

Лечение дислипидемии в практике терапевта и семейного врача: возможности комбинированной терапии аторвастатином и эзетимибом

В.Ю. Приходько

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Статья в виде вопросов и ответов освещает основные моменты, касающиеся лечения дислипидемий: позитивное влияние на прогноз статиноterapiи, необходимость назначения статинов при ИБС независимо от показателей липидограммы, зависимость гиполипидемического эффекта от дозы статина, безопасность гиполипидемической терапии. Уделяется внимание роли эзетимиба, комбинация которого со статинами существенно повышает эффективность лечения без увеличения числа побочных эффектов.

Ключевые слова: дислипидемия, статинотерапия, результат.

У врачей общей практики часто возникают вопросы относительно длительного ведения кардиологических пациентов, кардиоваскулярной профилактики у больных высокого риска без явной сердечно-сосудистой патологии, больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коморбидной патологией (жировой гепатоз, снижение скорости клубочковой фильтрации, сахарный диабет). Во всех этих ситуациях терапевту приходится балансировать между основной линией лечения, намеченной кардиологами согласно международным и национальным руководствам, и опасениями пациента, его низким желанием лечиться, а, возможно, и побочными эффектами назначенной терапии. Актуальную проблему для специалистов первичного звена в этом плане представляет гиполипидемическая терапия. На некоторых аспектах данной терапии мы и попытаемся остановиться в данной статье.

– Каковы показания к назначению статинов? Имеет ли смысл принимать эти препараты, если уровень липидов крови повышен незначительно или вообще находится в пределах нормы?

Основным показанием к назначению статинов является дислипидемия, то есть увеличение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Статины уменьшают синтез холестерина в печени за счет подавления активности фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы. Эффективность препаратов зависит от принимаемой дозы и особенностей молекулы статина (в одинаковых дозах розувастатин оказывает более сильный эффект относительно снижения показателей общего холестерина и ЛПНП, чем аторвастатин и симвастатин).

В настоящее время принята стратегия достижения целевых показателей липидограммы в зависимости от группы

риска, к которой относится пациент. К группе очень высокого кардиоваскулярного риска относятся люди, перенесшие сердечно-сосудистое событие (инфаркт – МИ, острый коронарный синдром – ОКС, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, операцию реваскуляризации), больные с подтвержденными функциональными методами сердечно-сосудистыми заболеваниями (аортокоронарография, стресс-ЭхоКГ, вентрикулография), больные с сахарным диабетом при наличии хотя бы одного дополнительного фактора кардиоваскулярного риска или поражения органа-мишени, больные с хронической болезнью почек. У этой категории больных наибольшая вероятность (более 10% в течение ближайших 10 лет) умереть от сердечно-сосудистого осложнения, поэтому к ним применимы наиболее жесткие показатели контроля липидограммы.

Далеко не всегда даже при использовании максимальных доз статинов удается достичь целевых показателей, особенно у больных очень высокого риска. Некоторые пациенты могут иметь низкую чувствительность к статинам. И, кроме того, активное снижение образования холестерина в печени сопровождается увеличением его адсорбции в кишечнике. Поэтому согласно современным рекомендациям при невозможности достижения целевого уровня холестерина ЛПНП, необходимо снижать его более чем на 50% от исходного уровня для больных очень высокого риска. Даже небольшое снижение уровня холестерина ЛПНП благотворно сказывается на прогнозе больного: уменьшение уровня холестерина ЛПНП всего на 1 ммоль/л приводило к снижению общей смертности на 10%, смертности от ИБС – на 20%, частоты коронарных событий – на 23%, а инсульта – на 17% [1]. Но чем ближе показатели липидограммы больного к целевому уровню, рекомендованному экспертами, тем лучше ожидаемый прогноз у пациента. Именно поэтому и рекомендуется использовать максимальные эффективные дозы статинов. Преодолеть устойчивость к статинотерапии помогает и применение комбинаций с эзетимибом – ингибитора адсорбции холестерина в кишечнике.

