

Европейские рекомендации по лечению дислипидемий 2011 года: фокус на комбинированную терапию

М.Н. Долженко

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Опубликованные летом 2011 г. Европейские рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией (Reiner Z. et al., 2011) внесли принципиально новые понятия в лечение этой патологии. Прежде всего 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, для всех остальных пациентов очень важно использовать шкалу SCORE (табл. 1).

Для больных высокого и очень высокого риска рекомендовано сразу выбрать максимально агрессивную тактику гиполипидемической терапии. Ориентиром служит уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Для пациентов очень высокого риска следует достичь уровня ХС ЛПНП не выше 1,8 ммоль/л. Если такого уровня достичь не удастся, следует достичь снижения исходного уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ (табл. 2).

Большое значение в данных рекомендациях уделяется определению уровня кардиоваскулярного риска. В плане лечения на первом месте — изменение образа жизни, указан уровень доказанности важности данной рекомендации на основании клинических исследований (Reiner Z. et al., 2011). Однако отмечено, что при любом уровне кардиоваскулярного риска больные должны получать гиполипидемическую терапию. Отметим, что даже в случае нормального исходного уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого риска следует немедленно начать терапию гиполипидемическими препаратами (табл. 3).

В рекомендациях даны четкие указания, какие группы препаратов следует назначать при гиперхолестеринемии, при триглицеридемии, при высоком уровне ЛПНП и низком уровне липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Reiner Z. et al., 2011).

Ингибиторы абсорбции холестерина

Впервые в рекомендациях европейского уровня представлен ингибитор абсорбции холестерина — эзетимиб. Эзетимиб — первый гиполипидемический препарат,

который ингибирует всасывание пищевого и билиарного холестерина в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника посредством блокирования специфического белка (белок Ньюмана — Пика (Newman — Pick 1)), способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника. Его открытие свя-

зано с описанием редкого наследственно-го синдрома — болезни Наймана — Пика. Это заболевание характеризуется накоплением в клетках большого количества свободного холестерина и проявляется атаксией, склонностью к мышечным спазмам, эпилептическим припадками, гепатоспле-

Таблица 1 Категории пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых событий (Reiner Z. et al., 2011, сокращено)

Очень высокий риск	
Пациенты с любым из следующих факторов:	
– Установленная ИБС, подтвержденная инвазивными или неинвазивными исследованиями (таким как коронарная ангиография, магнитно-резонансная томография, эхокардиография, ультрасонография), предшествующий инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация (перкутанное коронарное вмешательство, стентирование) и другие артерио-реваскуляризаационные процедуры, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий.	
– Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, пациенты с сахарным диабетом 1-го типа с повреждением органов-мишеней (микроальбуминурия).	
– Пациенты с умеренным или тяжелым хроническим заболеванием почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²).	
– Рассчитанный 10-летний риск по шкале SCORE $> 10\%$	
Высокий риск	
Пациенты с любым из следующих факторов:	
– Значительно повышен один из факторов риска, таких как семейная дислипидемия и тяжелая гипертензия.	
– Рассчитанный по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$ 10-летний риск развития ИБС	

Таблица 2 Рекомендации по достижению целевых уровней липидов (Reiner Z. et al., 2011, сокращено)

Рекомендации по достижению целевых уровней ЛПНП	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Для пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) и/или $\geq 50\%$ снижение ЛПНП, когда целевые уровни не могут быть достигнуты	I	A
Для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском целевой уровень ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (< 100 мг/дл)	Ia	A

Таблица 3 Стратегия вмешательства в зависимости от общего кардиоваскулярного риска и уровня ЛПНП (Reiner Z. et al., 2011, сокращено)

Общий кардиоваскулярный риск (SCORE), %	Уровень ЛПНП				
	< 70 мг/дл $< 1,8$ ммоль/л	$70 - < 100$ мг/дл 1,8 – $< 2,5$ ммоль/л	$100 - < 155$ мг/дл 2,5 – $< 4,0$ ммоль/л	$155 - < 190$ мг/дл 4,0 – $< 4,9$ ммоль/л	> 190 мг/дл $> 4,9$ ммоль/л
От > 5 до < 10 , или высокий риск	Изменение стиля жизни, рассматривается медикаментозная терапия* IIa/A	Изменение стиля жизни, рассматривается медикаментозная терапия* IIa/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство IIa/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство I/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство I/A
> 10 или очень высокий риск	Изменение стиля жизни, рассматривается медикаментозная терапия* IIa/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство IIa/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство I/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство I/A	Изменение стиля жизни и немедленное медикаментозное вмешательство I/A

*У пациентов с инфарктом миокарда терапию статинами следует рассматривать независимо от уровня ЛПНП.

