

Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах

Сергиенко И. В.

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Абстракт

Описаны механизмы воздействия на всасывание холестерина. Рассмотрены ограничения при проведении монотерапии статинами и преимущества использования комбинации статинов и эзетимиба.

Ключевые слова: Эзетимиб, всасывание холестерина, белок Нимана-Пика, тип I1.

Inhibition of cholesterol absorption in the enterocytes

Sergienko I.V.

Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

The article describes mechanisms of influence on the absorption of cholesterol. Author describes the limitations of monotherapy and the advantages of using a combination of statin and ezetimibe.

Key words: ezetimibe, cholesterol absorption, Niemann–Pick type Ilike protein 1

Несмотря на усилия кардиологов, ситуация с лечением сердечно-сосудистых заболеваний в России оставляет желать лучшего. Проблемой является не только недостаточная коррекция факторов риска, недооценка возможности развития осложнений, но и то, что врачи зачастую не используют имеющиеся в их арсенале средства. Однако в ряде случаев монотерапия статинами не позволяет достигнуть целевых уровней показателей липидного спектра. Также у врачей вызывает вопросы ситуация, когда назначение статинов противопоказано (например, при более чем 3-кратном повышении уровня трансаминаз). Как правило, в таких случаях пациенты вообще не получают гиполипидемическую терапию.

Поэтому в большом количестве работ, опубликованных за последнее время, уделяется внимание дополнительным возможностям снижения сердечно-сосудистого риска. В экспериментальных исследованиях было показано, что имеются и иные пути воздействия на липидный спектр, помимо блокирования 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазы [1].

Другим перспективным путём, помимо снижения синтеза эндогенного холестерина, явилось уменьшение его всасывания. Сначала это нашло отражение в рекомендациях по диете. Снижение потребления продуктов, богатых холестерином, действительно позволяет снизить уровень холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Однако вклад диеты в нормализацию уровня липидов незначителен и не позволяет обойтись без медикаментозной терапии.

После всасывания холестерин инкорпорируется в хиломикроны энтероцитами и секретуруется в лимфатическую систему. Через грудной лимфатический проток хиломикроны попадают в ле-

вую подключичную вену. Далее липиды быстро гидролизуются и захватываются различными тканями в виде ремнантов хиломикрон (которые определяются в течение очень короткого времени). В последнее время делается акцент на усиление обратного транспорта холестерина. Данный процесс может быть измерен количественно путём радионуклидной метки макрофагов. Это позволяет оценить «вымывание» холестерина из атеросклеротических бляшек липопротеинами высокой плотности (ЛВП), перенос его в печень с последующим выделением с желчью. Обратный транспорт холестерина регулируется ЛВП. При этом холестерин из тканей транспортируется в печень, где выводится в желчь. Следовательно, увеличение уровня ЛВП усиливает обратный транспорт холестерина. А усиление обратного транспорта наряду с блокированием синтеза холестерина и блокированием его реадсорбции открывает новые перспективы в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимость повысить уровень ЛВП привела к разработке лекарственного препарата Торсетрапид, который является ингибитором белка, переносящего эфиры холестерина – СЕПТ. Этот препарат действительно значительно повышал уровень ЛВП, однако побочные эффекты привели к его дискредитации на фазе III клинических исследований [2]. Не до конца изученным остаётся вопрос, усиливают ли ингибиторы СЕПТ обратный транспорт холестерина [3, 4]. Требуется продолжение работ, направленных на поиск соединения, способствующего усилению обратного транспорта холестерина.

Говоря о блокировании всасывания холестерина в кишечнике, следует иметь в виду, что это затронет и реадсорбцию билиарного холестерина, то есть влияние будет оказано на метаболизм липидов в целом [5-7]. Первоначально изучение про-

цесса всасывания холестерина вызвало споры о том, имеются ли белки, переносящие холестерин через стенку кишечника [8, 9]. Исходно таким белком считали карбоксил липазу, выделяемую поджелудочной железой (известна также как холестеринэстераза – ХЭ) [10, 11]. Это позволило надеяться, что, заблокировав данный фермент, можно воздействовать на всасывание холестерина. Однако результаты клинических испытаний были крайне противоречивы [12, 13]. В середине 1990 годов работы были приостановлены. Скорее всего, в наибольшей степени на это повлияла экспериментальная работа. В ней на нокаутированных по гену, кодирующему выработку холестеринэстеразы мышах, показано, что данный фермент ответственен за всасывание только эфиров холестерина. А в пищевых продуктах его содержание минимально (содержание эфиров холестерина в желчи также невысоко) [14, 15].

Белок ХЭ был обнаружен и в печени, причём показано, что он оказывает воздействие на метаболизм ХС ЛВП [13]. Поэтому нельзя сказать, что разработка препаратов, воздействующих на ХЭ бесперспективна. Возможно, это будет иметь значение в терапии, направленной на повышение уровня ХС ЛВП [16].

Другим белком, который может явиться мишенью для медикаментозной терапии, является ацил коэнзим А холестерин ацилтрансфераза – АСАТ-2. Этот белок этерифицирует свободный холестерин пальмитиновой или олеиновой кислотами. Перед тем, как поступить в лимфатический проток хиломикроны этерифицируются, поэтому и рассматривалась возможность заблокировать этот процесс [10, 17]. Было разработано несколько препаратов, блокирующих этот фермент, однако результаты вновь оказались противоречивыми [13, 18-20]. Однако в 2006 г. профессором Nissen с соавторами было проведено исследование АСТIVАТЕ, в котором было показано, что терапия ингибиторами АСАТ не только не приводит к уменьшению объёма атеросклеротической бляшки, но даже увеличивает его (по сравнению с группой сравнения). Был сделан вывод, что препараты этой группы не должны использоваться в клинической практике, так как они могут способствовать прогрессированию атеросклероза [21].

Панкреатическая триглицерид липаза (PLT) также рассматривается как белок, блокирование которого может снизить всасывание триглицеридов, что было показано в ряде экспериментальных работ [22, 23]. Это привело к появлению препарата Орлистат (тетрагидролипостатин), который используется для лечения больных с ожирением. Однако снижение триглицеридов в меньшей степени влияет на риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому Орлистат может использоваться кардиологами для снижения такого фактора риска, как окружность талии. Следует отметить

наличие выраженных побочных эффектов при его использовании [24].