Что касается рекомендаций назначения статинов пациентам с невысокими показателями ЛПНП, то сразу следует подчеркнуть, что наличие у больного ИБС – основное показание к назначению статинов, независимо от показателей липидограммы. Согласно данным исследований, не существует нижнего порога уровня ХС, при котором у больных со стабильной ИБС не было бы положительного прогностического

Таблица 1

| Категория пациентов | Целевые показатели липидов крови | |
|------------------------------|----------------------------------|------------------|
| | Общий холестерин | Холестерины ЛПНП |
| Все население | <5 ммоль/л | <3 ммоль/л |
| Больные высокого риска | <4,5 ммоль/л | <2,5 ммоль/л |
| Больные очень высокого риска | <4,0 ммоль/л | <1,8 ммоль/л |

Сила гиполипидемического действия различных статинов по данным мета-анализа

| Доза статинов, мг | | | | | | | % снижения | |
|-------------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|------------|------|
| Розувастатин | Аторвастатин | Симвастатин | Ловастатин | Правастатин | Флувастатин | Церивастатин | ОХС | ЛПНП |
| | | | | | | 0,2 | 18 | 23 |
| | | 10 | 20 | 20 | 40 | | 22 | 27 |
| 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 80 | | 27 | 34 |
| 10 | 20 | 40 | 80 | | | | 32 | 41 |
| 20 | 40 | - | | | | | 37 | 48 |
| 40 | 80 | | | | | | 42 | 55 |
| 80 | | | | | | | | 58 |

эффекта статинов. Статины эффективны у больных ИМ (или ОКС) с повышенным, нормальным и даже пониженным уровнем острого холестерина (ОХС) крови. Эффективность статинов у этой группы пациентов проявляется при повышенном уровне С-реактивного белка (СРБ). Концентрация СРБ – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности. Для оценки кардиоваскулярного риска используется СРБ высокой чувствительности (hsCRP).

Таким образом, в некоторых случаях статины назначают при незначительных отклонениях от нормы показателей липидограммы и даже при нормальных их значениях. Основным показанием в данном случае является атеросклеротическое поражение артерий (наличие ИБС, коронарного атеросклероза, атеросклероза других локализаций).

Статины абсолютно показаны (независимо от начального уровня холестерина):

- ИБС (все клинические формы).
- Ангиопластика, стентирование или аортокоронарное шунтирование в анамнезе.
- Аневризма аорты.
- Атеросклеротическое поражение сонных артерий и артерий головного мозга.
- Атеросклеротическое поражение периферических артерий.
- Сахарный диабет при наличии поражений органов-мишеней (альбуминурия).

Поэтому часто установленный врачами общей практики диагноз «ИБС» должен непременно сопровождаться назначением статинов. Либо следует жестче подходить к диагностике этого заболевания и не путать клинические проявления ИБС с миофасциальным синдромом, дегенеративными поражениями позвоночника, ГЭРБ.

– Можно ли отменить статинотерапию, если у пациента нормализовались показатели липидограммы? Как часто следует проводить курсы статинотерапии у пациентов с дислипидемией?

У больного, принимающего статины для нормализации показателей липидограммы, существует большое искушение прекратить терапию после достижения целевых значений. Особенно это характерно для пациентов с умеренным и высоким кардиоваскулярным риском, не перенесших серьезных сердечно-сосудистых событий, и тех, которые лечатся у терапевтов и семейных врачей. Этот подход в корне неверен. Для эффективного лечения ИБС и улучшения прогноза важно не только достижение целевого уровня ХС и ХС ЛПНП, но и как долго он удерживается. А удерживаться он должен постоянно. Вполне допустимо изменять дозу препарата (уменьшать или увеличивать в зависимости от клинической ситуации), добавлять препараты комбинированной терапии (эзетимиб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фенофибрат, гуаровую смолу), но отменять препарат не следует.

Дислипидемия, а тем более атеросклероз не лечатся курсовым приемом статинов. Это препараты, которые регулируют

синтез холестерина в печени, и отмена их может привести к существенному повышению концентрации холестерина и ЛПНП в плазме. Поэтому курс статинотерапии для больных с дислипидемией может быть только один и непрерывный. Иная ситуация, если на фоне статинотерапии возникают побочные эффекты, требующие отмены препарата (трехкратное повышение печеночных трансаминаз, двукратное билирубина, боль в мышцах при повышении КФК). При отсутствии же побочных эффектов пациентам следует постоянно принимать статины.

– Какие статины являются препаратами первого выбора? С чего следует начинать лечение больного с дислипидемией или ИБС?

Все зарегистрированные в Украине препараты статинов показали свою эффективность в клинических исследованиях. Но наиболее широко назначаемыми являются аторвастатин, симвастатин и розувастатин. Как видно из метаанализа (таблица), розувастатин является одним из самых сильных препаратов. Доза 10 мг по силе гиполипидемического действия примерно соответствует 20 мг аторвастатина и 40 мг симвастатина. Симвастатин же имеет меньшую гиполипидемическую силу, приводя в максимальной дозе 40 мг к 40% снижению холестерина ЛПНП. Таким образом, назначением симвастатина очень трудно добиться рекомендованного для пациентов очень высокого риска 50% снижения ЛПНП.