номегалии. Вновь открытый белок так и называли — «белок, похожий на белок Наймана — Пика типа С1» (Niemann — Pick C1-like 1 protein, или сокращенно NPC1L1).

Однако точный механизм регуляции поступления холестерина из кишечника остается нераскрытым. Известно, что активность транспортеров ABCG5/G8 можно существенно повысить, увеличив количество поступающих с пищей растительных стеролов. Вследствие активизации этих транспортеров повышается выведение стеролов, а также и холестерина обратно в кишечник. Активность транспортера холестерина NPC1L1 также регулируется на молекулярном уровне (Huff M.W. et al., 2006).

Наличие в структуре промотора гена NPC1L1 специальных стеролчувствительных элементов указывает на возможность прямой регуляции скорости синтеза этого белка с помощью изменения уровня холестерина в клетке. Кроме того, экспрессия NPC1L1 угнетается при повышенном содержании омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в пище (Mathur S.N. et al., 2007).

Очевидно, что синтез и поступление холестерина в клетку тесно взаимосвязаны — снижение синтеза приводит к увеличению активного транспорта холестерина внутрь клетки. В гепатоцитах для этой цели служат рецепторы к ЛПНП, в энтероцитах (а вслед за ними и во всем организме) концентрация холестерина восстанавливается за счет увеличения его захвата из кишечника. Кроме того, важным является то, что эзетимиб не катаболизируется через изоформы цитохрома P450, 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при комбинированном применении эзетимиба с препаратами. При назначении эзетимиба в монотерапии уровень ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией снижается на 15–22% (Reiner Z. et al., 2011).

Позиция эзетимиба в свете Европейских рекомендаций 2011 года

Эзетимиб — препарат второго ряда для лечения пациентов с гиперхолестеринемией (Reiner Z. et al., 2011). При каком виде дислипидемий рекомендовано применение эзетимиба?

Прежде всего необходимо отметить, что в рекомендациях на первом месте для снижения уровня гиперлипидемии стоит назначение статинов в максимально переносимой дозе или в дозе, необходимой для достижения целевого уровня (Класс I, уровень А).

Если целевой уровень ХС ЛПНП достичь невозможно, требуется комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) или секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой (Класс IIb, уровень С).

Кроме того, необходимо обратить внимание на особые состояния у больных с гиперлипидемией, с полиорганной патологией.

Во-первых, эзетимиб рекомендуется назначать пациентам с семейной гетерозиготной гиперлипидемией, которые принимают статины в высоких дозах, что является

недостаточным, и возникает необходимость в комбинации с ингибиторами абсорбции холестерина (эзетимибом) и/или секвестрантами желчных кислот (Класс I, уровень С).

Во-вторых, эзетимиб рекомендовано назначать для снижения уровня гиперлипидемии у пациентов с хронической болезнью почек (II–IV стадия, скорость клубочковой фильтрации — 15–89 мл/мин/1,73 м²), которые получают статины в монотерапии, или их комбинация с другими препаратами (включая эзетимиб) для достижения ЛПНП <1,8 ммоль/л (Класс II, уровень В).

В-третьих, эзетимиб применяется для лечения дислипидемии у пациентов после трансплантации в качестве альтернативной или дополнительной терапии в случае отсутствия эффективности статинов или при выраженном уровне дислипидемии и сохранении высокого резидуального риска при применении статинов в максимальной дозе, когда основная патология — это высокий уровень ЛПНП (Класс IIb, уровень С) (Reiner Z. et al., 2011).

