

УДК: 616.1+616.13-004.6:616-08:615.3

Лечение дислипидемий, согласно Европейским рекомендациям 2011 года. Монотерапия или комбинированное лечение? Возможности применения эзетимиба

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Т.В. Кучеренко

ГУ «Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: рекомендации, атеросклероз, аторвастатин, эзетимиб, ази-атор

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают лидировать в структуре смертности и инвалидизации больных в Европе и в мире в целом. Основной причиной является атеросклероз и тромбоз сосудов. Причины кардиоваскулярной заболеваемости многофакторны, при этом некоторые факторы немодифицируемые, такие как пол, возраст, генетическая предрасположенность и наследственность, другие – модифицируемые: курение, малоподвижный образ жизни, диетические нарушения, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия. Дислипидемия – значимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На Европейском конгрессе кардиологов 2011 года приняты обновленные рекомендации Европейской Ассоциации кардиологов (ESC) по ведению пациентов с нарушениями метаболизма липидов плазмы, принципам оценки сердечно-сосудистого риска.

В этом документе подчеркивается, что метаболизм липидов может нарушаться различными путями, приводя к изменениям уровня и/или качественного состава липопротеинов плазмы. Нарушение липидного обмена само по себе и при взаимодействии с другими факторами риска приводит к развитию атеросклероза [1].

Дислипидемии включают широкий спектр нарушений липидного профиля, некоторые из которых имеют большое значение в профилактике ССЗ [11]. Повышение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, по-прежнему, сохраняют свое значение, как первоначальная цель терапии в профилактике кардиоваскулярной смертности, что убедительно показано в крупных рандомизирован-

ных контролируемых исследованиях.

Кроме повышения уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности выделены некоторые другие типы дислипидемий, которые являются предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости, однако данных, подтвержденных в клинических исследованиях недостаточно и так называемая атерогенная триада: увеличение уровня липопротеинов очень низкой плотности, повышение уровня триглицеридов и снижение ЛПВП – должна рассматриваться как вторичная цель в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 11].

Большое значение в выборе тактики и способов коррекции факторов риска имеет определение кардиоваскулярного риска с помощью различных шкал, при этом шкала SCORE позволяет определить риск у пациентов без поражений органов-мишеней, оценивая 10-летний риск возникновения первых фатальных сердечных событий, таких как ИМ, инсульт, ВСС [11].

В рекомендациях ESC 2011 года дано определение больных с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, к которым относятся лица с уже подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией, очень высоким уровнем индивидуальных факторов риска, хроническим заболеванием почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). Для всех остальных пациентов очень важно использовать шкалу SCORE, так как сочетание нескольких факторов риска обуславливают неожиданно высокий риск кардиоваскулярных событий. Представлена дополненная шкала HeartSCORE, в которую включены уровни

ЛПВП и ИМТ для более точной оценки риска [11].

Уровень триглицеридов плазмы, как предиктора кардиоваскулярной смертности, еще недавно широко обсуждался, особенное внимание уделялось нетощаковому уровню триглицеридов, который ассоциировался с риском независимо от уровня ЛПВП. В обновленном протоколе 2011 г. триглицериды не включены в общую оценку риска, однако уровень триглицеридов плазмы рекомендуется определять для уточнения диагноза и выбора тактики лечения. Влияние дополнительных факторов риска, таких как С-реактивный белок и гомоцистеин, дискутировалось в научном мире, однако на сегодняшний день их вклад в абсолютный риск ССЗ, по сравнению с основными факторами риска, признан, как достаточно скромный.

Оценка эффективности лечения дислипидемий основывается на результатах клинических исследований. Мета-анализ нескольких последних исследований, включивших более 170 тыс. пациентов, показал снижение кардиоваскулярной смертности при уменьшении уровня ЛПНП, при этом уменьшение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциируется с 22% снижением кардиоваскулярной смертности и заболеваемости. Для пациентов очень высокого риска следует достичь уровня ХС ЛПНП не выше 1,8 ммоль/л. Если такого уровня достичь не удается, следует достичь снижения исходного уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$. Для пациентов высокого риска - целевой уровень ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л.

Лечение дислипидемий предусматривает обязательное изменение образа жизни, указан уровень доказанности важности данной рекомендации на основании клинических исследований (Reiner Z. et al., 2011). Для больных высокого и очень высокого риска рекомендовано сразу выбрать максимально агрессивную тактику гиполипидемической терапии. Отметим, что даже в случае нормального исходного уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого риска рекомендуется немедленно начать терапию гиполипидемическими препаратами. В рекомендациях рассмотрены вопросы назначения гиполипидемической терапии женщинам, пожилым, при метаболическом синдроме, при СН, аутоиммунных заболеваниях, при заболеваниях периферических артерий, после ОНМК и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Препаратами выбора при гиперхолестеринемии, при сахарном диабете 2 типа и сахарном диабете 1 го типа с микроальбуминурией, при хроническом заболевании почек, для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта) остаются статины, эффективность которых в первичной и вторичной профилактике доказана в крупных исследованиях (уровень доказательности I, A). При неэффективности статинов возможно использование секвестрантов желчных кислот или никотиновой кислоты (уровень доказательности IIa, B). При гипертриглицеридемии препаратами первой линии являются

фибраты нового поколения в монотерапии. Дополнительное снижение уровня ТГ достигается комбинацией фибратов со статинами.