Эзетимиб

Наиболее значимыми оказались соединения, блокирующие всасывание холестерина. Переломным моментом считают 1997 год, когда Schering-Plough опубликовал данные о соединении, названном эзетимиб. Данный препарат появился в результате продолжения исследований по ингибированию АСАТ [25]. Эзетимиб позволял блокировать всасывание 90% холестерина, поэтому по настоящее время он остаётся единственным препаратом подобного типа действия [25]. Позднее на основании экспериментальной работы (нокаутированные по данному гену мыши) был выявлен белок, «ответственный» за первичное всасывание холестерина – NPC1L1 (Niemann-Pick I type 1 – белок Ниманна-Пика, тип I1). Эзетимиб является ингибитором NPC1L1 [26, 27]. Разработка этого препарата и выявление гена, ответственного за синтез NPC1L1 позволили совершить прорыв, как в блокировании всасывания холестерина, так и в изучении метаболизма липидов. Появилась новая возможность в лечении гиперхолестеринемии и, соответственно, в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Эзетимиб (Эзетрол, Zetia) стал широко использоваться за рубежом у больных, у которых не удавалось достичь целевых уровней липидов на фоне монотерапии статинами или назначение статинов которым было невозможно из-за побочных эффектов [28].

Эзетимиб накапливается в кишечнике и метаболизируется в форму, имеющую крайне высокую аффинность к его ворсинкам, кроме того, он слабо выводится из кишечечно-печёночной циркуляции, что позволяет поддерживать его высокую концентрацию при первом приёме. Таким образом, эзетимиб действует в кишечнике, не адсорбируется, высоко эффективен в подавлении кишечного всасывания холестерина, несмотря на низкую концентрацию в крови. Следовательно, риск побочных эффектов минимален.

Возможные трудности при монотерапии статинами

Статины были исследованы в большом количестве клинических и экспериментальных работ. При этом отмечено, что ответ на терапию индивидуально варьирует у пациентов. Объяснением являются внешние и внутренние, генетически обусловленные факторы. Внешние факторы это – недостаточная комплаентность, диета, сопутствующая терапия. Действительно, пациенты могут забывать принимать статины или считать, что можно делать перерывы в лечении. На фоне приёма статинов боль-

ной может нарушать диету, употреблять грейпфрутовый сок. Одновременное назначение таких препаратов как циклоспорин, эритромицин, кетоконазол, фелодипин, нифедипин, верапамил, варфарин изменяет ответ на терапию статинами. Все эти факторы поддаются корректировке, в отличие от внутренних факторов, среди которых следует отметить скорость биосинтеза и всасывания холестерина, мутации гена рецепторов ЛНП, мутации гена аро-В-100, полиморфизм ферментов СУР и транспортных белков, полиморфизм ароЕ. На рисунке 1 показан индивидуальный ответ в виде сниже-

ния ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг в сутки через 4-6 недель от начала приёма [29]. Видно, что хотя в среднем уровень ХС ЛНП снижается, у ряда больных ответ крайне незначителен.

Это подтверждено и анализом исследования STELLAR [30]. Хотя средний уровень ХС ЛНП в группе больных, получавших розувастатин в дозе 40 мг в сутки, снизился на 55%, а в группе больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг в сутки на 53%, у ряда больных снижение ХС ЛНП было недостаточным или даже отсутствовало.

Факторы, влияющие на всасывание и продук-

Рисунок 1. Индивидуальный ответ в виде снижения ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг в сутки.

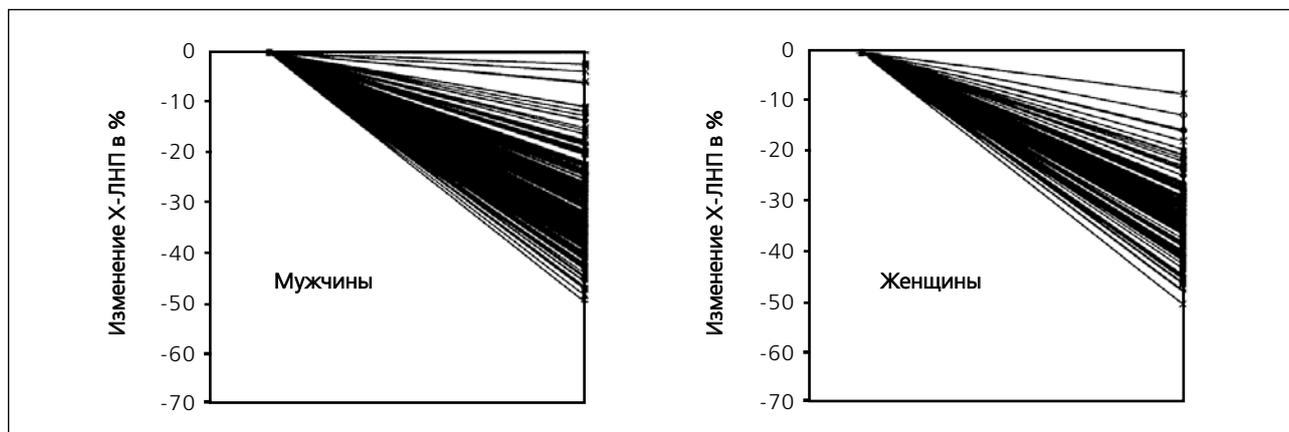
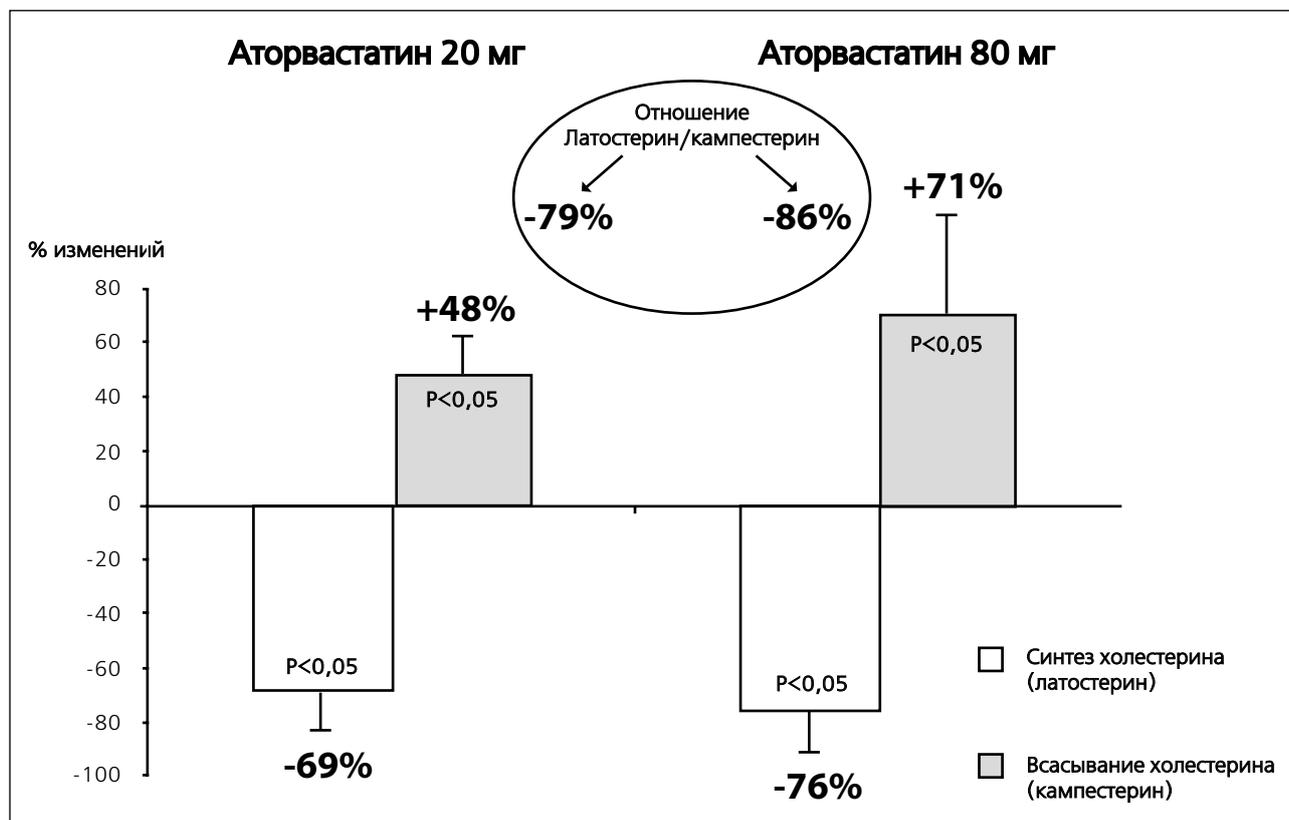