Применение эзетимиба в комбинированной гипохолестеринемической терапии

Известно, что соотношение дозы статина и эффективности его применения имеет непрямолинейный характер. Удвоение дозировки статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП лишь на 6%. Этот эффект символично назван «правилом шести». Механизм данного явления связан с тем, что снижение синтеза холестерина (прежде всего в энтероцитах) ведет к повышению его абсорбции из кишечника. Уровень холестерина внутри клетки является гомеостатическим параметром (Затейщиков Д.А., 2007).

Вследствие этого у значительного числа больных даже применение статинов в максимальных дозировках не приводит к достижению целевого уровня ЛПНП. Особенно это касается пациентов групп высокого риска (с наличием ИБС, сахарного диабета, атеросклероза некоронарной локализации), у которых целевые уровни ЛПНП еще более жесткие. Таким образом, значительно число больных необходима комбинированная гипохолестеринемическая терапия.

С другой стороны, при исследовании эффективности эзетимиба на генетическом уровне также получены данные о необходимости применения этого препарата в комбинации со статинами. Так, в небольшом исследовании, включившем 101 больного, выявлены различия в чувствительности к эзетимибу в зависимости от генотипа NPC1L1 (Hegele R.A. et al., 2005). Оказалось, что именно генетические особенности NPC1L1 влияют на уровень ЛПНП в плазме крови, скорость абсорбции холестерина и эффективность терапии эзетимибом. Также выявлены весьма редкие варианты врожденной устойчивости к препарату. Кроме того, описан вариант генотипа, при котором применение эзетимиба

оказалось на 15% более эффективным по сравнению с основной группой больных. Носителями такого варианта оказались около 30% пациентов (Simon J.S. et al., 2005). Последующие клинические исследования показали, что эзетимиб — это препарат, предназначенный, главным образом, для комбинированной терапии со статинами во всем диапазоне доз.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению целесообразности включения эзетимиба в терапию статинами, было EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness Trial) с участием пациентов, которые уже получали статины в течение 6 нед. У 77% пациентов в анамнезе имелась ИБС или ее эквивалент, у 17% — ≥2 факторов риска ИБС (Pearson T.A. et al., 2005).

Аторвастатин получали 40% больных, симвастатин — 30%, правастатин — 20%, остальные — флувастатин или ловастатин. Пациенты были распределены на две группы: 2020 человек 1-й группы получали комбинированную терапию статином в дозе, принимаемой ранее, и эзетимибом в дозе 10 мг; 1010 человек 2-й группы (получали статин и плацебо. Исследование длилось 6 нед. Регистрировали степень снижения концентрации ЛПНП и количество больных, достигших целевого уровня ЛПНП. Среднее снижение уровня ЛПНП составило 23% в группе эзетимиба по сравнению с группой плацебо. Таким образом, добавление 10 мг эзетимиба к проводимой терапии статином дополнительно снизило концентрацию ЛПНП в среднем на 23%, что, в первую очередь, необходимо пациентам, не достигающим целевого уровня ЛПНП при применении одного статина.

В исследовании EXPLORER (Examination of Potential Lipid-Modifying Effects of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin Alone) розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ЛПНП на 57,1%, а в комбинации с эзетимибом (10 мг) эффект удалось повысить до 69,8% (!) (Ballantyne C.M. et al., 2007).

Достаточно весомые результаты в снижении кардиоваскулярного риска достигнуты у пациентов с хронической болезнью почек в исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection). 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: уровень триглицеридов снижался на 6–8%, а уровень ЛПВП — повышался на 2–4%.

Следует отметить, что комбинированная терапия симвастатином с эзетимибом показала ряд случаев заболеваемости раком в результате проведения исследований SEAS и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), что привело к дискуссии о целесообраз-

ности применения данного сочетания препаратов. Однако в исследовании SEAS (Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis) изучали влияние комбинированной терапии (ezetimibe 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%. Лечение переносилось хорошо, в группе активной терапии было несколько больше случаев рака (9,9% против 7,0% на плацебо). Отдел по клиническим и эпидемиологическим исследованиям в Оксфорде CTSU провел независимый анализ количества случаев рака в двух исследованиях, в которых применялась фиксированная комбинация ezetimibe и статина (SEAS, IMPROVE-IT). Оказалось, что количество выявленных случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось (313 — в группе активного лечения и 326 — в группе контроля). Кроме того, не выявлено повышения частоты случаев какого-либо специфического рака или его локализации. В настоящий момент FDA (Food and Drug Administration) США пришло к заключению, что данные случаи не связаны с применением указанной комбинации, и продолжает проведение последнего исследования, результаты которого ожидаются в 2012 г.

