

Эффективность комбинации ингибиторов абсорбции и синтеза холестерина в коррекции гиперлипидемии и синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с коронарной болезнью сердца (исследование ЭСТЕТИКА)

М.Г.Бубнова, Н.В.Перова, Д.М.Аронов, А.А.Зейнапур, И.Н.Озерова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава РФ, Москва

Резюме. Цель работы – изучение липидкорректирующих эффектов селективного ингибитора всасывания холестерина (ХС) в кишечнике эзетимиба при монотерапии и в комбинации с ингибитором ключевого фермента синтеза ХС гидроксииметил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА) симвастатином натощак и после однократной пищевой жировой нагрузки (ЖН), моделирующей постпрандиальную гиперлипидемию (ГЛП) у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) с исходной ГЛП.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных в возрасте 43–75 лет с КБС и исходной ГЛП IIa и IIb типа по Фредриксону, которые после 4-недельного курса гиполипидемической диеты рандомизировались в две группы: 1-я группа (n=15 человек) принимала эзетимиб 10 мг/сут и 2-я группа (n=15 человек) – симвастатин 20 мг/сут (общая продолжительность этапа монотерапии – 12 нед); далее пациентам 2-й группы доза симвастатина снижалась вдвое (с 20 до 10 мг/сут), и добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг/сут (продолжительность этапа комбинированной терапии – 12 нед). Всем пациентам выполнялся стандартный тест с пищевой ЖН исходно, через 12 нед (период монотерапии) и через 24 нед (т.е. после 12 нед комбинированной терапии). Стандартная ЖН проводилась по модифицированной методике J.Patsch (1983 г.), точки забора крови для анализа – натощак (до ЖН), через 3 и 6 ч после ЖН.

Результаты. Под влиянием эзетимиба в дозе 10 мг у больных с КБС отмечалось достоверное снижение определяемых натощак уровней общего холестерина (ОХС) на 20% ($p<0,001$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 25% ($p<0,001$), триглицеридов (ТГ) на 25% ($p<0,01$) и аполипопротеина (апо)-В на 20% ($p<0,001$). Монотерапия эзетимибом

приводила к достоверному уменьшению постпрандиальных концентраций ОХС и ХС нелипопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП). Комбинация гиполипидемических препаратов (эзетимиб 10 мг + симvastатин 10 мг) дала дополнительный позитивный эффект в снижении постпрандиальных (к 6-му часу ЖН) концентраций ОХС (на 9,1%; $p < 0,001$) и ХС не-ЛПВП (на 10,9%; $p < 0,001$). Характер динамики уровня ТГ в ответ на ЖН достоверно не менялся, в то же время средние постпрандиальные уровни ТГ были ниже, чем до лечения. Атерогенная направленность отношения ОХС/ХС ЛПВП уменьшилась: его величина понизилась после ЖН на 40,3% ($p < 0,001$) к 6-му часу относительно исходного.

Заключение. Монотерапия эзетимибом и симvastатином и в большей степени их комбинация уменьшают степень постпрандиальной ГЛП, имеющей еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение ХС ЛПНП в сыворотке крови. Это заметно повышает устойчивость липид-транспортной системы к атерогенному действию пищевых жиров у больных с КБС.

Ключевые слова: эзетимиб, симvastатин, гиперлипидемия, жировая нагрузка, коронарная болезнь сердца.

Efficacy of a combination of cholesterol absorption and synthesis inhibitors in the correction of hyperlipidemia and dietary fat intolerance in patients with coronary heart disease (ESTHETICS trial)

M.G.Bubnova, N.V.Perova, D.M.Aronov, A.A.Zeinapur, I.N.Ozerova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. Objective: to study the lipid-modifying effects of the selective intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe as monotherapy and in combination with simvastatin, an inhibitor of hydroxy methyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, a key enzyme in cholesterol synthesis, which is given on an empty stomach and after single dietary fat intake (FI) that modulates postprandial hyperlipidemia (HL) in coronary heart disease (CHD) patients with baseline HL.

Subjects and method. The trial covered 30 patients aged 43–75 years with CHD and baseline HL of Types IIa and IIb (Fredrickson classification) who were, after 4-week therapy, randomized to 2 groups: 1) 15 patients took ezetimibe 10 mg/day and 2) 15 received simvastatin 20 mg/day (the total duration of monotherapy was 12 weeks), then its half dose (from 20 to 10 mg/day) added by ezetimibe 10 mg/day (the duration of the combination therapy was 12 weeks).

All the patients underwent standard FI test before and after a 12-week monotherapy period and 24 weeks (i.e. after 12-week combination therapy). A standard FI test was carried out by the modified procedure described by J. Patsch (1983); the cutoffs for blood sampling for analysis were on an empty stomach (before FI) and 3 and 6 hours after FI.

Results. The patients with CHD treated with ezetimibe 10 mg showed a significant reduction in the fasting levels of total cholesterol (TC) by 20% ($p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 25% ($p < 0,001$), triglycerides (TG) by 25% ($p < 0,01$), and apolipoprotein B by 20% ($p < 0,001$). Ezetimibe monotherapy resulted in a significant decrease in the postprandial concentrations of TC and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). A combination of hypolipidemic drugs (ezetimibe 10 mg + simvastatin 10 mg) provides an additional positive effect in lowering the postprandial (at 6 hours of FI) concentrations of TC by 9,1% ($p < 0,001$) and non-HDL-C by 10,9% ($p < 0,001$). The time course of changes in the levels of TG was significantly unchanged in response to FI while its mean postprandial levels were lower than those before treatment. The atherogenic TC/HDL-C ratio was reduced: its value decreased after FI by 40,3% ($p < 0,001$) at 6 hours relative to the baseline values.