Впервые в рекомендациях 2011 года представлен ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб, который рекомендовано назначать в монотерапии или в комбинации с секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой при толерантности к статинотерапии, а также при невозможности достичь целевого уровня холестерина - в комбинации со статинами (уровень доказательности IIb, C).

В рекомендациях 2011 года фактически впервые определена стратегия возможной комбинированной терапии дислипидемий, большое внимание уделено возможностям комбинированной терапии дислипидемий, с целью повышения эффективности и адекватного снижения риска ССЗ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по ведению пациентов с дислипидемией 2011 года подчеркивается важность достижения целевых уровней общего холестерина и ХС ЛПНП для более жесткой профилактики первичных и вторичных сердечно-сосудистых событий, для этих целей возможно использование монотерапии, при недостижении цели – комбинированное лечение, предложены эффективные и безопасные комбинации гиполипидемических препаратов.

При комбинированной дислипидемии с увеличением уровня ТГ и снижением ЛПВП возможно назначение статинов в монотерапии или в комбинации с никотиновой кислотой, однако побочные эффекты могут снижать эффективность терапии. При комбинированной дислипидемии у больных с сахарным диабетом может быть использована комбинация статинов с фибратами, требующая мониторинга возможных побочных эффектов, в частности миопатии (комбинация статинов с гемфиброзидом нежелательна). В случае неэффективности этой комбинации или появлении побочных эффектов рекомендована комбинация статинов с омега3-ПНЖК, доказавшая свою эффективность и хорошую переносимость.

Обозначено, что комбинация статинов и секвестрантов желчных кислот дополнительно снижает уровень ЛПНП на 10-20%, однако крупных исследований влияния этой комбинации на прогноз в настоящее время не проводилось.

Новая комбинация, которая впервые предложена в обновленных рекомендациях – это комбинация статинов с селективным ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике. Эзетимиб обладает способностью селективно ингибировать всасывание экзогенного и желчного холестерина в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. Этот эффект достигается посредством блокирования специфического белка, способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника [2, 10, 4]. Важным клиническим параметром является отсутствие у эзетимиба

пути катаболизма через изоформы цитохрома P450, 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, что снижает вероятность неблагоприятных эффектов при комбинированном применении эзетимиба с препаратами [7, 6]. Эзетимиб обладает способностью быстро всасываться. Рекомендованные дозы эзетимиба - 10 мг в сутки утром или вечером, без связи с приемом пищи. Фармакокинетика эзетимиба не зависит от пола и возраста пациентов, также не отмечено необходимости вариации дозы, в связи со сниженной функцией печени или почек. Не зарегистрировано серьезных побочных эффектов при приеме эзетимиба, возможен небольшой подъем уровня трансаминаз и мышечные боли [11, 8, 9, 7].

Включение в обновленные Рекомендации ESC раздела терапии эзетимибом способствовали положительные результаты ряда клинических исследований. В них было продемонстрировано, что эзетимиб в монотерапии снижает уровень ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15-22%, комбинированная терапия эзетимиба со статинами способствует дополнительному снижению уровня ЛПНП на 15-20% (Reiner Z. et al. 2011). Эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином показана в крупном исследовании у пациентов с асимптоматическим аортальным стенозом (SEAS – Simvastatin and Ezetimib in Aortic Stenosis - study) и у пациентов с хроническим заболеванием почек (SHARP - Study of Heart and Renal Protection).

В исследовании SHARP у 9000 больных хронической почечной недостаточностью (креатинин >130 мкмоль/л у женщин, >150 мкмоль/л у мужчин или пациенты, находящиеся на диализе), получавших комбинацию эзетимиба 10 мг и симвастатина 20 мг, наблюдалось снижение кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульта, реваскуляризации миокарда) на 17% (Sharp Collaborative Group, 2010). Влияние комбинированной терапии на другие липидные параметры заключалось в снижении уровня триглицеридов на 6–8% и повышении уровня ЛПВП на 2–4%.