Комбинированное гиполипидемическое лечение семейной гиперхолестеринемии

Неоспоримо, что ezetimibe перспективен как компонент лечения пациентов с тяжелой наследственной гиперхолестеринемией (Gagné C. et al., 2002). Его добавление к статину приводило к снижению уровня ЛПНП на 16%, тогда как добавление плацебо эффекта не давало (Geiss H.C. et al., 2004). В исследовании с участием 200 больных с рефрактерной семейной гиперлипидемией или не переносящих статины, у которых при другой терапии уровень ЛПНП 3,0 ммоль/л не был достигнут, также показано, что ezetimibe может способствовать дальнейшему снижению ЛПНП (Wierzbicki A.S. et al., 2005). Его добавление к статину сопровождалось средним снижением содержания ЛПНП на 11%, но вариабельность реакции на препарат была очень значительной (Yamamoto A. et al., 2005).

В многоцентровом двойном слепом 14-недельном исследовании, в котором принял участие 621 пациент с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, atorvastatin применяли в дозе 10 мг/сут. В то же время пациенты с уровнем ЛПНП >3,36 ммоль/л были рандомизированы на получение одного из двух вариантов лечения: atorvastatin в дозе 20 мг/сут или комбинация ezetimibe 10 мг/сут + atorvastatin 10 мг/сут. Доза atorvas-

тина могла титроваться до 80 мг/сут в группе монотерапии и до 40 мг/сут — в группе комбинированной терапии на основании сохраняющегося в процессе лечения повышенного уровня ЛПНП. Частота достижения целевых уровней ЛПНП между пациентами в исследуемых группах значительно различалась (7% в группе atorvastatina по сравнению с 22% — в группе комбинированной терапии). Через 1 мес от начала лечения была достигнута значительная разница в степени снижения уровней ЛПНП между группой комбинированной терапии, получавшей ezetimibe + atorvastatin 10 мг/сут (-24%), и группой монотерапии atorvastатином в дозе 20 мг/сут (-9%) (Vermaak W. et al., 2002).

Комбинированная гиполипидемическая терапия ezetimibом и atorvastатином

Высокая эффективность и достаточная безопасность atorvastatina была убедительно доказаны во многих многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях (ASCOT-LLA, CARDS, MIRACL, PROVE-IT, TIMI-22, TNT, REVERSAL, IDEAL), что и послужило основанием для проведения новых исследований клинической целесообразности применения комбинированной терапии ezetimibe с atorvastатином.

В исследовании J.M. Cruz-Fernández и соавторов (2005), включавшем 450 пациентов с уровнем ЛПНП >2,6 ммоль/л, применяли гиполипидемическую терапию atorvastатином в дозах 10 или 20 мг/сут с добавлением ezetimibe в дозе 10 мг/сут или плацебо. Частота достижения целевого уровня ЛПНП <2,6 ммоль/л была значительно выше в группе, получавшей комбинацию ezetimibe + atorvastatin, по сравнению с группой, получавшей плацебо с atorvastатином (80% по сравнению с 20% соответственно).

Наиболее широко и достоверно результаты эффективности и переносимости комбинации ezetimibe + atorvastatin представлены в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном С.М. Ballantyne и соавторами (2003), включавшем 628 пациентов с первичной гиперхолестеринемией, применявших комбинированную терапию в сравнительном сочетании препаратов и дозировок.