Conclusion. Monotherapy with ezetimibe and simvastatin and, to a greater extent, their combination alleviate postprandial HL that is of greater importance in atherogenesis than the isolated increase in serum LDL-C. This noticeably enhances lipid-transporting system resistance to the atherogenic effect of dietary fats in patients with CHD.

Key words: ezetimibe, simvastatin, hyperlipidemia, fat load, coronary heart disease.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.

E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Перова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Зейнапур Аида Алиевна – канд. мед. наук, зав. приемным отд.-нием ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Озерова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Болезни системы кровообращения – основная причина преждевременной смерти населения экономически развитых стран, включая и Россию. Так, в 2010 г. число умерших от болезней системы кровообращения в России составило 1429,4 в расчете на 100 тыс. населения, в том числе от коронарной болезни сердца (КБС) – 421,3 (в расчете на 100 тыс. населения) [1]. Частота впервые выявленных форм КБС выросла в 2010 г. на 7,0% относительно 2006 г.

К наиболее важным факторам риска развития и прогрессирования заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относят гиперлипидемии (ГЛП), выявляемые как натощак, так и в постпрандиальный период [2, 3]. Постпрандиальная ГЛП – это такой вид

ГЛП, который развивается после каждого приема пищи, длится в течение 6 и более часов и сочетается с атерогенными нарушениями в разных звеньях системы транспорта липидов крови [4, 5]. У больных с КБС проатерогенные постпрандиальные сдвиги более выражены, чем у лиц без атеросклероза. В период постпрандиальной ГЛП артериальная стенка подвергается воздействию продуктов липолиза хиломикронов (ХМ), так называемых ремнантов – остатков ХМ. Это приводит к накоплению эфиров холестерина (ХС) внутри клеток артериальной стенки, а в дальнейшем – к образованию пенных клеток, являющихся неотъемлемыми элементами атероматозного повреждения (теория атерогенных ремнантов) [2, 6].

Таблица 1. Исходная характеристика больных и сопутствующая терапия

Показатели, М±m	Группы	
	Эзетимиб (n=15)	Симвастатин (n=15)
Возраст, лет	60,1±2,2	62,3±1,7
ИМ в анамнезе, n	9	9
Артериальная гипертензия, n	12	11
ГЛП IIa, n	9	11
ГЛП IIb, n	6	4
Терапия, n		
Нитраты	7	8
β-Блокаторы	13	8
Антагонисты кальция	5	6
ИАПФ	12	7
Ацетилсалициловая кислота	13	15
ИМТ, кг/м ²	28,6±1,2	27,8±1,1
САД, мм рт. ст.	131,9±4,5	129,5±4,7
ДАД, мм рт. ст.	82,5±2,1	80,0±2,4
ЧСС, уд/мин	69,1±1,4	72,9±1,7

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Различия между группами статистически недостоверны.

Постприанальная ГЛП – важный элемент повседневной жизни людей. Большую часть своего времени человек находится в состоянии первых часов после приема пищи, т.е. в постприанальном состоянии, а не в состоянии натошак. Иными словами, «человек есть постприанальный субъект» [7].

Многофакторный анализ проспективных исследований показал, что уровень постприанальной липемии, отражающий гипертриглицеридемию и накопление в плазме крови ремнантов ХМ, более строго и независимо соотносится с риском развития КБС и инфаркта миокарда (ИМ), чем уровень триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) натошак [8–12]. Прогрессирование коронарного атеросклероза, наблюдаемое при снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне вмешательств, объясняют именно высокой концентрацией в постприанальной плазме крови атерогенных (и потенциально тромбогенных) ремнантов ХМ [13, 14]. В исследованиях, проведенных в ГНИЦ ПМ, была показана положительная взаимосвязь высокого уровня постприанальной липемии/гипертриглицеридемии с индексом стенозов и количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий [4]. Авторы выдвинули предположение, что высокий уровень постприанальных ТГ, определяемый через 6 ч после проведения однократного теста с пищевой жировой нагрузкой (ЖН), может служить маркером ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза и КБС.

Работы, выполненные М.Г.Бубновой и соавт., установили, что постприанальный феномен, ассоциированный с развитием хронической высокоатерогенной постприанальной ГЛП, есть синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам, который часто выявляется у больных с КБС, в том числе при нормолипидемии, или лиц с доклиническим течением атеросклероза [15]. Механизм развития синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам связан с повышенным образованием ЛП, богатых ТГ, и их ремнантов, обогащенных эфирами ХС; нарушением катаболизма (выведения из кровотока) этих частиц; проатерогенными изменениями состава и обмена ЛП, богатых ХС, с образованием мелких плот-

ных проатерогенных частиц как ЛПНП, так и ЛПВП.