Относительно розувастатина следует отметить, что при очень мощном гиполипидемическом эффекте (50% снижение ЛПНП при использовании дозы 20–40 мг), что делает его препаратом выбора при ОКС и необходимости быстрого и существенного снижения ЛПНП, препарат показал большую частоту развития новых случаев сахарного диабета у пациентов высокого кардиоваскулярного риска по сравнению с аторвастатином и симвастатином (16% против 9%) [2]. В исследовании JUPITER увеличение числа новых случаев сахарного диабета на розувастатине достигло 25%. Поэтому для рутинной практики терапевта и семейного врача препаратом выбора обоснованно может считаться аторвастатин. Препарат имеет доказательную базу при использовании в широком диапазоне доз (от 10 до 80 мг). 40–80 мг аторвастатина способствует 50% снижению уровня ЛПНП, что используется как в неотложной кардиологии, так и в профилактической медицине.

Существенное влияние аторвастатина на благоприятный прогноз пациентов выявлено как при длительном приеме (3 года), так и при краткосрочном лечении (4 мес), что свидетельствует о быстром развитии эффекта препарата. В исследовании GREACE у больных с ИБС трехлетний прием аторвастатина приводил к уменьшению общей смертности на 43%, количества нефатальных инфарктов – на 57%, нефатальных инсультов – на 47%. В исследовании MIRACLE четырехмесячный прием аторвастатина приводил к снижению всех кардиоваскулярных событий, включая смерть, на 16%, прогрессирующей стенокардии – на 26%. Частота инсультов снизилась на 50%.

В исследовании TNT достижение уровня ЛПНП менее 2,0 ммоль/л у больных с ИБС при использовании высоких доз аторвастатина привело к дальнейшему уменьшению смертности на 22%. Результаты исследований TNT и GREACE послужили основанием рекомендовать статины (в частности, аторвастатин) больным с ИБС независимо от уровня ЛПНП.

Таким образом, врач может начинать лечение дислипидемии или ИБС с любого статина (симвастатин, аторвастатин, розувастатин). В нашей практике мы чаще отдаем предпочтение аторвастатину – препарату с обширной доказательной базой, широкой панелью безопасных доз, показавшему эффективность как при долговременном приеме (3 года), так и в ближайшей перспективе (4 мес).

– У пациента с АГ и дислипидемией доза аторвастатина не приводит к достижению целевых показателей липидограммы. Увеличение дозы до 20 мг способствовало повышению уровня печеночных трансаминаз. Как поступить в данной ситуации?

Безусловно, недостижение целевых значений показателей липидограммы требует в первую очередь увеличения дозы статина. Однако по силе гиполипидемического действия увеличение дозы вдвое приводит к относительно небольшому приросту гиполипидемического эффекта (см. таблицу). В среднем удвоение дозы способствует дополнительному снижению ЛПНП всего на 6% («правило шестерки»). При этом следует помнить, что увеличение дозы статина неизбежно будет сопровождаться **увеличением вероятности** побочных эффектов. Так, в исследовании TNT при использовании дозы аторвастатина 80 мг частота увеличения активности печеночных трансаминаз составила 1,2%, что достоверно превышает этот показатель при дозе 10 мг (всего 0,2%).

Анализ безопасности статинов свидетельствует, что частота трансамината для различных статинов одинакова, несмотря на различия фармакокинетики. Она зависит не столько от используемого статина, сколько от дозы препарата. Частота увеличения АЛТ составляет в среднем до 1% при назначении малых и средних доз и 2–3% – при использовании высоких доз. Поэтому для достижения целевых показателей липидограммы наряду с увеличением дозы статина можно использовать альтернативные методы.

У упомянутого в этом вопросе пациента увеличение дозы аторвастатина с 10 мг до 20 мг снизит уровень ЛПНП в среднем на 6%, что при исходно высоких значениях показателя также не всегда позволит достичь его целевого уровня. В то же время повышение уровня трансаминаз (даже при небольшом приросте их активности) может негативно сказаться на желании больного лечиться, а при увеличении более трех нормальных значений вообще потребовать отмены препарата. Потому альтернативой для данного больного может служить фиксированная комбинация аторвастатина 10 мг с эзетимибом 10 мг (препарат Статези). Входящий в состав Статези эзетимид замедляет всасывание холестерина в тонком кишечнике за счет блокирования транспортера холестерина – белка Ньюмана–Пика (NPC1L1).