В исследовании SEAS изучали влияние комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг), по сравнению с плацебо, на частоту развития больших коронарных событий в течение 4 лет у 1873 больных с асимптоматическим, эхокардиографически диагностированным, аортальным стенозом. Комбинированная терапия позволила достичь снижения уровня ЛПНП на 61% и снижения частоты ишемических событий — на 22% [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по ведению пациентов с дислипидемией 2011 года, селективный ингибитор абсорбции холестерина из кишечника (эзетимиб) может быть использован как препарат второй линии в комбинации со статинами при невозможности достичь целевого уровня ЛПНП максимально переносимыми дозами статинов или при толерантности к статинам, в комбинации с другими липидоснижающими препа-

ратами (никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот) [11, 3]. Также, рекомендуется назначать эзетимиб в случае семейной гиперхолестеринемии, при невозможности достичь поставленной цели монотерапией статинами (Класс I, уровень C), при хронической болезни почек и у пациентов после трансплантации, в качестве альтернативной или дополнительной терапии (Класс IIb, уровень C) (Reiner Z. et al., 2011).

Нами было проведено собственное исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации эзетимиба (10 мг) и аторвастатина (10 мг) («Азиатор», фирмы Ananta Medicare Ltd) у пациентов высокого и очень высокого риска.

Целью исследования явилась оценка у пациентов с гиперлипидемией эффективности и безопасности применения препарата «Ази-атор».

Материал и методы исследования.

В исследование были включены 56 мужчин, в возрасте от 48 до 72 лет (в среднем $57,3 \pm 1,2$ года). Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная гиперлипидемия с уровнем общего ХС > 6,5 ммоль/л, наличие признаков высокого кардиоваскулярного риска. Гиполипидемическую терапию, пациенты до включения в исследование регулярно не получали. У 17 (30,3%) обследованных больных 15 (30%) был установлен диагноз Артериальной гипертензии II стадии, у 39 (69,6%) пациентов - ИБС, стенокардии напряжения II–III функционального класса. Критериями исключения были: заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение уровней трансаминаз, более чем в 2 раза по сравнению с нормой; патология скелетной мускулатуры; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и инсульт в течение 6 мес до начала исследования; тяжелые нарушения ритма и проводимости, хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина более 200 мкмоль/л).

Всем пациентам на фоне базисной терапии назначался препарат «Ази-атор» 1 раз в сутки.

Липидограмму, уровень АЛТ, АСТ контролировали до включения в исследование, и через 4 недели после начала приема препарата. Концентрацию общего ХС, триглицеридов в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с помощью реактивов фирмы «Roche» на биохимическом анализаторе.

Эффективность терапии оценивали по величине отклонения уровня общего холестерина, триглицеридов от базового значения показателей.

Безопасность терапии оценивали по числу и виду зарегистрированных нежелательных побочных явлений, а также при выявлении клинически значимых изменений биохимических показателей крови: повышения уровня трансаминаз более, чем в 2 раза.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Содержание общего ХС в сыворотке крови исследуемых больных до начала терапии составило $7,11 \pm 0,19$ ммоль/л; уровень триглицеридов - $2,27 \pm 0,16$ ммоль/л (см. таблицу 1).

Табл. 1

Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии «Ази-атором»

Показатель	Начало лечения	Через 4 недели лечения
Общий ХС, ммоль/л	$7,11 \pm 0,19$	$4,71 \pm 0,16^*$
Триглицериды, ммоль/л	$2,27 \pm 0,16$	$1,54 \pm 0,13^*$
АСТ, ммоль/л	$0,22 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,05$
АЛТ, ммоль/л	$0,34 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,08$

*Достоверность различий по сравнению с исходными данными $p < 0,0001$.

На фоне терапии «Ази-атором» через 4 недели наблюдалось достоверное снижение исследуемых показателей. Так, уровень общего ХС уменьшился на $2,4$ ммоль/л, а триглицеридов на $0,73$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Однако величина снижения ХС на фоне терапии в абсолютных значениях (ммоль/л) зависит от исходного уровня данного показателя. Поэтому для сравнительной характеристики эффективности лекарственной терапии были использованы относительные величины: процент снижения уровня ХС в процессе лечения. Так, к концу 4-й недели терапии препаратом «Ази-атор» содержание общего ХС в среднем в группе снизилось на $33,8\%$, уровень триглицеридов – на $32,2\%$. Снижение общего ХС на 30% и более наблюдалось у 49 ($87,5\%$) пациентов, достижение целевого уровня общего ХС – у 38 ($67,8\%$) больных, что свидетельствует о высокой гиполипидемической эффективности данного препарата.

При оценке безопасности гиполипидемической терапии препаратом «Ази-атор» нами не наблюдались серьезные нежелательные побочные явления. Не было выявлено и клинически значимых повышений уровней трансаминаз, потребовавших отмены

препарата. Так, уровни АЛТ и АСТ до лечения составили соответственно $0,34 \pm 0,07$ и $0,42 \pm 0,08$ ммоль/л. Через 4 недели терапии уровни трансаминаз достоверно не изменились и составили: АЛТ- $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л, АСТ- $0,43 \pm 0,05$). Незначительное (не более чем в 2 раза) увеличение АСТ было зарегистрировано только у 4 пациентов, АЛТ у 3 больных.