Сегодня уже очевидно, что полное представление об истинной антиатерогенной активности любого гиполлипидемического препарата можно получить только в результате комплексной оценки его влияния на содержание разных атерогенных липидов (общего ХС – ОХС, ТГ) и ЛП (ХС ЛПНП), а также антиатерогенных факторов (ХС ЛПВП и фосфолипидов – ФЛ) натошак и в условиях постприанальной ГЛП. Установлено, что различные статины (в разной степени) могут предотвращать накопление в крови ремнантов ХМ за счет процессов, не связанных с их основным механизмом действия. Поэтому это свойство можно рассматривать как плеiotропное. Так, под влиянием приема симвастатина (в высокой дозе 80 мг/сут в течение 3 мес) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией было выявлено выраженное снижение уровней ремнантов, обогащенных ТГ, натошак и после ЖН за счет ускорения их клиренса [16, 17].

Исследование способности ингибитора всасывания ХС в кишечнике – эзетимиба корректировать атерогенную постприанальную ГЛП проводилось на экспериментальных животных, которых кормили пищей, богатой ХС. Показано, что эзетимиб может уменьшать содержание эфиров ХС в ХМ и их ремнантах, а значит, снижать их атерогенный потенциал. Так, у обезьян однократный прием 10 мг эзетимиба вызывал заметное снижение (на 69%; $p < 0,05$) концентрации ХС в составе постприанальных ремнантов ХМ без влияния на концентрацию ТГ [18]. Воздействие монотерапии эзетимибом на постприанальные нарушения в системе транспорта ЛП требует дальнейшего изучения. Неясно, можно ли посредством приема эзетимиба у больных с КБС повысить толерантность липидтранспортной системы крови к атерогенному воздействию пищевых жиров.

Эзетимиб – перспективный компонент комбинированной гиполлипидемической терапии, усиливающий гипохолестеринемический эффект статинов. Механизм его действия связан с селективным ингибированием всасывания ХС на уровне щеточной каймы энтероцита путем связывания с протеином, подобным протеину Ниманна–Пика С1 (NPC1L1) [19].

Таблица 2. Влияние эзетимиба 10 мг/сут на уровни липидов и ЛП сыворотки крови натощак и после однократной пищевой ЖН

Ммоль/л, М±m	Точки исследования, ч	Исходно	Эзетимиб 10 мг, через 12 нед	Δ, %	p
ОХС	0	6,4±0,2	5,1±0,2	-20	0,001
	3	6,6±0,3	5,1±0,2	-22	0,001
	6	6,5±0,2	5,3±0,2	-19	0,001
ТГ	0	1,8±0,2	1,4±0,1	-25	0,01
	3	2,7±0,3 [#]	2,6±0,3 [#]	-4	нд
	6	3,8±0,4 [#]	3,1±0,3 [#]	-18	нд
ХС ЛПНП	0	4,4±0,2	3,29±0,19	-25	0,001
ХС ЛПВП	0	1,2±0,1	1,2±0,1	+1	нд
	3	1,2±0,1	1,1±0,1	-8	нд
	6	1,1±0,1 [#]	1,1±0,1 [#]	0	нд
ХС	0	5,2±0,2	3,9±0,2	-20	0,001
не-ЛПВП	3	5,4±0,3	4,2±0,3	-23	0,01
	6	5,4±0,2 [#]	4,2±0,2	-19	0,01

Примечание: здесь и в табл. 3: 0 – натощак, 3 – через 3 ч после ЖН, 6 – через 6 ч после ЖН, нд – недостоверно; p – достоверность: *p<0,05, **p<0,001 – сравнение с уровнем натощак.

Комбинация эзетимиба со статином даже в невысоких дозах позволяет достаточно быстро достигать целевого уровня ХС ЛПНП и обеспечивать одновременное ингибирование двух путей (эндогенного и экзогенного) поступления ХС в организм человека. В связи с этим актуальны клинические исследования по изучению влияния комбинации эзетимиба со статином на липидные факторы развития атеросклероза как натощак, так и в постпрандиальном периоде, и в первую очередь у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – больных с КБС.

Цель работы состояла в изучении липидокорректирующих эффектов селективного ингибитора всасывания ХС в кишечнике – эзетимиба – при монотерапии и в комбинации с ингибитором ключевого фермента синтеза ХС гидроксиметил-коэнзим А-редуктазы – симвастатином как натощак, так и после однократной пищевой ЖН, моделирующей постпрандиальную ГЛП, у больных с КБС с исходной ГЛП.

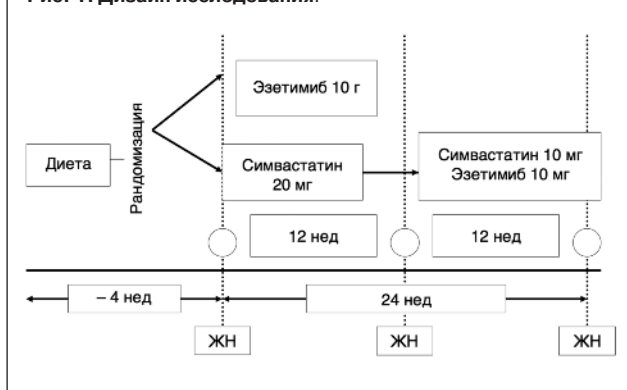
Материал и методы

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 43–75 лет, страдающие КБС с исходной ГЛП типа IIa и IIb по Фредриксону.