Таким образом, торозитесь всасывание и экзогенного холестерина (из пищи), и эндогенного (выведенного с желчью). Механизм действия эзетимиба направлен на преодоление физиологического эффекта повышения всасывания холестерина при подавлении его синтеза в печени статинами. При этом эффекты двух компонентов (аторвастатина и эзетимиба) не просто суммируются, а потенцируются. Комбинация 10 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба по данным С. Ballantyne и соавторов (2003) приводила к снижению уровня ЛПНП на 53%, что не отличалось от эффекта 80 мг аторвастатина. Для сравнения: монотерапия аторвастатином в дозе 10 мг в данном исследовании привела к 37% снижению уровня ЛПНП.

Фактически эзетимибу присуще влияние на контррегуляторные механизмы, активируемые статинотерапией: подавление

синтеза холестерина в печени приводит к увеличению его абсорбции в кишечнике. При этом чем сильнее ингибирующий эффект, тем активнее холестерин будет всасываться в тонкой кишке. Вероятно это и ограничивает эффективность высоких доз статинов. Можно провести параллель с комбинированной терапией артериальной гипертензии, когда комбинация средних доз ИАПФ или сартанов с малыми дозами диуретика эффективнее, чем высокие дозы монотерапии.

– Можно ли заменить терапию статинами монотерапией эзетимиба или его следует использовать только в комбинации со статинами?

Эзетемид практически не применяется для монотерапии дислипидемии. Он относится к препаратам второго ряда для лечения гиперхолестеринемии. Согласно Европейским рекомендациям по лечению дислипидемий (2011) эзетемид используется в комбинации со статинами в случаях семейной гиперлипидемии и невозможности достичь целевых показателей липидов при использовании высоких доз статинов. Также препарат рекомендовано вводить в схемы лечения больных с хронической болезнью почек и снижением СКФ (15–89 мл/мин/1,73 м²), которые получают монотерапию статинами для достижения целевого уровня ЛПНП.

В рекомендациях по ведению больных с заболеваниями почек отмечено, что у взрослых старше 50 лет с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² без диализа или почечного трансплантата рекомендуется лечение статином или статином с эзетимибом [3]. Таким образом, эзетемид является препаратом для комбинированного лечения дислипидемии и показан в комплексе со статинами больным с полиорганной патологией, у которых трудно достичь целевого уровня ЛПНП. Кроме того, на комбинацию аторвастатина с эзетимибом (Статези) следует обратить внимание пациентам, у которых увеличение дозы статина приводит к повышению активности печеночных трансаминаз.

– Каковы преимущества комбинации аторвастатина с эзетимибом (Статези) по сравнению с увеличением дозы аторвастатина?

Как было отмечено выше, гиполипидемический эффект комбинации 10 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба (Статези, Мили Хелскеа) соответствовал таковому для монотерапии 80 мг аторвастатина. Это важный факт, поскольку при использовании 10 мг аторвастатина достоверно меньше случаев повышения активности печеночных трансаминаз (0,2% против 1,2% на 80 мг аторвастатина). Таким образом, при одинаковом гиполипидемическом эффекте наиболее ожидаемый врачами побочный эффект встречается на комбинированной терапии достоверно реже.

В исследовании EASE добавление 10 мг эзетимиба к ранне принимаемой статинотерапии приводило к уменьшению концентрации ЛПНП на 23% (длительность исследования 6 нед). В то же время известно, что увеличение дозы статина вдвое приводит к уменьшению ЛПНП в среднем на 6%. Поэтому комбинация показала себя более эффективной, чем увеличение дозы монотерапии.

В аспекте применения Статези у больных с повышенным уровнем СРБ следует сослаться на исследование Р.Т. Sager и соавторов (2005), в котором добавление эзетимиба к статину (симвастатину) приводило к уменьшению содержания СРБ (С-реактивный белок) на 33,3%, тогда как монотерапия – только на 14,3%. Этот важный факт может иметь значение при лечении больных с повышенным уровнем СРБ. Кроме того эзетемид рекомендуется вводить в схемы лечения дислипидемий у больных с хронической болезнью почек со снижением СКФ (скорость клубочковой фильтрации).

При этом было показано, что частота побочных эффектов на фоне приема комбинации эзетимиба и аторвастатина не отличается от таковой при использовании монотерапии аторвастатином в сопоставимых дозах.