Таким образом, проведенная клиническая апробация препарата «Ази-атор» продемонстрировала у больных высокого кардиоваскулярного риска достоверный гиполипидемический эффект, безопасность и хорошую переносимость лечения, что позволяет использовать данный препарат, в соответствии с Рекомендациями ESC 2011 г.

Литература

1. Бокерия Л.А., Оганов Р.Г. Монография "Все о холестерине (национальный доклад)". Заключение и рекомендации // Профилактическая медицина. - 2010. - № 2 (128). - С. 37-39.
2. Долженко М.Н. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий 2011 года: фокус на комбинированную терапию // Украинский медицинский часопис. - 2011. - № 4. - С. 47-51.
3. Затеищikov Д.А., Талызин П.А. Новый подход к гиполипидемической терапии: "двойное ингибирование" // Фарматека. - 2006. - № 13 (128). - С. 3-7.
4. Рудык Ю.С. Эзетимиб: место в гиполипидемической терапии // Здоров'я України. - 2011. - № 11-12 (264-265). - С. 20-22.
5. Шатило В.Б., Пицук В.А. Применение статина — современный подход к снижению липопротеинов низкой плотности в лечении кардиоваскулярной патологии (научный обзор) // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 3 (28). — С. 45-50.
6. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al. Effect of Ezetimibe Co-administered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2409-2415.
7. Blagden M.D., Chipperfield R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolemia and coronary heart disease // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23(4). — P. 767-775.
8. Cheng A.Y., Leiter L.A. Clinical use of ezetimibe // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 10. — P. 21A-25A.
9. Davidson M.H., Ballantyne C.M., Kersner B. et al. For The Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia // Int. J. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 58. — P. 746-755.
10. Miura Shinichiro, Saku Keijiro. Ezetimibe, a Selective Inhibitor of the Transport of Cholesterol // Inter. Med. — 2008. — Vol 47. — P. 1165-1170.
11. Reiner Z., Alberico L., Catapano et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. - № 14.
12. Sharp Collaborative Group (2010) Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am. Heart J., 160(5): 785-794.

Лікування дисліпідемії згідно з європейськими рекомендаціями 2011 року. Монотерапія або комбіноване лікування? Можливості застосування езетіміба.

О.М. Крючкова, О.А. Іцкова, Ю.А. Лутай, Е.Ю. Турна,

У статті представлені рекомендації ЕОК/ЕОА 2011 року по веденню пацієнтів з дисліпідемією. Висвітлено нові підходи до лікування і профілактики при різних порушеннях ліпідного обміну. Особливу увагу в оновлених рекомендаціях 2011 по веденню пацієнтів з дисліпідемією при різних патологічних станах приділено комбінованій терапії, основне місце займає комбінація статинів з езетімібом як найбільш безпечна і ефективна при гіперхолестеринемії, у статті представлені результати багаточисельних контрольованих досліджень по використанню цієї комбінації у пацієнтів з безсимптомним аортальним стенозом і при хронічному захворюванні нирок.

Компанією «Ananta Medicare Ltd» (Великобританія) на ринок України виведений препарат Азі-атор, до складу якого входить аторвастатин (у дозі 10 мг) і еezetиміб (у дозі 10 мг). У статті представлені результати оцінки гіполіпідемічної ефективності та безпеки застосування препарату.

Ключові слова: рекомендації, атеросклероз, аторвастатин, еezetиміб, ази-атор.

Treatment of dyslipidemia in accordance with European recommendations in 2011. Monotherapy or combination therapy? The possibilities of using ezetimibe.

ON Kryuchkova, EA Itskova, YA Lutai, EYu Turna,

The article presents the recommendations of the EOC / EDA 2011 on the management of patients with dyslipidemia. Highlights new approaches to treatment and prevention of various disorders in lipid metabolism. Particular attention in the updated recommendations of the 2011 and the management of patients with dyslipidemia in various pathological conditions given combination therapy, the main place is the combination of ezetimibe with statins as the most safe and effective in hypercholesterolemia, the article presents the results of multicenter controlled studies on the use of this combination in patients with asymptomatic aortic stenosis and in chronic kidney disease.

Company «Ananta Medicare Ltd» (Great Britain) on the Ukrainian market the drug withdrawn Azi-ator, which includes atorvastatin (10 mg) and ezetimibe (10 mg). The results of evaluation of lipid-lowering efficacy and safety of the drug.

Keywords: recommendations, atherosclerosis, atorvastatin, ezetimibe, the azi-ator.