Критерии включения: верифицированная КБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса не ранее чем через 3 мес после перенесенного ИМ, операций коронарной ангиопластики, стентирования либо аортокоронарного шунтирования; уровень ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л после 4-недельного курса гиполипидемической диеты; подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: уровень ОХС > 10 ммоль/л и ТГ > 4,5 ммоль/л; вторичный характер ГЛП, включая сахарный диабет типа 1 и 2; заболевания печени с повышением уровня трансаминаз в 2 раза выше верхней границы нормы и заболевания почек с повышением в сыворотке крови креатинина более 220 мкмоль/л (или 2,5 мг/дл); острые состояния (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) в период менее 2 мес от начала исследования; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к статинам в анамнезе; одновременный прием препаратов, вступающих во взаимодействие с тестируемыми лекарственными средствами: фибратов, циклоспоринов, эритромицина и противогрибковых препаратов из группы азола.

Рис. 1. Дизайн исследования.



Протокол исследования. Характеристика исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное, в параллельных группах. За 4 нед до начала терапии всем пациентам рекомендовалась гиполипидемическая диета (Step I American Heart Association, AHA-I) [20]. После этого они рандомизировались в две группы: 1-я (n=15 человек) принимала эзетимиб 10 мг/сут (Эзетрол®, фирма MSD-Schering Plough), 2-я (n=15 человек) – симвастатин (Зокор®, фирма MSD) 20 мг/сут (общая продолжительность этапа монотерапии – 12 нед); далее пациентам 2-й группы доза симвастатина снижалась вдвое (с 20 до 10 мг/сут), и добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг/сут (продолжительность этапа комбинированной терапии – 12 нед); рис. 1. Общая продолжительность наблюдения – 24 нед. Прием препаратов осуществлялся на фоне соблюдения рекомендаций по гиполипидемической диете, что контролировалось на каждом визите.

Всем пациентам исходно, через 12 и 24 нед от момента начала терапии проводились контроль состояния и забор крови с определением в сыворотке крови натощак уровня липидов, аполипопротеинов (апо), коэффициентов атерогенности и клинико-биохимических показателей, оценивающих безопасность лечения.

Пациенты, включенные в исследование, не различались по основным характеристикам и сопутствующей терапии, а также по величине индекса массы тела (ИМТ), уровням артериального давления и частоте сердечных сокращений (ЧСС); табл. 1.

Таблица 3. Влияние симвастатина 20 мг/сут и комбинации симвастатина 10 мг/сут с эзетимибом 10 мг/сут на уровни липидов и ЛП сыворотки крови натощак и после однократной пищевой ЖН

Ммоль/л, М±m	Точки исследования, ч	Исходно	Симвастатин 20 мг, 12 нед	Симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг, 24 нед	Δ, %	
		I	II	III	I–II	I–III
ОХС	0	6,4±0,2	5,0±0,2	4,4±0,2	-21***	-32***
	3	6,5±0,2	5,0±0,2	4,3±0,2	-23***	-34***
	6	6,6±0,2	5,1±0,2	4,5±0,2	-22,7***	-32***
ТГ	0	1,5±0,2	1,3±0,2	1,2±0,1	-13,3	-20
	3	3,0±0,4#	2,4±0,3#	2,3±0,2#	-20	-23*
	6	3,3±0,5#	2,7±0,4#	2,7±0,3#	-18,2	-18,2*
ХС ЛПНП	0	4,51±0,23	3,14±0,20	2,51±0,20	-30,4***	-45***
ХС ЛПВП	0	1,2±0,1	1,3±0,1	1,3±0,1	+4	+7**
	3	1,1±0,1#	1,2±0,1	1,2±0,1#	+9,1	+9,1
	6	1,1±0,1#	1,2±0,1#	1,2±0,1#	+9,1	+9,1
ХС не-ЛПВП	0	5,2±0,2	3,8±0,2	2,9±0,3	-26,9***	-44,2***
	3	5,4±0,2	3,8±0,2	3,2±0,2	-29,6***	-40,7***
	6	5,5±0,2#	3,9±0,2	3,3±0,3	-29,1***	-40***

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Методы. В исследовании всем пациентам выполнялся стандартный тест с пищевой ЖН исходно, через 12 нед (период монотерапии) и через 24 нед (после 12 нед комбинированной терапии). Стандартная ЖН проводилась по модифицированной методике (J.Patsch, 1983): прием натощак в течение 5 мин 20% сливок (из расчета 65 г эмульгированного жира на 1 м² поверхности тела) с 50 г белого хлеба [21]. Количество сливок в среднем составило 644,58 ±16,25 г. Калорийность ЖН – около 1300 ккал. Точки забора крови для исследования: натощак; через 3 и 6 ч после ЖН.

Определение концентрации ОХС и ТГ в образцах венозной крови, взятой из локтевой вены натощак и после ЖН, проводилось на автоанализаторе «Airon-200» фирмы Cirony S.r.l. (Италия) с помощью ферментативных наборов Human (Германия), определение ХС ЛПВП выполнялось тем же методом после осаждения апо-В-содержащих ЛП фосфовольфроматом натрия. Уровень ХС ЛПНП вычислялся по формуле Friedwald, однако показатель не рассчитывался на фоне ЖН, в связи с гипертриглицеридемией. Концентрация ХС не-ЛПВП, отражающая общую сумму атерогенных частиц в сыворотке крови, вычислялась по формуле: ОХС-ХС ЛПВП. Определение концентрации ФЛ ЛПВП проводилось в супернатанте после осаждения из сыворотки крови ЛПНП после минерализации реакцией с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой. Определение уровней апо-АI и В проводилось методом иммунофлуориметрии на автоанализаторе «Behring Nephelometer Analiser» (Германия) с антисыворотками той же фирмы. Для контроля безопасности лечения проводилось определение клинико-биохимических параметров – уровня глюкозы, активности креатининфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) методом оптимизированного кинетического анализа на автоанализаторе «Airon-200» фирмы Cirony S.r.l. (Италия).