Рисунок 2. Терапия аторвастатином в дозе 20 мг и 80 мг снижает синтез холестерина и повышает уровень маркеров его всасывания.



цию холестерина можно разделить на генетические, патофизиологические и терапевтические. Среди последних особое место занимает терапия статинами и эзетимибом. Количественно оценить синтез и всасывание холестерина позволяют маркёры синтеза – латостерин и маркёры всасывания – кампестерин. Возникает закономерный вопрос – можно ли использовать эти маркёры и их отношение (латостерин/кампестерин) для прогнозирования ответа на терапию статинами. Это было бы крайне полезно для предварительной оценки индивидуального ответа. К сожалению, анализ исследований STELLAR и ENHANCE показал, что исходные уровни маркеров всасывания и синтеза холестерина не позволяют прогнозировать снижение ХС-ЛНП в ответ на лечение аторвастатином или розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией [30] и на терапию симвастатином или комбинацией эзетимиб/симвастатин у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Ингибирование синтеза холестерина позволяет снизить его уровень на 20-60%. Логично предпо-

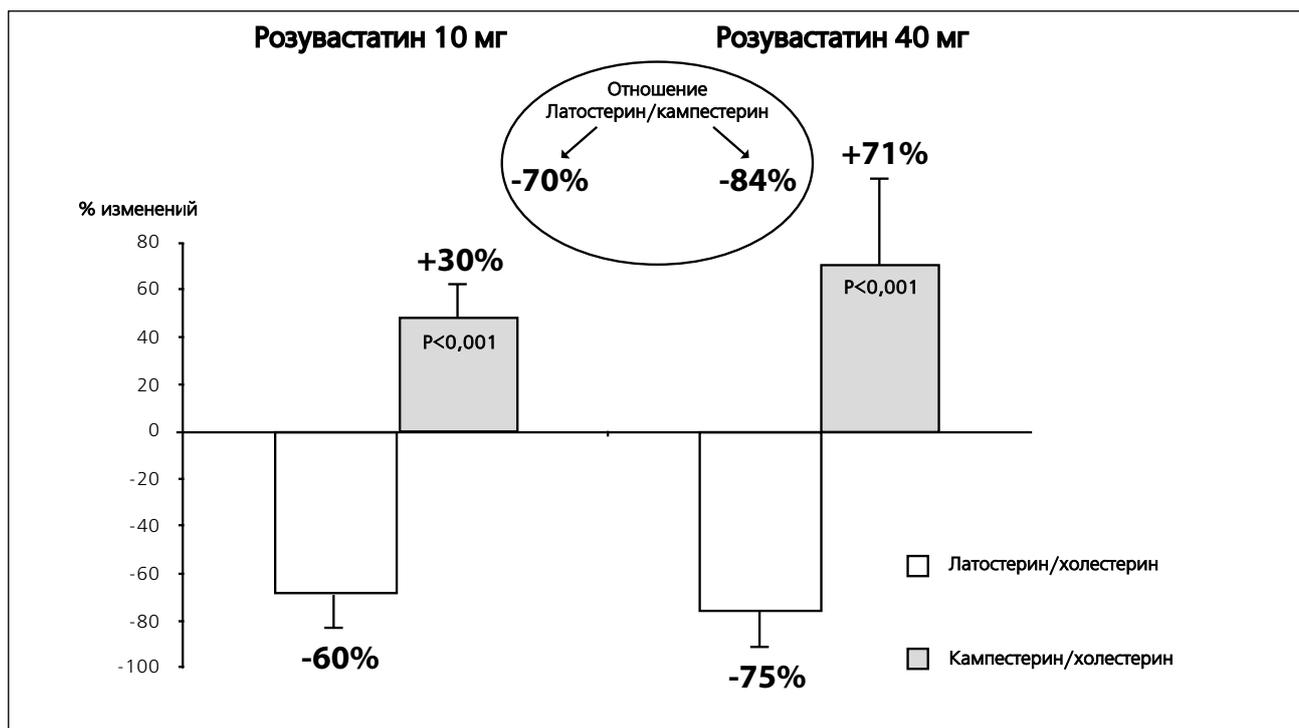
ложить, что по принципу отрицательной обратной связи в ответ на это может возрасти всасывание. Это было доказано при измерении маркёров всасывания на фоне терапии аторвастатином [3, 31], правастатином [32], розувастатином [33] и симвастатином [34]. На рисунке 2 продемонстрировано, что терапия аторвастатином в разных дозах, снижая синтез холестерина, повышает уровень маркёров всасывания [31].

Аналогичные данные получены и при изучении влияния разных доз розувастатина на маркёры синтеза и всасывания холестерина (отношение латостерин/кампестерин), рисунок 3 [33].

