

Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

В.А. Ищук

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев



Вадим Александрович
Ищук

Количество больных с различными проявлениями атеросклероза остается значительным, что во многом связано со старением населения и широкой распространенностью факторов риска, важней-

шим из которых является гиперлипидемия. Для нормализации липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений наряду с соблюдением гиполипидемической диеты во многих случаях необходим длительный прием гиполипидемических препаратов (Соколова Н.А., 2010).

В настоящее время наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы — статины, которые не только эффективно снижают уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и повышают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Langslet G., Reikvam A., 2008).

Статины обладают плейотропными эффектами: антиишемическим, антиаритмическим действием, оказывают благоприятное влияние на функцию эндотелия, маркеры и медиаторы воспалительных реакций (Сусеков А.В. и соавт., 2006), показатели толерантности к глюкозе (Schwartz G.G. et al., 2005), реологические свойства крови (Orem C. et al., 2004).

Согласно результатам исследований, длительный прием статинов снижает общую смертность более чем на 40%, частоту нефатального инсульта — на 45% и нефатального инфаркта миокарда — на 50% (Pedersen T.R. et al., 1998; Athyros V.G. et al., 2002). Результаты этих и многих других исследований показали, что шансы на клинический и «ангиографический» успех гиполипидемической терапии прямо пропорциональны проценту снижения ЛПНП (Frisinghelli A., Mafrici A., 2007). Это оказало большое

влияние как на формирование стратегии по вторичной профилактике атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), так и на расширение показаний к назначению статинов. В 2004 г. были опубликованы поправки к руководству ATP III (Adult Treatment Panel III) Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program), в которых рекомендовано существенно ужесточить требования к нормальным значениям ЛПНП крови (Grundy S.M. et al., 2004). В рекомендациях 2011 г. Европейских обществ кардиологов и атеросклероза (European Society of Cardiology — ESC/European Atherosclerosis Society — EAS) по лечению дислипидемий эти требования сохраняются. Так, для людей с очень высоким риском осложнений атеросклероза ЛПНП должны составлять не выше 1,8 ммоль/л или менее 40% их значений до назначения активной гиполипидемической терапии.

Прогнозировано средние терапевтические дозы статинов снижают ЛПНП на 35–40%, что является, как правило, недостаточным у пациентов с очень высоким риском развития коронарных событий. Поэтому у них необходимо применять статины в максимальных дозах, что позволяет снизить ЛПНП на 55–60%. Преимущество агрессивной терапии статинами доказаны в ряде исследований. В исследовании TNT (Treating to New Targets) терапия аторвастатином (80 мг/сут) у пациентов с ИБС снижала уровень ЛПНП до 2,0 ммоль/л, с чем было связано уменьшение количества сердечно-сосудистых событий на 22%.

Согласно исследованию REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) объем атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий достоверно уменьшился в группе агрессивной терапии максимальными дозами статинов (Scheen A.J., Kulbertus H., 2004). В исследовании IDEAL установлено, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение длительного времени наряду с более выраженным снижением уровня ЛПНП сопровождается более низкой частотой повторных событий, нежели

прием симвастатина в дозе 40 мг (Pedersen T.R. et al., 2004).

Однако агрессивная терапия статинами сопровождается повышением частоты развития побочных эффектов, в том числе осложнений со стороны печени: по результатам исследования TNT, в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, частота повышения активности трансаминаз печени составила 1,2%, 10 мг/сут — 0,2% (p<0,001) (LaRosa J.C. et al., 2005). К тому же, к агрессивной терапии статинами в виду ее дороговизны и частого развития диспептических расстройств многие врачи относятся крайне настороженно.

Одним из путей усиления гиполипидемической терапии является применение нескольких препаратов с разным механизмом действия. С этой целью давно предложены секвестранты желчных кислот, но их недостатком являются неприятные желудочно-кишечные явления, во многих случаях препятствующие их применению, и влияние на усвоение некоторых важных и распространенных лекарственных средств, например варфарина, дигоксина.

Выгодным сочетанием для комбинированной терапии при необходимости дополнительного снижения ЛПНП является одновременное применение статинов и ингибиторов абсорбции холестерина в кишечнике. Наиболее изученным и хорошо зарекомендовавшим себя препаратом этого класса является эзетимиб. Это вещество на 54% замедляет всасывание холестерина и фитостеролов в тонком кишечнике путем блокирования интестинального транспортера холестерина NPC1L1. Прием эзетимиба не оказывает клинически значимого эффекта на концентрацию в плазме крови жирорастворимых витаминов А, D и Е, не повышает продукции кортикостероидных гормонов. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, циметидина, пероральных контрацептивов, тольбутамида.

У пациентов с гиперхолестеринемией монотерапия эзетимибом снижает уровень в плазме крови ЛПНП на 20%, триглицеридов (ТГ) — на 8% и повышает уровень ЛПВП на 5% (Miura S., Saku K., 2008). Комбинация же эзетимиба и стати-

нов обладает взаимопотенцирующим действием (рисунок).