При статистической обработке использовались стандартные алгоритмы вариационной статистики с помощью пакета статистических программ SAS. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений (М) и ошибки среднего (±m). Достоверность оценивалась по t-критерию Стьюдента для парных измерений. Различия, при которых $p<0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Больные, вошедшие в исследование, исходно не различались по уровню липидов сыворотки крови.

1. Группа «Эзетимиб». Динамика показателей липидного спектра крови натощак у пациентов на монотерапии эзетимибом 10 мг представлена в табл. 2. Через 12 нед приема эзетимиба определялось достоверное снижение уровней атерогенных липидов (ОХС и ТГ) и ЛП (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП). Коэффициенты атерогенности сыворотки крови натощак – ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП достоверно снизились на 21 и 26% соответственно ($p<0,001$). Соотношение апо-В/апо-АI в сыворотке крови натощак понизилось на 18% ($p<0,001$) по сравнению с исходным за счет уменьшения концентрации протеина атерогенных ЛП – апо-В (на 20%; $p<0,001$) при отсутствии динамики концентрации апо-АI.

Группа «Эзетимиб» на ЖН. Исходно к моменту включения в исследование у больных с КБС с ГЛП в ответ на ЖН уровень ОХС через 3 и 6 ч сохранялся стабильно высоким (см. табл. 2). Концентрация ТГ после ЖН возрастала через 3 ч (на 86%; $p<0,001$) и оставалась повышенной через 6 ч (на 120% от уровня натощак; $p<0,001$). Уровень ХС не-ЛПВП к 6-му часу возрос на 4% ($p<0,05$), а ХС ЛПВП снизился на 8,3% ($p<0,05$). Такая реакция липидных показателей на однократную ЖН у больных с КБС свидетельствовала о сниженной толерантности их липидтранспортной системы крови к пищевым насыщенным жирам.

На фоне монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг/сут через 12 нед отмечалось снижение постпрандиального уровня ОХС через 3 и 6 ч (см. табл. 2). Скорость нарастания содержания ТГ-богатых ЛП частиц в ответ на ЖН после лечения сохранялась прежней (повышение ТГ составило 2,2 раза к 6-му часу от уровня натощак). Также не было отмечено влияние монотерапии эзетимибом 10 мг/сут и на постпрандиальную концентрацию ХС ЛПВП, и на характер его реакции – к 6 ч ЖН сохранялось постпрандиальное снижение уровня ХС ЛПВП. В то же время на монотерапии эзетимибом произошло благоприятное снижение уровня ХС не-ЛПВП и коэффициента ОХС/ХС ЛПВП как натощак, так и после ЖН.

При этом если до лечения концентрация ХС не-ЛПВП достоверно увеличилась к 6-му часу ЖН, то после приема эзетимиба это нивелировалось.

Таблица 4. Динамика клинико-биохимических показателей

Показатели	Группа «Эзетимиб» 10 мг		Группа «Симвастатин»		
	Исходно	12 нед	Исходно	Симвастатин 20 мг, 12 нед	Симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг, 24 нед
АСТ, ед/л	25,0±2,2	23,9±1,8	23,3±2,9	24,9±1,8	25,2±2,3
АЛТ, ед/л	28,2±2,2	23,8±1,8	21,7±2,9	19,9±1,8	22,1±2,4
КФК, ед/л	149,3±15,1	152,5±21,1	143,3±22,8	177,0±28,1*	167,7±25,9*
Глюкоза, мг/дл	99,0±4,1	97,5±3,0	98,9±2,8	103,6±3,2	96,7±2,9

* $p < 0,05$ различия внутри групп по отношению к исходному визиту.

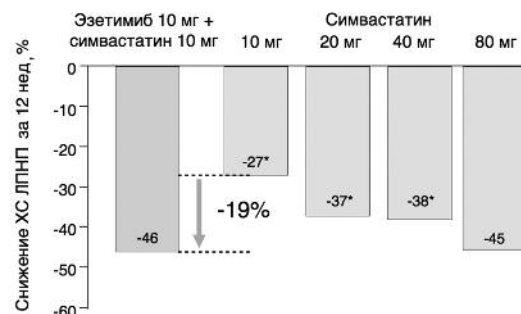
2. Группа «Симвастатин». На фоне лечения симвастатином 20 мг/сут через 12 нед в сыворотке крови натошак достоверно снижались уровни ОХС и ХС ЛПНП без изменения концентраций ТГ, ХС ЛПВП и апо-АI (табл. 3). Это сочеталось с достоверным снижением содержания апо-В (на 29%; $p < 0,001$) и относительных показателей атерогенности сыворотки крови – отношений ОХС/ХС ЛПВП (на 28%; $p < 0,001$) и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 29%; $p < 0,001$).

