

Кобалава Ж. Д.¹, Гуревич В. С.^{2,3} (председатели),
 Галявич А. С.⁴, Каминный А. И.^{5,6}, Кашталап В. В.^{7,8},
 Мареев В. Ю.⁹, Сусеков А. В.¹⁰, Шапошник И. И.¹¹ (участники)

¹ – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

² – ФГБОУ ВО «СПБГУ» МЗ РФ, Научно-клинический центр «Кардиология»,
 отдел атеросклероза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная 11,

³ – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47,

⁴ – ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ, 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49,

⁵ – ФГБУ НМИЦ Кардиологии, отдел проблем атеросклероза, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

⁶ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, дом 1,

⁷ – ФГБНУ «НИИ КПССЗ» 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6,

⁸ – ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,

⁹ – МНОЦ МГУ им. М. И. Ломоносова, 119192, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 10,

¹⁰ – ФГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,

¹¹ – ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, статины, ингибитор кишечной абсорбции холестерина, эзетимиб, Отрио, комбинированная терапия

Ссылка для цитирования: Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С., Галявич А. С., Каминный А. И., Кашталап В. В., Мареев В. Ю., Шапошник И. И. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57

РЕЗЮМЕ

Настоящее Заключение Совета экспертов посвящено анализу доказательной базы, месту в современных клинических рекомендациях, анализу эффективности и безопасности, а также возможностям комбинированной терапии статинами и препаратом эзетимиба (Отрио, АО «АКРИХИН») у различных категорий пациентов в повседневной клинической практике в Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ. Одним из главных модифицируемых факторов риска ССЗ является гиперхолестеринемия. Основа профилактики и лечения основных осложнений атеросклероза – терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), однако достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами в российской практике в различных категориях риска не превышает 50%. Часть больных (до 12%) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии. Для оптимизации контроля уровня холестерина ХС ЛНП применяют комбинированную терапию статинами и эзетимибом. Эзетимиб – эффективный гиполипидемический препарат, ингибитор кишечной абсорбции ХС, хорошо изученный в международных и российских исследованиях, результаты которых показали хорошую переносимость, безопасность и эффективность (снижение уровня ХС ЛНП на 18% в монотерапии). Отмечено, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов, а также уменьшает сердечно-сосудистый риск у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и ОКС. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у пациентов с ХПН, СД 2 типа и у лиц с высокой гиперхолестеринемией (ХС ЛНП >5 ммоль/л) и, в тем самым, уменьшить бремя сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в РФ.

Автор, ответственный за подготовку текста заключения:

Сусеков А.В., e-mail: asus99@mail.ru

Kobalava J. D.¹, Gurevich V. S.^{2,3} (chairmen),
Galyavich A. S.⁴, Kaminnyi A. I.^{5,6}, Kashtalap V. V.^{7,8},
Mareev V. Yu.⁹, Susekov A. V.¹⁰, Shaposhnik I. I.¹¹ (participants)

¹ – People's Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6,

² – Saint-Petersburg State University, Clinical-research center "Cardiology",
Department of Atherosclerosis, 199034, Russia, St Petersburg, Universitetskaya Emb., 11,

³ – North-Western State Medical university n.a. I. I. Mechnikov, 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prosp., 47,

⁴ – Kazan State Medical University, 420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova Str., 49,

⁵ – National Medical Research Center of Cardiology, Department of atherosclerosis, 121552, Russia, Moscow, 3 Cherepkovskaya str., 15a,

⁶ – Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia, Ostrovityanova str., 1,

⁷ – Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Russia, Kemerovo, Sosnoviy blvd., 6,

⁸ – Kemerovo State Medical University, 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov str., 22a,

⁹ – Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow state University, 119192, Russia, Moscow, Lomonosov Ave., 27, bld.10,

¹⁰ – Academy of Postgraduate Medical Education, 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1,

¹¹ – South-Ural State Medical University, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

POSSIBILITIES OF CLINICAL USE OF EZETIMIBE OTRIO (JSC "AKRIKHIN", RUSSIA) IN PATIENTS WITH HIGH AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK WHO HAVE NOT REACHED THE TARGET VALUES OF LIPID METABOLISM. CONCLUSION OF THE BOARD OF EXPERTS

Keywords: hyperlipidemia; hypercholesterolemia; HMG-COA reductase inhibitors;
statins; cholesterol intestinal absorption inhibitors; ezetimibe; Otrio; combination therapy

For citation: Susekov A. V., Kobalava J. D., Gurevich V. S., Galyavich A. S., Kaminnyi A. I., Kashtalap V. V., Mareev V. Yu., Shaposhnik I. I. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. Kardiologiya. 2019;59(5S):47–57