СТАТЕЗІ

Atorvastatin + Ezetimibe

запорука
активного
довголіття



Перший в Україні аторвастатин підсилений езетимібом ^{1,2,5}



Суттєво підвищує ефективність гіполіпідемічної терапії ^{2,3,4}



Висока безпека застосування ^{2,3,4,5}

Назва: Статезі. **Характеристика. Склад:** 1 таблетка Статезі 10/10 містить аторвастатину 10 мг та езетимібу 10 мг. Показання для застосування: дисліпідемія, гомозиготна гіперхолестеролемія. **Спосіб застосування та дози:** лікування починають зі Статезі 10/10 по 1 таблетці один раз на добу щоденно. **Побічна дія.** У цілому побічна дія при лікуванні комбінацією аторвастатину та езетимібу така сама як і при монотерапії аторвастатином; головні біль, стомлюваність, безсоння, астенія, нудота, диспепсія, біль у животі, запор або діарея, метеоризм; ангіоневротичний набряк, шкірні висипання, гепатит, жовтуха, тромбоцитопенія, міалгія, дуже рідко — міопатія, рабдоміоліз, можливе підвищення активності креатинфосфокінази. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату; активні захворювання печінки чи нез'ясоване персистуюче підвищення активності трансаминаз, що втривчі перевищує норму; вагітність і період годування груддю. **Лікувальні властивості:** Статезі — це комбінований гіполіпідемічний засіб, для якого обумовлена фармакологічними властивостями аторвастатину та езетимібу, що входять до його складу. **Аторвастатин.** Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А редуктази (ГМГ-КоА-редуктаза), пригнічує ГМГ-КоА-редуктазу, зменшує концентрацію в плазмі ЗХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ, ЛПДНЩ, ТГ і збільшує концентрацію ХС ЛПВЩ і АпоА у пацієнтів з гомозиготною гіперхолестеринемією, гетерозиготною (родиною та неродиною) гіперхолестеринемією, змішаною дисліпідемією та ізольованою гіпертригліцидеремією. **Езетиміб.** Езетиміб є селективним інгібітором абсорбції холестерину та фітостеролів у тонкому кишечнику. У пацієнтів з гіперхолестеринемією езетиміб зменшує рівень в плазмі ЗХС, ХС ЛПНЩ, АпоВ, ТГ і підвищує рівень ХС ЛПВЩ. У клінічних дослідженнях доказано, що езетиміб і інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиї) справляють взаємодоповнювальну дію, і при їх одночасному застосуванні гіполіпідемічний ефект зростає в декілька разів у порівнянні з монотерапією статинами. **Умови відпуску.** За рецептом.

1. За даними компанії Моріон 2.08.2012. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Статезі 10/10 3. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2409-2415. 4. Cruz-Fernandez J.M., Bedarida G.V., Adaye 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. 5. 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. 6. 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.



Представництво в Україні:
01032, м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 336.
Тел./факс: +380 (44) 498-13-34(35)
www.mili.ua

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.

* ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату.

Лікування дисліпідемії у практиці терапевта і сімейного лікаря: можливості комбінованої терапії аторвастатином і езетимібом В.Ю. Приходько

Стаття у вигляді питань і відповідей висвітлює основні моменти, що стосуються лікування дисліпідемій: позитивний вплив на прогноз статинотерапії, необхідність призначення статинів при ІХС незалежно від показників ліпідогамми, залежність гіполіпідемічного ефекту від дози статину, безпека гіполіпідемічної терапії. Приділяється увага ролі езетимібу, комбінація якого зі статинами істотно підвищує ефективність лікування без збільшення числа побічних ефектів.

Ключові слова: дисліпідемія, статинотерапія, результат.

Dyslipidemia treatment in general practice: the effectiveness of atorvastatin and ezetimibe combined treatment V. Yu. Prykhodko

The article clarify the main points of dyslipidemia treatment: prognosis improvement, prescribing statins in coronary heart disease independently of lipids parameters, dependence of lipids parameters decreasing from statins doses, side effects of statins. Main attention paid to combination of statins with ezetimibe, that improved therapy effectiveness without increasing of adverse effects.

Key words: dyslipidemia, statynoterapiya, result.

Сведения об авторе

Приходько Виктория Юрьевна – Кафедра терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (066) 950-51-14

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
2. Naci H. et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2013. – 6. – P. 390–399.
3. *Kidney International Supplements*, 2013; 3,263–265.

Статья поступила в редакцию 08.07.2016