Использование эзетимиба в клинической практике

Эзетимиб блокирует всасывание холестерина и других стеролов в щеточной кайме кишечника. В энтероцитах снижается количество холестерина для построения хиломикрон. Схематично влияние эзетимиба на захват холестерина показано на

Рисунок 3. Терапия розувастатином в разных дозах увеличивает уровень маркёров всасывания и снижает уровень маркёров синтеза холестерина

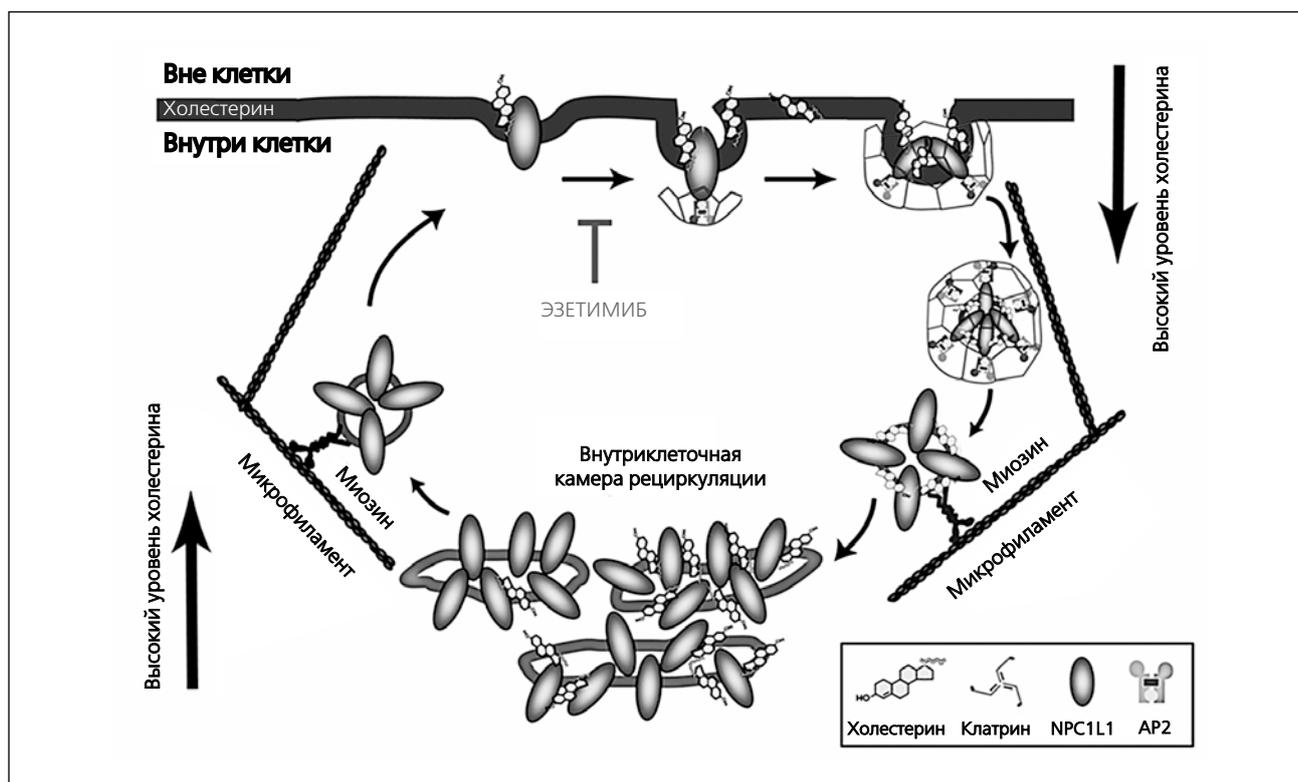


рисунке 4. Эзетимиб блокирует переносчик холестерина белок NPC1L1, нарушая транспорт холестерина через мембрану энтероцита.

В 2002 году T.Sudhop и соавт. опубликовали данные о влиянии эзетимиба на скорость всасывания холестерина. Исследование было плацебо контролируемое. Показано, что скорость всасывания фракционированного холестерина варьирует от 24,9% до 74,7% при терапии плацебо и от 2,3% до 48,7% при терапии эзетимибом. Через 2 недели терапии среднее всасывание фракционированно-

го холестерина составило 22,7% в группе эзетимиба и 49,8% в группе плацебо, то есть при применении эзетимиба всасывание холестерина снижалось на 54% (p<0,001). При этом значительно возросло выведение нейтральных стероидов, несколько усилилось выведение кислых стероидов и, как следствие, возрос синтез холестерина [35]. Потребление холестерина было одинаковым в оба периода терапии. В группе плацебо среднее выведение нейтральных стеролов составило около 1 г в сутки, в результате чего среднее количество синтезируемого

Рисунок 4. Модель захвата холестерина, с помощью NPC1L1 [35].лестерина



холестерина составило 931 мг в стуки. На фоне эзетимиба увеличение выведения нейтральных стеролов с калом на 72% привело к увеличению синтеза холестерина на 89%. Также наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение выведения кислых стеролов.

Важный вопрос, связанный с клиническим использованием эзетимиба – имеет ли смысл назначать данный препарат строгим вегетарианцам? Действительно, если алиментарно холестерин практически не поступает, то зачем блокировать его всасывание. В 2006 году было проведено исследование по влиянию терапии эзетимибом на синтез и всасывание холестерина у строгих вегетарианцев. Результаты его представлены в таблице 1 [36]. Эзетимиб достоверно снижал всасывание холестерина даже у вегетарианцев, что вело к увеличению его синтеза. Также под воздействием этого препарат возрастало выведение нейтральных и кислых стероидов.

Подавление всасывания холестерина на фоне

лечения эзетимибом ведёт к увеличению его синтеза. В то же время было показано, что наиболее эффективное снижение уровня холестерина под действием статинов наблюдается у пациентов с максимальным снижением маркеров синтеза и у пациентов с максимальным снижением маркеров всасывания [30]. Таким образом, блокирование синтеза холестерина увеличивает его всасывание, а блокирование всасывания увеличивает его синтез.

В тех случаях, когда назначение статина не позволяет достичь целевых уровней ХС ЛНП, можно увеличить его дозу. Однако повышение дозы в 2,4 и 8 раз не ведёт к аналогичному снижению ХС ЛНП. Каждое удвоение дозы позволяет снизить уровень ХС ЛНП дополнительно на 6% («правило шести»).

Поэтому увеличение дозы статина не во всех случаях позволяет добиваться необходимых показателей липидного профиля. Это подтверждается результатами крупного исследования VOYAGER, которое закончилось в 2009, количество включённых

Таблица 1. Снижение уровня липидов под действием эзетимиба у строгих вегетарианцев

Параметр	Плацебо	Эзетимиб	p
Потребление холестерина, мг/сут	29.4±16.8	31.4±14.4	0.6
Всасывание фракций холестерина, %	48.2±8.2	20.2±6.2	<0.001
Синтез холестерина, мг/сут	595±154	1022±285	<0.001
Выведение нейтральных стероидов, мг/сут	461±157	834±211	<0.001
Выведение кислых стероидов, мг/сут	163±74	220±122	0.052

Таблица 2. Влияние статинов на уровни ХС ЛВП и ХС ЛНП.