SUMMARY

This Conclusion of the Board of experts is devoted to the analysis of the evidence base, the position in modern clinical guidelines, the efficacy and safety analysis as well as the options of combined therapy with statins and ezetimibe (Otrio, JSC "AKRIKHIN") in various categories of patients in routine clinical practice in the Russian Federation. Cardiovascular diseases (CVD) continue to lead in the structure of morbidity and mortality in Russia. Hypercholesterolemia is one of the main modifiable risk factors for CVD. Administration of HMG-Co-A-reductase inhibitors (statins) remains the basis for the prevention and treatment of the main complications of atherosclerosis, but the achievement of target levels of LDL-C on of statin monotherapy in Russian practice among different categories of risk does not exceed 50%. Proportion of patients (up to 12%) does not tolerate statin therapy, which requires the search for alternative therapies. To optimize the control of the level of LDL-C, combination therapy with statins and ezetimibe is used. Ezetimibe is an effective lipid-lowering drug, an inhibitor of intestinal absorption of cholesterol, which was investigated in many international and Russian studies, the results of which have demonstrated good tolerability, safety and efficacy (reduction of LDL-C levels by 18% in monotherapy). It was noted that the combined therapy with low/medium doses of statins and ezetimibe effectively reduces the level of LDL-C by 44–53%, which is comparable to the effect of high doses of statins and reduces CV risk in patients with CKD and ACS. Otrio (INN Ezetimib) tablets 10 mg (JSC "AKRIKHIN", Russia) has demonstrated bioequivalence to the original drug Ezetrol tablets 10 mg (Schering-plough Labo N. V, Belgium). Broad use of a new generic product Otrio in combination with different statins will significantly increase the frequency of achievement of target lipid levels in patients with high and very high CV risk, including patients with chronic renal failure, type 2 diabetes and in patients with high hypercholesterolemia (LDL-C > 5 mmol/l) and, ultimately, reduce the burden of CV disease and mortality in Russia.

Information about the corresponding author prepared the text of the conclusion:

Susekov A.V., e-mail: asus99@mail.ru

1. Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ, составляя около 56% от всех смертей [1–4]. Основной вклад в сердечно-сосудистую (СС) смертность в российской популяции вносят большие

модифицируемые ФР, среди которых повышение САД (47% у мужчин, 55% у женщин), повышение уровня ХС ЛНП (20 и 29% у мужчин и женщин соответственно), а также курение табака (44% у мужчин и 10% у женщин) [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, частота гиперхолестеринемии в РФ достигает более

50% как у мужчин, так и у женщин [3]. В исследовании АРГО гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [4].

Повышение в плазме крови уровня ЛНП и ЛОНП – самый важный модифицируемый ФР развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений [5–7].

В последнее десятилетие, с открытием новых терапевтических мишеней (проконвертаза PCSK9, apo B 100, apo C-III, Лп (a)) и препаратов для гиполипидемической терапии (ингибиторы PCSK9, эзетимиб, ингибиторы apo C-III, ASO Lp (a), бемпедоевая кислота) появились новые возможности контроля уровня атерогенных липидов и снижения СС риска, связанного с повышением ЛНП и ТГ [8–13]. Вместе с тем в повседневной клинической практике монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) остается основой для профилактики и лечения больных умеренного, высокого и очень высокого СС риска с различными дислипидемиями [6, 7, 14–17].

2. Монотерапия статинами: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и резидуальный (остаточный) сердечно-сосудистый риск

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) используются в клинической практике уже более 45 лет [5–7, 14–17]. Стадины (ловастатин, симва- статин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розува- статин и питава-статин) различаются по своей структуре, показателям фармакокинетики, потенциалу подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы и доказательной базе, но характерным (и основным терапевтическим) эффектом всех этих препаратов является дозозависимое снижение ХС ЛНП (на 27–65%). В международных рекомендациях терапия статинами представлена в рамках концепции снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 30\%$ (для больных с умеренным и высоким риском) и $\geq 50\%$ (для больных с очень высоким СС риском) с высокой степенью доказательности IA-IC [5–7]. Серия мета-анализов результатов многочисленных клинических исследований эффективности статинов продемонстрировала высокодостоверное снижение СС и общей смертности при первичной и вторичной профилактике атеросклероза, независимо от пола, возраста, исходных показателей липидов и степени СС риска [15–19].