Основным критерием оценки эффективности лечения была степень снижения уровня ЛПНП, а также учитывался уровень общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ), оценивались показатели безопасности и токсичности терапии. Лечение комбинацией ezetimibe + atorvastatin сопровождалось статистически более выраженным ($p < 0,01$) снижением уровня ЛПНП (-54,5%) по сравнению как с монотерапией atorvastатином (-42,4%), так и с монотерапией ezetimibом (-18,4%). Комбинированное лечение ezetimibом и atorvastатином эффективнее снижало ЛПНП, чем монотерапия atorvastатином во всех дозах (10; 20; 40 и 80 мг) — соответственно -53 и -37%, -54

и -42%, -56 и -45% и -61 и -54% соответственно (все $p < 0,01$). Ezetimibe + atorvastatin также эффективнее, чем монотерапия atorvastатином, снижал уровень общего холестерина и триглицеридов, а также повышали уровень ЛПВП.

Степень снижения уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов была прямо пропорциональна дозе atorvastatina, однако доза в 80 мг в сочетании с ezetimibом не имела преимуществ по сравнению с 10 мг (6 и 3% снижения уровня ЛПНП соответственно). Поэтому при сравнении эффективности комбинированной терапии в режиме ezetimibe + atorvastatin в дозе по 10 мг/сут и монотерапии atorvastатином в максимальной дозе 80 мг/сут выявлено одинаковое влияние (рис. 1).

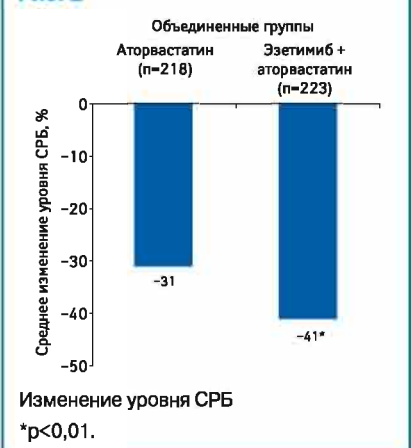
Рис. 1



Снижение уровня холестерина ЛПНП на фоне терапии при применении различных терапевтических режимов в исследовании С. Ballantyne и соавторов (2003)

Повышение уровня ЛПВП оказалось статистически более значимым в группе комбинированной терапии (9% по сравнению с 3% при монотерапии atorvastатином), а также отмечалось снижение уровня триглицеридов (на 31% в обеих группах). Кроме того, комбинированная терапия сочетанием ezetimibe + atorvastatin приводила к более выраженному снижению уровня СРБ по сравнению с монотерапией atorvastатином (на 41 и 31% соответственно; $p < 0,01$), что, вероятно, указывает на более выраженный противовоспалительный эффект комбинированной терапии (рис. 2).

Рис. 2



Изменение уровня СРБ
* $p < 0,01$.

Отмечался хороший профиль безопасности комбинации эзетимиб + аторвастатин: развитие побочных эффектов выявили у 17% пациентов, получавших монотерапию аторвастатином, и у 23% — в группах комбинированной терапии. В 90% случаев побочные эффекты были слабо или умеренно выраженными; 66% побочных эффектов, скорее всего, не были связаны с применением изучаемых препаратов. Между группами монотерапии и комбинированной терапии не выявлено различий в частоте развития и выраженности побочных эффектов, требующих полной (5%) или временной (5%) отмены препаратов. За время исследования не зарегистрировано ни одного смертельного исхода.

Таким образом, эффективность и безопасность комбинации эзетимиб + аторвастатин позволяет применять данную комбинацию гиполипидемической терапии для достижения целевого уровня ЛПНП, а также снижения кардиоваскулярного риска. Появление в Украине доступного препарата Статези (аторвастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг) компании «Milli Healthcare Ltd.» (Великобритания) предоставляет возможность широко применять данную комбинированную терапию и в нашей клинической практике.

Литература

- Затейщиков Д.А.** (2007) Интенсивная гиполипидемическая терапия: комбинация статинов и эзетимиба (Эзетрола). Фарматека, 19(153): 14–18.
- Ballantyne C.M., Hourj J., Notarbartolo A. et al.; Ezetimibe Study Group** (2003) Effect

of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation, 107(19): 2409–2415.

Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T. et al.; EXPLORER Study Investigators (2007) 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., 99(5): 673–680.