	Доза, мг	ХС ЛНП, % изменений	ХС ЛВП, % изменений
Розувастатин	5	-38,8	+5,5
	10	-44,1	+6,1
	20	-49,5	+7,0
	40	-54,7	+7,9
Аторвастатин	10	-35,5	+4,5
	20	-41,1	+3,5
	40	-46,2	+2,4
	80	-50,2	+2,3
Симвастатин	10	-27,4	+4,2
	20	-33,0	+5,0
	40	-38,9	+5,0
	80	-45,0	+5,3

в него пациентов – 32258. В нём, в частности, было изучено влияние кратного увеличения доз розувастатина, аторвастатина и симвастатина на уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП (табл. 2) [37].

Исследования IN-CROSS и IN-PRACTICE

Предположение, что пациенты, недостаточно отвечающие на монотерапию статинами, могут лучше отвечать на комбинированную терапию эзетимибом и статином привело к организации двух крупных клинических исследований, которые можно считать основными по изучению клинического использования эзетимиба – IN-CROSS и IN-PRACTICE.

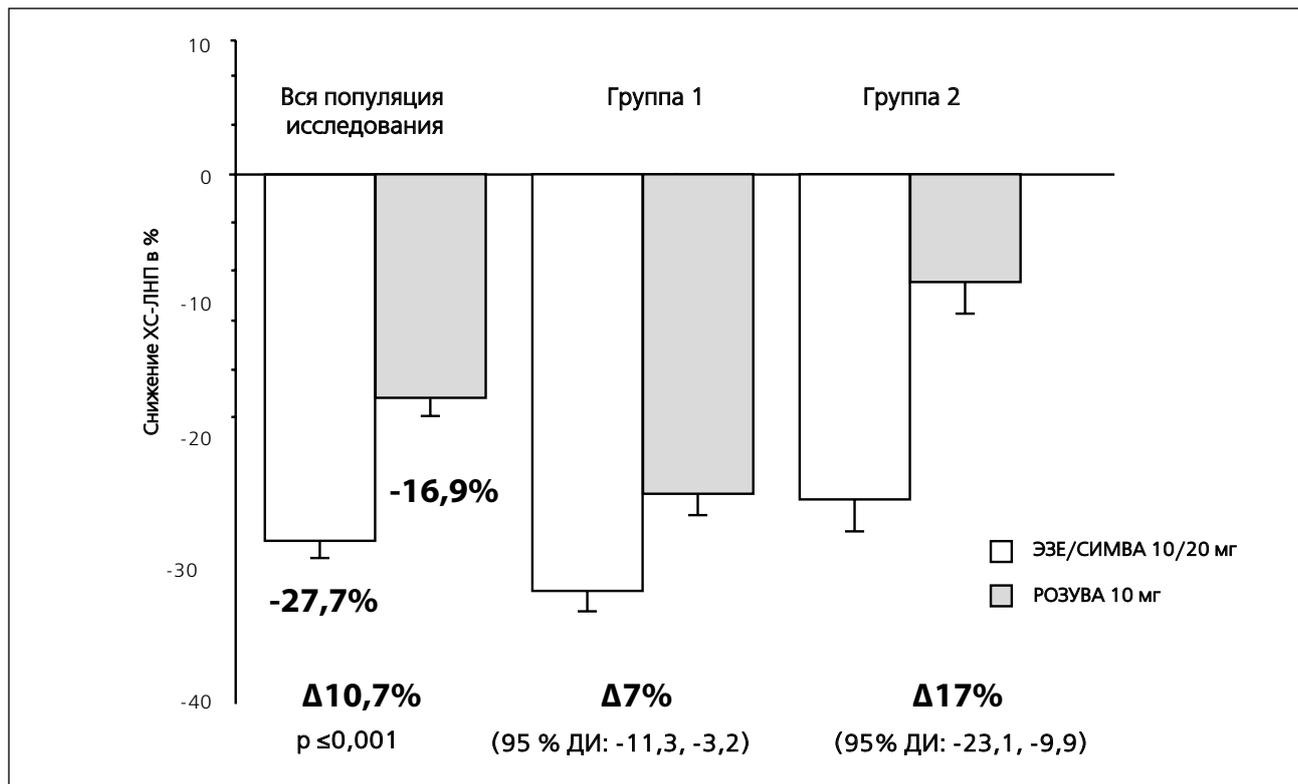
Исследование IN-CROSS выполнено как многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах. Было включено 618 пациентов высокого риска, у которых при приеме статинов не достигаются цели терапии. Критериями включения был уровень ХС ЛНП между 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) и уровень триглицеридов менее 4 ммоль/л (350 мг/дл) [38]. Вводный период составил 6 недель. Больные были исходно разделены на 2 группы. Группу 1 составили пациенты, которые исходно принимали аторвастатин 10 мг/сут или симвастатин 20 мг/сут, или правастатин 40 мг/сут, или флувастатин 80 мг/сут. Группу 2 составили пациенты, которые исходно принимали розувастатин 5 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут, или симвастатин 40 мг/сут. После вводного периода пациенты были рандомизированы. Часть больных была переведена на приём комбинации эзетимиб 10 мг + симвастатин 20 мг, часть – на розувастатин 10 мг. Длительность лечения также составила 6 недель. Уровень ХС ЛНП снизился как в группе, получав-

шей розувастатин, так и в группе, получавшей комбинацию эзетимиб/симвастатин. Но, в группе эзетимиб/симвастатин снижение ХС ЛНП было более значимым, рисунок 5.

Раздельный анализ снижения ХС ЛНП в зависимости от сахарного диабета подтвердил, что подобное снижение происходит вне зависимости от наличия или отсутствия данного заболевания. У больных с сахарным диабетом в группе розувастатина ХС ЛНП снизился на 12%, а в группе эзетимиб/симвастатин на 30%. У больных без диабета в группе розувастатина ХС ЛНП снизился на 18%, а в группе эзетимиб/симвастатин на 27%. Количество пациентов, у которых достигался целевой уровень ХС ЛНП был также выше в группе больных, получавших комбинированную терапию. Причём анализ был проведён по 3-м группам, разделённым в зависимости от целевого уровня ХС ЛНП: менее 2,6 ммоль/л, менее 2,0 ммоль/л и менее 1,8 ммоль/л.

Второе крупное исследование IN-PRACTICE проводилось как многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах. Включено 786 пациентов высокого риска и с наличием сахарного диабета. Критерием включения был уровень ХС ЛНП между 2 ммоль/л (77 мг/дл) и 4,2 ммоль/л (160 мг/дл), уровень триглицеридов менее 3,7 ммоль/л (324 мг/дл) [39]. В течение вводного периода (6 недель) все больные получали симвастатин 40 мг/сут. Далее больные были рандомизированы на три группы: 1) Больные, которым назначена комбинированная терапия эзетимибом 10 мг и симвастатином 40 мг; 2) Больные, которым назначена терапия аторвастатином 40 мг; 3) Больные, которым назначена терапия розувастатином 5 или 10 мг (в соответствии с рекомендациями в Великобритании, доза 5 мг назначе-

Рисунок 5. Исследование IN-CROSS. Снижение (в %) ХС ЛНП на фоне лечения розувастатином и эзетимибом/сим-вастатином.