В исследовании EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness) добавление эзетимиба 10 мг/сут к любому статину в течение 6 нед приводило к снижению ТГ на 12,9% ($p < 0,001$), не-ЛПВП — на 23,5% ($p < 0,001$), аполипопротеина В — на 19,4% ($p < 0,001$), а также повышало концентрацию ЛПВП на 1,3% ($p < 0,001$) (Pearson T.A., 2005). С.М. Ballantyne и соавторы (2004) показали, что добавление 10 мг эзетимиба к аторвастатину в дозе 10 мг усиливает снижение ЛПНП на 15%. По данным M.D. Blagden, R. Chipperfield (2007), прием аторвастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг в течение 6 нед более эффективно снижает ЛПНП, нежели монотерапия аторвастатином 10 мг (-50,5% и -36,5% соответственно; $p < 0,0001$). Существуют доказательства наличия плейотропных эффектов у эзетимиба. Противовоспалительное действие показано Р.Т. Sager и соавторами (2005). На протяжении 12 нед у пациентов, получавших в дополнение к симвастатину эзетимиб в дозе 10 мг, снижение содержания С-реактивного белка в крови более, чем в 2 раза превосходило его уменьшение у принимающих монотерапию симвастатином (33,3 и 14,3% соответственно; $p < 0,01$).

Анализ работ по исследованию влияния аторвастатина в качестве монотерапии и в комбинации с эзетимибом на показатели липидного обмена свидетельствует, что сочетанное применение аторвастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг сопоставимо с липидокорректирующим действием аторвастатина в дозе 80 мг (таблица) (Ballantyne S.M. et al., 2003).

Доказанное потенцирование эзетимибом снижения ЛПНП ставит вопрос о целесообразности использования комбинации статина в терапевтической дозе с эзетимибом вместо статинов в максимальных дозах. С этой целью организовано исследование IMPROVE-IT, окончание которого планируется в 2013 г. В этом крупном исследовании (18 тыс. участников) проводится изучение эффективности комбинации эзетимиба с симвастатином в плане снижения риска сердечно-

Таблица

Эффективность монотерапии аторвастатином (40 и 80 мг) в сравнении с комбинированным лечением аторвастатином и эзетимибом (по 10 мг)

Показатель	Эффективность терапии, %		
	Аторвастатин 40 мг	Аторвастатин 80 мг	Аторвастатин 10 мг и эзетимиб 10 мг
Общий холестерин	-34	-41	-43
ЛПНП	-45	-54	-53
ТГ	-24	-31	-31
ЛПВП	+4	+3	+9

сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ИБС и инсульта) в сравнении с применением монотерапии симвастатином.

Хронические болезни почек (ХБП) сопровождаются дислипидемией и повышением осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследованний PPP (Pravastatin Pooling Project), HPS (Heart Protection Study), проведенным у пациентов с ХБП II и III стадии, применение статинов в низких дозах снижало риск развития сердечно-сосудистых событий. Однако, учитывая возможный нефротоксический эффект, статины в высоких дозах применяют ограниченно. ESC/EAS рекомендуют у пациентов с ХБП применять препараты, которые минимально выделяются через почки (аторвастатин, флувастатин, питавастатин). Также у этих больных рекомендовано применение статина в сочетании с эзетимибом.

В июне 2011 г. опубликованы результаты крупного многоцентрового исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), направленного на оценку эффективности и безопасности комбинации симвастатина и эзетимиба у пациентов с ХБП.



В это рандомизированное двойное слепое исследование были включены 9270 пациентов с ХБП (из них — 3023 на диализе), без перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации в анамнезе. Пациенты были рандомизированы на группы симвастатина 20 мг/сут + эзетимиба 10 мг/сут в сравнении с плацебо (средний период наблюдения — 4,9 года). Критерием оценки эффективности являлось развитие крупных атеросклеротических событий (нефатального инфаркта миокарда или коронарной смерти, негеморрагического инсульта или проведение процедуры реваскуляризации). Установлено, что применение симвастатина с эзетимибом позволило существенно снизить уровень холестерина ЛПНП и привело к снижению риска развития основных атеросклеротических событий на 17% (Baigent C. et al., 2011).

Таким образом, снижение ЛПНП при применении комбинации симвастатина с эзетимибом уменьшает частоту развития основных атеросклеротических событий у пациентов с ХБП.

Сопоставимое по эффективности лечение комбинацией статина с эзетимибом ставит вопрос о ее безопасности в сравнении со статинами в максимальных дозах. Так, согласно результатам метаанализа (по данным имеющихся рандомизированных плацебо-контролируемых исследований) частоты возникновения нежелательных явлений во время приема эзетимиба + статина и монотерапии статином были близкими. Результаты этого обзора свидетельствуют, что добавление эзетимиба к терапии статинами не повышает риск миопатии, а также не повышает уровень креатинфосфокиназы, рабдомиолиза, гепатотоксичности, желудочно-кишечных нарушений и не приводит к повышению частоты отмены проводимой терапии из-за побочных эффектов (Kashani A. et al., 2008).

Компанией Apanta Medicare (Великобритания) на рынок Украины выведен препарат Ази-Атор, в состав которого входит аторвастатин и эзетимиб по 10 мг. Наличие двух действующих веществ в одном препарате существенно повышает приверженность больного к лечению, что является неоспоримым преимуществом препарата. Поскольку Ази-Атор содержит действующие вещества в низких дозах, лечение препаратом имеет незначительную частоту развития побочных эффектов. Поэтому его применение перспективно как средство длительного поддержания оптимального уровня ЛПНП с целью предупреждения атеросклеротических заболеваний сосудов и их осложнений.

Удачное сочетание компонентов препарата, наряду с доступной стоимостью, позволяет широко применять Ази-Атор при лечении больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в случаях непереносимости статинов в высоких дозах.

Адрес для переписки:

Ищук Вадим Александрович
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67
ГУ «Институт геронтологии
им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Литература: www.umj.com.ua