Cruz-Fernández J.M., Bedarida G.V., Adgey J. et al. (2005) Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. Int. J. Clin. Pract., 59(6): 619–627.

Gagné C., Gaudet D., Bruckert E.; Ezetimibe Study Group (2002) Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation, 105(21): 2469–2475.

Geiss H.C., Otto C., Hund-Wissner E., Parhofer K.G. (2004) Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis, 180(1): 107–112.

Hegele R.A., Guy J., Ban M.R., Wang J. (2005) NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. Lipids Health Dis., 4: 16.

Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. (2006) NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 26(11): 2433–2438.

Mathur S.N., Watt K.R., Field F.J. (2007) Regulation of intestinal NPC1L1 expression by dietary fish oil and docosahexaenoic acid. J. Lipid Res., 48(2): 395–404.

Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E. et al. (2005) A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for ef-

fectiveness (EASE) trial. Mayo Clin. Proc., 80(5): 587–595.

Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

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.

Simon J.S., Kamrout M.C., Devlin D.J. et al. (2005) Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. Genomics, 86(6): 648–656.

Vermaak W., Pinto X., Ponsonnet D. et al. (2002) Heterozygous familial hypercholesterolemia: coadministration of ezetimibe plus atorvastatin. Atheroscler. Suppl., 3: 220–231.

Wierzbicki A.S., Doherty E., Lumb P.J. et al. (2005) Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. Curr. Med. Res. Opin., 21(3): 333–338.

Yamamoto A., Harada-Shiba M., Endo M. et al. (2005) The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. Atherosclerosis, 186(1): 126–131.

Адрес для переписки:

Долженко Марина Николаевна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шуплика МЗ Украины,
кафедра кардиологии и функциональной
диагностики

Реферативна інформація

Существует ли связь между приемом бисфосфонатов и раком пищевода?



Бисфосфонаты — группа препаратов, широко применяемых для лечения пациентов с остеопорозом, основной механизм действия которых заключается в угнетении остеокластной костной резорбции и повышении плотности костной ткани. В целом препараты этой группы хорошо переносятся пациентами, однако в последнее время начали появляться данные относительно повышения риска развития рака пищевода при применении бисфосфонатов. В связи с этим 21 июля 2011 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration — FDA) на своем официальном сайте опубликовало заявление, в котором говорится о начале детального изучения результатов исследований относительно канцерогенного действия этих препаратов.

По состоянию на сегодняшний день существует несколько проведенных исследований, в которых изучалась взаимосвязь между приемом бисфосфонатов *per os* и риском развития рака пищевода. Результаты одного из них, опубликованного в сентябре 2010 г. в журнале «BMJ», продемонстрировали, что абсолютный риск возникновения рака пищевода составляет 0,1–0,2% при применении бисфосфонатов в течение 5 лет и более. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что риск

возникновения рака пищевода сильно возрастает после применения препаратов этой группы более 3 лет. При сравнении с контрольной группой относительный риск при регулярном 3-летнем использовании бисфосфонатов составил 2,24 (95% ДИ 1,47–3,34).

Результаты другого исследования, опубликованные в августе 2010 г. в журнале «JAMA», не показали существенных различий между применением бисфосфонатов и повышенным риском развития рака пищевода. Согласно заявлению FDA, существующих данных недостаточно для того, чтобы считать, что угроза возникновения рака пищевода требует изменения тактики лечения пациентов с остеопорозом либо назначения эндоскопического исследования лицам, принимающим бисфосфонаты, без симптомов поражения пищевода. Однако для того чтобы полностью исключить риск возникновения рака пищевода, следует провести более обширные контролируемые рандомизированные исследования относительно безопасности бисфосфонатов.

Также известно достаточно много сообщений о случаях возникновения эзофагита и язв пищевода у пациентов, проходивших лечение бисфосфонатами на протяжении длительного времени. По мнению FDA, большинство из них связано с неправильным применением препаратов. Согласно рекомендациям, бисфосфонаты следует принимать с утра, запивая полным стаканом воды, после чего (для предотвращения возможного раздражения пищевода) не рекомендуется на протяжении как минимум 30 мин принимать пищу, пить воду или принимать горизонтальное положение.

По материалам www.fda.gov, www.medscape.com