Подавление активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточная концентрация ХС ЛНП и активируется белок SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein,), что запускает

механизм экспрессии ЛНП рецепторов на поверхности гепатоцитов, и концентрация ХС ЛНП в плазме крови снижается на 27–65% от исходного уровня, в зависимости от дозы статина [20, 21]. В соответствии с механизмом обратной связи на фоне снижения внутриклеточной концентрации ХС компенсаторно возрастает абсорбция ХС в кишечнике (ХС пищи и ХС желчных кислот) [21]. Величина такого повышения может составить до 20% и, отчасти по этой причине, каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 6% (правило шести).

Эффективность статинов в отношении снижения уровня ХС ЛНП возрастает в ряде (начальная – максимальная суточные дозы): флувастатин (20–160 мг/сут.), правастатин (40–80 мг/сут.), симва-статин (10–40 мг/сут.), питава-статин (1–4 мг/сут.), аторва-статин (10–80 мг/сут.) и розува-статин (10–40 мг/сут.) [6, 7]. Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 27–65% от исходных значений, причем ответ каждого пациента на лечение может сильно варьировать.

В Консенсусе EAS 2018 года приведены данные о безопасности терапии статинами в отношении низкого риска мышечных, когнитивных, почечных нарушений, риска развития СД 2 типа, протеинурии (при приеме высоких доз), а также наиболее известного врачебного заблуждения – риска побочных реакций со стороны гепатобилиарной системы [19]. Стадины являются основным классом препаратов, применяемым в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, однако часть больных (по разным источникам 5–12%) не переносит лечения статинами, в основном по причине статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS) [22]. Для таких пациентов разработаны альтернативные алгоритмы гиполипидемической терапии, в частности, применение комбинации статинов и эзетимиба [23].

Несмотря на прогресс современной доказательной кардиологии и липидологии, существуют большие барьеры в достижении целевых уровней ХС ЛНП у больных на фоне терапии статинами в повседневной клинической практике [4, 24, 25]. В частности, по результатам исследования DYSIS у больных, получающих статины после ОКС, достижение целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л в Азии составило 32,6%, в Европе – 29,6% и на Ближнем Востоке – 28,2% [26]. В российской когорте пациентов с очень высоким СС риском в исследовании DYSIS достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л не превысило 12,2% [24]. Более поздние российские наблюдательные исследования также продемонстрировали неадек-

ватность терапии статинами (назначение низких доз, небольшая длительность приема, недостижение целевых уровней ХС ЛНП) [4, 25]. Таким образом, несмотря на доступность терапии статинами (снижение цен на оригинальные статины и большой выбор статинов-генериков) контроль уровня ХС ЛНП практически у всех категорий пациентов (умеренного, высокого и очень высокого СС риска) остается неадекватным и вносит значительный вклад в резидуальный (остаточный) СС риск в нашей стране.

3. Эзетимиб: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и доказательная база

Эзетимиб – первый представитель класса ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, был открыт SB Rosenblum с соавт. в 1998 г. [27]. Этот препарат подавляет всасывание ХС и фитостеролов в кишечнике, что приводит к снижению уровней ХС ЛНП (с последующим компенсаторным увеличением активности ГМГ-КоА-редуктазы), ТГ и повышению уровня ХС ЛВП. Эзетимиб действует местно, в мицелярном аппарате тонкого кишечника, избирательно блокирует транспортный белок ХС – NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) и, как следствие, снижает абсорбцию пищевого и билиарного ХС примерно на 50% [28]. После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 часа, эзетимиба – через 4–12 ч. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч, что позволяет назначать его один раз в сутки (утром или вечером). Экскреция препарата и его метаболитов происходит преимущественно с желчью. По данным фармакокинетических исследований [29], не отмечено существенных различий концентраций эзетимиба в плазме крови у пожилых людей, у лиц мужского и женского пола или зависимости концентраций препарата от приема пищи. Эзетимиб не метаболизируется изоферментом цитохрома 3A4 P-450, в отличие от большинства статинов и многих других препаратов. Обычно эзетимиб назначают в суточной дозе 10 мг, однако в доклинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости суточных доз до 50 мг. Эзетимиб, в отличие от секвестрантов желчных кислот, не влияет на метаболизм желчных кислот и не снижает абсорбцию жирораство-

римых витаминов А и D. Доклинические исследования эзетимиба показали, что он практически не оказывает действия ни на активность АСТ (аспартатаминотрансфераза), СЕТР (белок, переносящий эфиры ХС), МТР (микросомальный переносящий белок), ни на рецепторы, участвующие в метаболизме ЛВП (ABCA1 (ATP-binding cassette A1), SRB1 (scavenger receptor class B type I)), и, следовательно, не повышает уровень ХС ЛВП. С учетом того, что монотерапия эзетимибом разнонаправленно действует на синтез и абсорбцию ХС, суммарный эффект в снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови небольшой и составляет 15–20%.