Добавление к уменьшенной вдвое (до 10 мг) дозе симвастатина стандартной дозы эзетимиба 10 мг/сут привело к положительным изменениям в спектре ЛП крови натошак у больных с КБС (см. табл. 3). На комбинации симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг произошло дополнительное (в сравнении с монотерапией симвастатином 20 мг) снижение уровней ОХС (на 10%; $p < 0,01$) и ХС ЛПНП (на 14%; $p < 0,05$), а также величины ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 20%; $p < 0,05$). Процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) на комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг), увеличился вдвое. На фоне комбинированной терапии удалось добиться и большего снижения концентрации апо-В (на 37%; $p < 0,001$). Это сочеталось с благоприятным повышением уровня ХС ЛПВП (на 7% от исходного; $p < 0,01$). Через 24 нед на фоне комбинированной терапии липидные (ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) и апобелковый (апо-В/апо-АI) коэффициенты атерогенности сыворотки крови натошак снизились (от исходного соответственно на 37, 49 и 38%; $p < 0,001$ для каждого коэффициента).

Группа «Симвастатин» на ЖН. До начала приема симвастатина у пациентов с КБС после пищевой ЖН был отмечен проатерогенный сдвиг в липидном спектре крови (такой же выраженности, как в 1-й группе «Эзетимиб»); см. табл. 3. В ответ на ЖН уровень ОХС сохранялся стабильно высоким в течение всего постпрандиального периода, а концентрация ТГ нарастала на 100% ($p < 0,001$) к 3-му и на 120% ($p < 0,001$) к 6-му часу. До терапии симвастатином содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови в ответ на ЖН достоверно снижалось (на 9%; $p < 0,05$). Напротив, концентрация ХС не-ЛПВП к 6-му часу ЖН неблагоприятно повышалась (на 6%; $p < 0,05$). Коэффициент атерогенности ОХС/ХС ЛПВП после ЖН возрастал к 3-му (на 13%; $p < 0,05$) и к 6-му часу (на 22%; $p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствовали о низкой толерантности липидтранспортной системы крови к пищевым жирам у пациентов с КБС, вошедших во 2-ю группу «Симвастатин», аналогично пациентам из 1-й группы «Эзетимиб».

После курса монотерапии симвастатином в дозе 20 мг/сут (см. табл. 3) отмечалось благоприятное снижение постпрандиальных уровней ОХС и ХС не-ЛПВП на 3 и 6 ч после ЖН. При этом не было обнаружено исходного роста ХС не-ЛПВП в ответ на ЖН. Среднее содержание постпрандиальных ТГ на фоне

Рис. 2. Сравнение влияния на липиды и ЛП низкодозовой комбинации симвастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг с разными дозами (от 10 до 80 мг) симвастатина [27].

* $p < 0,01$ комбинированная терапия против монотерапии статином

20 мг симвастатином, как и исходно, достоверно повышалось после ЖН (на 85% через 3 ч; $p < 0,001$ и на 107,6% через 6 ч; $p < 0,001$). Обращало на себя внимание повышение через 12 нед терапии 20 мг симвастатина концентрации ФЛ ЛПВП к 6-му часу ЖН с $123,9 \pm 5,4$ мг/дл до $133,0 \pm 4,8$ мг/дл (на 9,4%; $p < 0,05$), что является благоприятным фактором для обратного транспорта ХС из сосудистой стенки в печень.

При комбинированной терапии симвастатином 10 мг/сут с эзетимибом в стандартной дозе 10 мг/сут степень снижения ОХС была стабильной на 3 и 6 ч после ЖН по сравнению с уровнем до терапии. Комбинация гиполипидемических препаратов дала дополнительный эффект в снижении концентрации ОХС (на 10,8% к 3-му и на 9,1% к 6-му часу ЖН; $p < 0,01$). Характер динамики уровня ТГ в ответ на ЖН достоверно не менялся, в то же время средние постпрандиальные уровни ТГ были ниже, чем до лечения. На комбинированной терапии произошло более выраженное (в сравнении с монотерапией симвастатином 20 мг/сут) снижение уровня ХС не-ЛПВП не только натошак (дополнительно 17%; $p < 0,01$), но и постпрандиально (-11,1% на 3 ч и -10,9% на 6 ч после ЖН). Атерогенная направленность отношения ОХС/ХС ЛПВП уменьшилась: его величина понизилась после ЖН на 38,6% ($p < 0,001$) через 3 ч и на 40,3% ($p < 0,001$) к 6-му часу относительно исходного. На комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом сохранялся повышенный уровень постпрандиальных ФЛ ЛПВП, достигнутый после монотерапии симвастатином 20 мг.

Безопасность и переносимость. В исследовании отмечена хорошая переносимость эзетимиба как в монотерапии, так и при сочетанном применении с симвастатином. Статистически значимых изменений уровней АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы в течение всего периода наблюдения (24 нед) не отмечено, различия между группами были статистически недостоверными (табл. 4). Исследование в соответствии со

сроками протокола закончили все 30 больных. Побочных явлений и отказов от лечения не было.

Обсуждение

Под влиянием монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг у больных с КБС степень снижения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и апо-В достигла 20, 25, 25 и 20 соответственно, что было сопоставимо с данными других исследований, оценивающих эффективность монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг [22–25]. При анализе литературных данных, посвященных оценке эффективности монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг и комбинации эзетимиба 10 мг с разными дозами симвастати-на (10, 20, 40 и 80 мг), показано дополнительное снижение ХС ЛПНП в среднем на 17–19% (в 22% случаев до 25% и выше) независимо от дозы статина [26].

