (in Russ.)].
27. Сусеков А.В., Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57 [Susekov A.V., Kobalava J.D., Gurevich V.S. et al. Possibilities of clinical use of the drug ezetimiba Otrio (AKRIKHIN JSC, Russia) in patients of high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Council of Experts. Cardiology. 2019;59(5S):47–57 (in Russ.)].