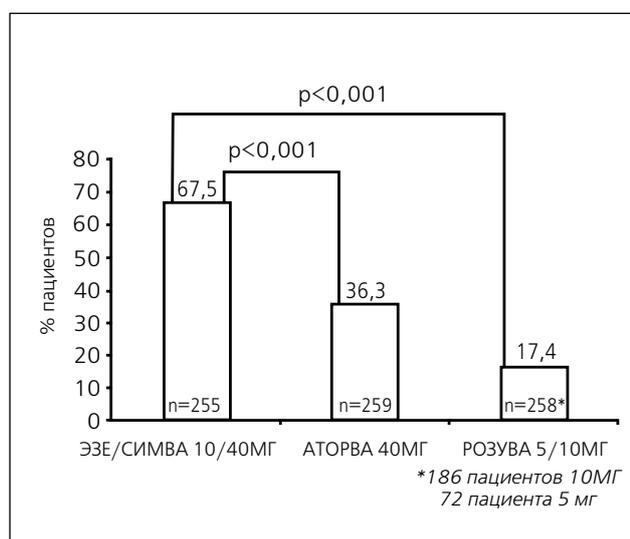


на пациентам старше 70 лет, пациентам азиатско-го происхождения, пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин и пациентам с факторами риска миопатии).

Количество больных, у которых удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, было значительно выше в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$) при сравнении группы 1 и 2 и при сравнении группы 1 и 3, рисунок 6.

Уровень ХС ЛНП в группе комбинированной терапии снизился на 26%, в группе аторвастатина на

Рисунок 6. Результаты исследования IN-PRACTICE. Первичная конечная точка эффективности лечения – доля пациентов (%), достигших снижения уровня ХС ЛНП <2,0 ммоль/л (77 мг/дл).



11%, в группе розувастатина на 3%. Таким образом, наиболее эффективным путём достижения целевых уровней липидов явилось добавление к сим-вастатину 10 мг эзетимиба.

В исследовании, выполненном С.М. Ballantyne и соавт. [40], сравнивался вариант увеличения дозы аторвастатина у больных ИБС с 10 до 40 мг/сут с добавлением к 10 мг аторвастатина 10 мг эзетимиба для снижения уровня ХС ЛНП. В дозе 10 мг аторвастатин снижал уровень ХС ЛНП на 35%, в дозе 20 мг – на 40% и в дозе 40 мг – на 43%. Добавление 10 мг эзетимиба к 10 мг аторвастатина позволило снизить ХС ЛНП на 50%. Таким образом, добавление эзетимиба имело преимущества по сравнению с наращиванием дозы статина. L. Ose и соавт. обобщили результаты трех 12-недельных рандомизированных исследований эзетимиба и симвастатина у 3083 больных с первичной дислипидемией. 311 больных принимали плацебо, 302 – 10 мг эзетимиба, 1234 – 10 мг симвастатина, а 1236 комбинированную терапию – эзетимиб/симвастатин (10 и 10 мг соответственно). Количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП (<2,6 ммоль/л) увеличилось в 2 раза на комбинированной терапии [41].

Добавление эзетимиба к аторвастатину (20 мг) по сравнению с удвоением дозы аторвастатина (до 40 мг) показало, что удвоение дозы аторвастатина снижает уровень ХС ЛНП на 11% в то время как добавление эзетимиба снижает уровень ХС ЛНП на 33%. Процент больных, достигших целевых уровней липидов при удвоении дозы аторва-

статины, составляет 49%, а при добавлении эзетимиба – 84% [42]. Аналогичные данные получены и при добавлении эзетимиба к аторвастатину (40 мг) по сравнению с повышением дозы аторвастатина до 80 мг. Удвоение дозы вело к снижению ХС ЛНП на 11%, а добавление эзетимиба – на 27%. Процент больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП при удвоении дозы – 32%, при добавлении эзетимиба – 74% [43].

Следует отметить, что описанные выше результаты справедливы только для снижения холестерина. Каким образом подобная терапия влияет на такие конечные точки, как смертность и осложнения от сердечно-сосудистых заболеваний, не изучено. Важное влияние на эти точки могут оказывать плейотропные эффекты статинов.

Плейотропные эффекты комбинированной терапии изучались в двух исследованиях – ENHANCE и ANDS. Критериями включения в работу ENHANCE были семейная гиперхолестеринемия, возраст 30-75 лет, уровни ХС ЛНП >5,4 ммоль/л. При этом у больных отсутствовало или имелось минимальное утолщение интимы-медии сонных артерий. Изучались эффекты комбинации симвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг по сравнению с симвастатином 80 мг. В группе комбинированной терапии уровень ХС ЛНП по сравнению с группой монотерапии снизился на 17%, но значимого различия в изменении толщины комплекса интима-медиа не было. Это объясняется отсутствием субстрата для воздействия – исходно не было значимого утолщения комплекса интима-медиа [44-46].

В исследовании SANDS изучали изменения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне 36 месяцев лечения. Использовалась стандартная терапия, интенсивная терапия и интенсивная терапия + эзетимиб. Было показано достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа в группе интенсивной терапии и интенсивной терапии + эзетимиб в то время как в группе стандартной терапии таких изменений не было [47]. Таким образом, комбинированная терапия также продемонстрировала положительные плейотропные эффекты.

Безопасность эзетимиба.

Все крупные клинические исследования продемонстрировали хорошую безопасность при использовании эзетимиба. Имеется ряд статей, в которых безопасность использования эзетимиба была исследована целенаправленно. Большой анализ влияния терапии эзетимибом на уровень трансаминаз и креатинкиназы (КК) включал исследования с эзетимибом, выполненные на протяжении 5 лет. Было проанализировано назначение данного препарата у взрослых (старше 18 лет) в период с 2002 по 2007 г. Фиксировались больные, у которых уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) или КФК повышался в 3 и более раз. Был проведен анализ ме-

дицинской документации для решения вопроса, было ли повышение этих ферментов связано с назначением эзетимиба, возможно связано с назначением эзетимиба и не связано. Включено 4958 больных, уровень АЛТ и КФК определен у 4332 из них (87%). Повышение более чем в 3 раза АЛТ или КФК выявлено у 82. У 17 (21%) из этих 82 больных повышение ферментов было возможно связано с назначением эзетимиба и только у 5 (0.1%) не было выявлено причин повышения ферментов, кроме назначения этого препарата. Следует отметить, что во всех случаях эзетимиб назначался со статинами. Был сделан вывод, что повышение АЛТ и КФК на фоне лечения эзетимибом возникает крайне редко и сопоставимо с повышением этих ферментов на фоне назначения плацебо [48].