В настоящем исследовании симвастатин в дозе 20 мг оказал такое же, как в других исследованиях, позитивное влияние на уровни ОХС и ХС ЛПНП, определяемые натощак в сыворотке крови. Отсутствие в нашем исследовании у симвастати-на ТГ-снижающего эффекта, очевидно, обусловлено исходно нормальной концентрацией ТГ натощак у большинства включенных в исследование пациентов.

Перевод с монотерапии симвастатином в дозе 20 мг на комбинацию симвастати-на в сокращенной вдвое дозе (до 10 мг против 20 мг) с эзетимибом в стандартной дозе 10 мг провоцировал более выраженные антиатерогенные сдвиги в системе липидного транспорта крови как натощак, так и в условиях постпрандиальной ГЛП. М. Davidson и соавт. показали, что эффект в снижении концентрации ХС ЛПНП, достигаемый на низкодозовой комбинации симва-статина 10 мг с эзетимибом 10 мг, эквивалентен действию симвастати-на в высокой дозе 80 мг (рис. 2).

В ряде исследований было установлено, что добавлением 10 мг эзетимиба к начальной дозе любого статина обеспечивается максимальное снижение уровня ХС ЛПНП, которое можно получить на максимальной дозе конкретного статина. Это имеет важное практическое значение ввиду введенных в последние годы ограничений (FDA, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) на применение высоких доз (80 мг/сут) у определенных статинов (например, симвастати-на) с целью обеспечения безопасности терапии. Особенно не рекомендовано назначать повышенные дозы статинов пациентам с предикторами развития миопатий, или с серьезными сопутствующими заболеваниями, или при «вынужденной» полипрагмазии.

По данным российского исследования ПОРА (Программа Оценки эффективности симвастати-на у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2, 2008), врачи назначают статины пациентам высокого риска (при КБС) только в 54% случаев, а 20% больных с ишемической болезнью сердца, к сожалению, продолжают получать БАД и витамины при отсутствии доказательной базы их эффективности. Анализ историй болезней пациентов в исследовании ПОРА показал кратковременность (курсами или эпизодически) приема статинов в практическом здравоохранении – только 38% пациентов принимали статины регулярно, при этом средняя доза составляла: симвастатин – 17 мг, аторва-статин – 13 мг, розувастатин – 9 мг. По данным исследования ПОРА (данные анкет), основной причиной неэффективности проводимой терапии статинами в России является, по мнению врачей, появление в 76% случаев у пациента страха развития

побочного эффекта, при этом 33% пациентов (из 615 больных) действительно полагают, что постоянный прием статинов вреден для здоровья из-за высокого риска развития побочных эффектов. Все это определяет актуальность оптимизации схемы лечения, корригирующего атерогенные ГЛП и дислипидемии.

В настоящем исследовании эзетимиб в монотерапии и комбинации со статином переносился хорошо, что согласуется с данными литературы. Недавно опубликованные результаты исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection) с применением комбинации эзетимиба 10 мг/симвастати-на 20 мг у пациентов (n=9438) с хронической почечной недостаточностью подтвердили высокую безопасность такого сочетания [28].

Результаты настоящего исследования показали, что монотерапия эзетимибом и симвастатином, а в еще большей степени их комбинация способны нивелировать неблагоприятные последствия приема насыщенных пищевых жиров и повышать устойчивость липидтранспортной системы к их атерогенному действию. Эзетимиб не только потенцировал положительное действие симвастати-на на атерогенные апо-В-содержащие ЛП, что приводило к значимому понижению уровня ХС ЛПНП, но и существенно уменьшал степень выраженности постпрандиальной ГЛП, имеющей еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Результаты исследований, изучающих механизмы действия эзетимиба, указывают на его способность эффективно снижать кишечную абсорбцию не только ХС, но и насыщенных жирных кислот (пищевых ТГ), особенно длинноцепочечных [29]. Высказывается предположение, что эзетимиб может влиять на экспрессию (снижать ее) генов (FATP4/CD36), вовлекаемых в поглощение и транспорт жирных кислот в кишечнике. Это может увеличивать антиатерогенные возможности эзетимиба. H. Davis и соавт. показали, что у мышей, лишенных апо-Е и находившихся на диете, обогащенной пищевым ХС, после терапии эзетимибом наблюдалось уменьшение (практически в 5 раз) площади атеромы в аорте относительно контроля [30].

Способность эзетимиба усиливать позитивное действие симвастати-на в лечении синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с КБС и ГЛП является ценным свойством препарата. Известно, что ХМ, секретируемые в кровоток в большом количестве после однократного приема жирной пищи, способны доставлять в клетки артериальной стенки около 25% всего транспортируемого ХС (в течение дня это в 3 раза больше, чем ЛПНП), поэтому задержка исчезновения из кровотока их ремнантов может увеличивать прогресс атеросклероза [31, 32]. Как показано в ряде исследований, статины в большей степени увеличивают скорость исчезновения ХМ и их ремнантов из кровотока, практически не влияя на содержание ХС в ХМ и их ремнантах в отличие от эзетимиба, достоверно уменьшающего количество ХС в этих ЛП [18, 29, 33, 34]. В сравнительном рандомизированном исследовании L. Ose и соавт. (n=1504 больных) была подтверждена возможность эзетимиба 10 мг снижать концентрацию ХС ремнантоподобных частиц на 15,6%, а в комбинации с симвастатином 10 мг – на 31,8% [35]. Очевидно, что комбинация эзетимиба со статином более заметно снижает атерогенный потенциал ремнантов ХМ, а значит, уменьшает экзогенный путь формирования атеросклеротической бляшки.