Гиперлипидемия является фактором риска не только ИБС, но и атеросклеротического стеноза аорты. В связи с этим было проведено двойное-слепое проспективное исследование SEAS, в которое включено 1873 больных со стенозом аорты (умеренным и средней тяжести), при этом течение заболевания было бессимптомным. Больные получали 40 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба или плацебо. Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, операции протезирования аортального клапана, инфаркт миокарда, госпитализация из-за появления стенокардии, сердечная недостаточность, баллонная коронарная ангиопластика и негеморрагический инсульт. За период наблюдения 52,2 месяца, первичные конечные точки зафиксированы у 333 пациентов (35,3%) в группе симвастатин-эзетимиб и у 355 пациентов (38,2%) группы плацебо (отношение рисков в группе симвастатин-эзетимиб 0,96; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,83 до 1,12; P = 0,59). Протезирование аортального клапана проведено 267 больным (28,3%) в группе симвастатин-эзетимиб и 278 – в группе плацебо (29,9%) (отношение рисков 1,00; 95% ДИ от 0,84 до 1,18; P = 0,97). В группе симвастатин-эзетимиб было достоверно меньше осложнений ИБС (n=148) по сравнению с группой плацебо (n=187, отношение рисков 0,78; 95% ДИ от 0,63 до 0,97; P = 0,02). Таким образом, терапия симвастатином-эзетимибом привела к уменьшению осложнений ИБС, но не повлияла на осложнения, связанные непосредственно со стенозом аортального клапана [49-52].

Первоначально результаты исследования SEAS поставили под сомнение безопасность эзетимиба в отношении развития онкологических заболеваний, так как наблюдалось увеличение частоты новых случаев онкологических заболеваний (101 и 65, относительный риск=1,55, 95% ДИ 1,13-2,12; p=0,006). Была высказана необходимость проверки данной гипотезы на независимых более обширных открытых исследованиях. Такими работами явились исследования SHARP и IMPROVE-IT (включено 10319 и 10298 больных соответ-

ственно, то есть в 4 раза больше, чем в исследовании SEAS). В этих исследованиях количество развития онкологических заболеваний в группе эзетимиба и плацебо значимо не различалось [49]. Данный анализ продемонстрировал полную безопасность при назначении эзетимиба. Наблюдаемое в исследовании SEAS 50% увеличение общей частоты онкологических заболеваний не подтвердилось результатами исследований SHARP и IMPROVE-IT. Ни в одном из центров не наблюдалось увеличения частоты возникновения онкологических заболеваний или смертности, а также угрожающих тенденций при более длительной терапии или при последующем наблюдении.

Рекомендации по клиническому использованию эзетимиба.

Взаимодействия между синтезом и всасыванием могут изменять ответ на монотерапию статинами. Оптимальное снижение ХС ЛНП может быть достигнуто путем ингибирования как всасывания, так и синтеза холестерина. Статины остаются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ХС ЛНП, однако при применении даже самых эффективных статинов в максимальных дозах у некоторых пациентов не могут быть достигнуты цели терапии (широкая индивидуальная вариабельность ответа на статины). Такие пациенты являются лучшими кандидатами на проведение комбинированной терапии эзетимибом и статином, так как комбинированная терапия, одновременно ингибирующая биосинтез холестерина и его всасывание в кишечнике, представляет собой наиболее эффективный способ снижения уровня липидов.

Был проведен анализ 27 исследований для сравнения использования комбинации эзетимиб/симвастатин и монотерапии статинами. В анализ включались рандомизированные двойные-слепые плацебо-контролируемые работы, включившие в общей сложности 21 794 взрослых пациентов. Изменения липидного профиля и других показателей оценивались через 4–24 недели терапии. Были

найжены достоверные отличия между двумя подгруппами. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией позволяла в большей степени повлиять на уровень общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов, (аро) В, вЧСРБ. Не было различий по частоте побочных явлений, в том числе по изменению уровня креатинкиназы между группами [49]. Назначение комбинации эзетимиб/симвастатин приводит к значительному снижению ХС ЛНП, позволяет достигнуть целевых уровней липидов (рекомендации NCEP ATP III). Кроме того, эзетимиб снижает маркёры воспаления и уменьшает толщину комплекса интима-медия. Имеются исследования, подтверждающие стабилизирующее влияние комбинации эзетимиб/статинов на течение атеросклероза как в первичной, так и во вторичной профилактике [53, 54].

Показанием к назначению эзетимиба является:

1. Непереносимость терапии статинами. В этом случае при гиперхолестеринемии назначают эзетимиб, а при смешанной гиперлипидемии комбинацию эзетимиб и фибрат.

2. Пациенты с тяжелой смешанной гиперлипидемией. При этом используется комбинация Статин + Эзетимиб + Фенофибрат или Статин + Эзетимиб + Никотиновая кислота.

Применение эзетимиба в России является необоснованно низким. В последние годы благодаря координированной работе научных обществ и кардиологов удалось изменить ситуацию с назначением статинов. Подобная работа требуется и для широкого внедрения эзетимиба в клиническую практику.

Список литературы.

1. Howles P.N. *Cholesterol Absorption and Metabolism. Methods in Molecular Biology*, 2010, 602: 157P179
2. Kastelein J.J., van Leuwen S.J., Burgess L. et al. *Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med.*; 2007, 356, 1620–1630
3. Forrester J.S., Makkar R., Shab P. K. *Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition. Circulation*; 2005, 111, 1847–1854.
4. Tchoua U., Souza W., Mukhamedova N. et al. *The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport. Cardiovasc. Res.*; 2008, 77, 732–739
5. Hui D.Y., Howles P.N. *Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. Semin. Cell Dev. Biol.*; 2005, 16, 183–192.
6. Levy E., Spabis S., Sinnott D. et al. *Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. Curr. Opin. Lipidol.*; 2007, 18, 310–318.
7. Hui D.Y., Labont e E.D., Howles P.N. *Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*; 2008, 294, 839–843
8. Westergaard H., Dietschy J.M. *The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the intestinal mucosal cells. J. Clin. Invest.*; 1976, 58, 97–108.
9. Thurnhofer H., Hauser H. *Uptake of cholesterol by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. Biochemistry*; 1990, 29, 2142–2148