Известно, что потребление пищи, обогащенной ХС и насыщенными жирами, служит важным источником

печеночной гиперсекреции ХС в желчь и создает условия для последующего образования холестериновых камней в желчном пузыре через путь, опосредованный ХМ и их ремнантами [29]. Ингибирование абсорбции ХС в кишечнике или рецептор-опосредованное поглощение ремнантных частиц печенью становятся привлекательной альтернативой уменьшения билиарной секреции ХС и сатурации. В эксперименте на животных, находящихся на обогащенном ХС и жирами пищевом рационе, было обнаружено, что терапия эзетимибом ведет к снижению уровня ХС в желчи и тем самым противодействует образованию желчных камней. Это явилось определенным толчком к проведению исследований на людях, целью которых является подтверждение способности эзетимиба повышать устойчивость организма к формированию холестериновых камней в желчном пузыре и развитию жировой болезни печени неалкогольного генеза.

В настоящее время все большее распространение получила фиксированная комбинация (эзетимиб + симвастатин) под названием Инеджи®, в котором дозы этих препаратов варьируют соответственно от 10/10 мг до 10/40 мг. Это позволяет в клинической практике решать проблему дифференцированного подхода к выбору оптимальной дозовой комбинации для коррекции ГЛП и нарушенной толерантности к пищевым жирам у пациентов разных категорий, в том числе больных с КБС.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010.
2. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473–84.
3. Mamo JCL, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue: importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 (Suppl. 1): S63–S9.
4. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, Мазаев ВП. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (6): 62–7.
5. Бубнова МГ, Оганов РГ. Нарушенная толерантность к пищевым жирам и ее значение в атеротромбогенезе. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (1): 73–8.
6. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 102–9.
7. Erkelens DW. Man is a postprandial subject and postprandial triglyceride-rich lipoprotein remnants are atherogenic. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993; 3: 99–101.
8. Davignon J, Cohn J. Triglycerides: a risk factor for coronary heart disease (Review). *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl. 1): S57–S64.
9. Patsch JR, Hopferwieser T, Muhlberger V et al. Postprandial lipemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1990; 82 (Suppl. III): S284.
10. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–45.
11. Steiner G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis, from fast to feast. *Ann Med* 1993; 25: 431–5.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–61.
13. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T et al. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *Br Med J* 1996; 312: 936–9.
14. Karpe F, Steiner G, Uffelman K et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83–97.
15. Бубнова МГ, Перова НВ, Аронов ДМ, и др. Синдром нарушенной толерантности к экзогенным (пищевым) жирам при коронарной болезни сердца. *Кардиология.* 2003; 4: 36–42.
16. Twickler TB, Dalligna-Thie GM, de Valk HW et al. High dose of simvastatin normalized postprandial remnant-like particle response in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Thrombavasc Biol* 2000; 20: 2422–7.
17. De Sauwage Nolting P, Dalligna-Thie G, Twickler TB, Kastelein JP. Elevated fasting remnant-like particles in heterozygous familial hypercholesterolaemia and response to simvastatin 80 mg. *XIV Intern. Simp. Drugs Effecting Lipid Metabolism, New York* 2001; 32 (abstract).
18. Van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe, decrease diet-induced hypercholesterolaemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001; 415 (1): 79–84.
19. Altmann SW, Davis HRJ, Zhu LJ et al. Niemann–Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Sci* 2004; 303: 1201–4.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015–23.
21. Patch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–45.
22. Bays HE, Moore PB, Drebnal MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209–30.
23. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41 (9): 943–9.
24. Knoop RH, Gitter H, Truitt T et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24 (8): 729–41.
25. Knoop RH, Dujovane CA, Le Beut A et al. Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (5): 363–8.
26. Аронов ДМ. Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005; 4: 91–100.
27. Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with primary hypercholesterolaemia. *JACC* 2002; 40 (12): 2125–34.
28. Baigent C, Landray M, Reith C et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Published online June 9, 2011.
29. De Bari O, Neuschwander-Tetri BA, Liu M et al. Ezetimibe: Its novel effect on the prevention and the treatment of cholesterol gallstones and nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipids* 2012; Article ID 302847, 16 pages doi:10.1155/2012/302847
30. Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in Apo-E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2032–8.
31. Krauss RM, Williams PT, Brensike J et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet* 1987; 2: 62–6.
32. Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (10): 710–6.
33. Перова НВ, Бубнова МГ, Аронов ДМ, и др. Влияние ловастатина на концентрацию липидов и аполипопротеинов сыворотки крови после алиментарной жировой нагрузки у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 1993; 4: 8–10.
34. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, и др. Правастатин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной постпрандиальной гиперлипидемии. *Кардиология.* 2002; 1: 27–32.
35. Ose L, Bays HE, Eraser N et al. Ezetimibe/Simvastatin Therapy is more effective than simvastatin alone at reducing in remnant-like particle cholesterol. MSD, Schering-Pough.