10. Borja CR, Vaboumy GV, Treadwell CR. Role of bile and pancreatic juice in cholesterol absorption and esterification. *Am. J. Physiol.*; 1964, 206, 223–228.
11. Gallo LL, Clark SB, Myers S. et al. Cholesterol absorption in rat intestine: Role of cholesterol esterase and acyl coenzyme A:cholesterol acyl transferase. *J. Lipid Res.*; 1984, 25, 604–612
12. Fernandez E, Borgstrom B. Effects of tetrahydrolipostatin, a lipase inhibitor, on absorption of fat from the intestine of the rat. *Biochim. Biophys. Acta.*; 1989, 1001, 249–255.
13. Krause BR, Sliskovic DR, Anderson M. et al. Lipid lowering effects of WAYPI 21,898, an inhibitor of pancreatic cholesteryl ester hydrolase. *Lipids.*; 1998, 33, 489–498
14. Howles PN, Carter CP, Hui DY. Dietary free and esterified cholesterol absorption in cholesterol esterase (bile salt stimulated lipase) gene targeted mice. *J. Biol. Chem.*; 1996, 271, 7196–7202.
15. Weng W, Li L, van Bennekum AM. et al. Intestinal absorption of dietary cholesteryl ester is decreased but retinyl ester absorption is normal in carboxyl ester lipase knockout mice. *Biochemistry.*; 1999, 38, 4143–4149
16. Camarota LM, Chapman JM, Hui DY. et al. Carboxyl ester lipase cofractionates with scavenger receptor BI in hepatocyte lipid rafts and enhances selective uptake and hydrolysis of cholesteryl esters from HDL3. *J. Biol. Chem.*; 2004, 279, 27599–27606
17. Chaikoff LL, Bloom B, Siperstein M. D. et al. C14 cholesterol I: Lymphatic transport of absorbed cholesterol. *J. Biol. Chem.*, 1952; 194, 407–412
18. Heider J.G., Pickens C.E., Kelly L.A. Role of acyl CoA:cholesterol acyltransferase in cholesterol absorption and its inhibition by 57P 118 in the rabbit. *J. Lipid Res.*, 1983; 24, 1127–1134.
19. Clark SB, Tercyak AM. Reduced cholesterol transmucosal transport in rats with inhibited mucosal acyl CoA:cholesterol acylP transferase and normal pancreatic function. *J. Lipid Res.*, 1984; 25, 148–159.
20. Gallo LL, Wadsworth JA, Vaboumy GV. Normal cholesterol absorption in rats deficient in intestinal acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase activity. *J. Lipid Res.*; 1987, 28, 381–387
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB. et al. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253F63
22. Huggins KW, Camarota LM, Howles PN. et al. Pancreatic triglyceride lipase deficiency minimally affects dietary fat absorption but dramatically decreases dietary cholesterol absorption in mice. *J. Biol. Chem.*; 2003, 278, 42899–42905.
23. Mittendorf B, Ostlund RE, Patterson BW. et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes. Res.*; 2001, 9, 599–604
24. Drew BS, Dixon AF, Drew JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc. Health Risk Manag.*; 2007, 3, 817–821
25. VanHeek M, France CF, Compton DS. et al. In vivo metabolism based discovery of a potent absorption cholesterol inhibitor, SCH58235, in the rat, and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*; 1997, 283, 157–163
26. Altmann SW, Davis HR, Zhu L. et al. NiemannPick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*; 2004, 303, 1201–1204
27. GarciaCalvo M, Lisnock HG, Bull BE. et al. The target of ezetimibe is NiemannPick C1 like 1 (NPC1L1). *Proc. Natl. Acad. Sci.*; 2005, 102, 8132–8137
28. Ziajka PE, Reis M, Kreul S. et al. Initial low density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am. J. Cardiol.*; 2004, 93, 779–780
29. PedroBotet J. et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*; 2001, 158 183P193
30. Van Himbergen TM, Matthian NR, Resteghini NA. et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res.* 2009;50:730P9
31. Lamontava S, Diffenderfer MR, Barrett PH. et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B100, BP48, and AH metabolism. *J Lipid Res.* 2007 Aug;48(8):1746P53
32. Matthian NR, Resteghini N, Robertson M. et al. Cholesterol absorption and synthesis markers in individuals with and without a CHD event during pravastatin therapy: insights from the PROSPER trial. *J Lipid Res.* 2010 Jan;51(1):202P9
33. Ooi Estber MM, Barrett P, Chan D.C. Dose dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008;197(1):139P46
34. Jakul L, Trip MD, Sudhop T. et al. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J. Lipid Res.*; 2005, 46: 2692–2698
35. Sudhop Th, Lutjohann D, Kodak A. et al. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation* 2002;106:1943–1948
36. Clarenbach JJ, Reber M, Lutjohann D. et al. The lipid lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians. *Journal of Lipid Research*, 2006, 47: 2820–2824
37. Barter PJ, BrandrupWogensen G, Palmer M, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL: a complex process unrelated to changes in LDL: Analysis of the VOYAGER Database. *The Journal of Lipid Research*, 2010, 51, 1546P1553
38. Farnier M, Aversa M, Missault L. et al. Lipid lowering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy—the INPCROSS study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):547–559
39. McCormack T, Harvey P, Gaunt R. et al. INPRACTICE study: Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (INPRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract.* 2010, 64 (8): 1052–61
40. Ballantyne CM, Jobn H, Alberto N. et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, DoubleBlind Trial. *Circulation* 2003;107:2409P2415

41. Ose L, Shab A, Davies MJ. et al. Consistency of lipid-lowering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:823P35
42. Conard S.E., Bays H.E., Leiter L.A. et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus up-titration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102:1489P94
43. Leiter L.A., Bays H., Conard S., et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with up-titration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102:1495–1501
44. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S.G. et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431P43
45. Brown B.G., Taylor A.J. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med.* 2008;358:1504P7
46. Drazen J.M., Jarcho J.A., Morrissey S., Curfman G.D. Cholesterol Lowering and Ezetimibe. *N Engl J Med.* 2008;358:1507P8
47. Fleg J.L., Mete M., Howard B.V. et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:2198P205
48. McGinnis B., Schimmer J., Hutka K. An evaluation of alanine transaminase and creatine kinase elevations with the use of ezetimibe in an ambulatory care setting. *J Clin Lipidol.* 2010;4:501P7
49. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis *N Engl J Med* 2008;359:1343P56
50. Gerds E, Rossebo A.B., Pedersen T.R. Impact of Baseline Severity of Aortic Valve Stenosis on Effect of Intensive Lipid Lowering Therapy (from the SEAS Study). *Am J Cardiol.* 2010, 106:1634P1639
51. Zogbi W.A. Low Gradient “Severe” Aortic Stenosis With Normal Systolic Function Time to Refine the Guidelines? *Circulation.* 2011;123:838P840
52. Peto R, Emberson J., Landray M. et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359: 1357P66
53. Leiter L.A., Betteridge D.J., Farnier M. et al. Lipid-lowering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin versus statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 18, 1463P1326
54. Avellone G., Di Garbo V., Guarnotta V. et al. Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Int Angiol.* 2010;29:514P24