Важно отметить, что монотерапия как препаратами класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, так и ингибиторами абсорбции ХС, активирует физиологические компенсаторные механизмы, направленные на поддержание уровня ХС в плазме крови. На фоне снижения уровня ХС, опосредованного действием статинов, компенсаторно увеличивается абсорбция ХС в кишечнике. И напротив, подавление абсорбции ХС в кишечнике с помощью эзетимиба может вызывать компенсаторное увеличение синтеза ХС в гепатоцитах и периферических тканях.

Применение комбинации низких или средних доз статинов (например, симвастатина 20–40 мг/сут., аторвастатина 10–20 мг/сут., розувастатина 5–10 мг/сут.) и эзетимиба задействует два комплементарных друг другу механизма: снижение внутриклеточной концентрации ХС с усилением захвата ХС ЛНП гепатоцитами (за счет действия статинов) и снижение абсорбции ХС в кишечнике (действие эзетимиба). Эти механизмы действуют синергично («двойное ингибирование ХС») и могут обеспечить такой же суммарный эффект, как от монотерапии статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛНП на 45–65% от исходных значений (рис. 1).

Рисунок 1. Концепция двойного ингибирования холестерина

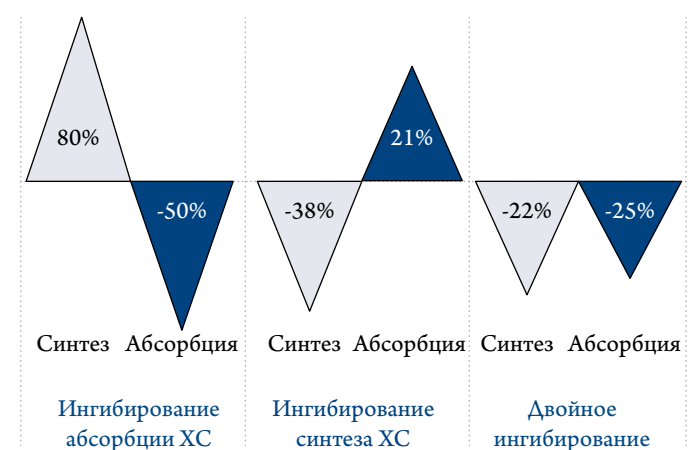


Таблица 1. Программа клинических исследований эзетимиба/симвастатина с инструментальными и «твердыми конечными точками»

Исследование	Больные (n). Время наблюдения	Что изучается. Первичная конечная точка (КТ)	Лечебный режим	Основные результаты
ENHANCE [36]	Семейная ГЛП. n=720, 24 мес.	Динамика ТКИМ	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 80 мг vs Симвастатин 80 мг	Δ %ЛНП –55,6%. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SEAS [37]	Аортальный стеноз. n=1873, 4 года	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs плацебо	Δ %ЛНП –61%. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SHARP [38]	ХПН. n=9270, 4–9 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 20 мг vs плацебо	Абс. разница между группами по ЛНП в 31 мес – 0,85 ммоль/л МАСЕ – 17%, p=0,0021
SANDS [39]	Больные с СД 2 типа. n=427, 36 мес.	Толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ)	Статины vs статины+ эзетимиб	Δ % ЛНП между группами –31%. Δ % ТКИМ (статины+ эзетимиб vs статины) – 0,05 мм (p=0,001)
IMPROVE-IT [40]	ОКС. n=18144, 6 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs Симвастатин 40 мг	Δ % ЛНП между группами –24%. Отношение риска по первичной КТ 0,936; p=0,016

Эффективность в отношении показателей липидного обмена, переносимость и безопасность эзетимиба при назначении как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами, включая фиксированную комбинацию симвастатин 10–80 мг + эзетимиб 10 мг, хорошо изучены в исследованиях III и IV фазы [30–35]. Снижение уровня ХС ЛНП в группе пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, варьировало в диапазоне от 44 до 57%; ТГ – от 20 до 28%; повышение уровня ХС ЛВП – от 8 до 11%. При назначении эзетимиба в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 10 мг было достигнуто снижение ХС ЛНП на 44%, как и при монотерапии симвастатином в дозе 80 мг [30]. При комбинированной терапии аторвастатином в дозе 10 мг и эзетимибом снижение уровня ХС ЛНП составило 53% (сопоставимо с эффектом от монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг – 54%) [31]. В исследовании EXPLORER добавление эзетимиба к терапии розувастатином в дозе 40 мг позволило добиться снижения уровня ХС ЛНП на 69,8% (по сравнению со снижением уровня ХС ЛНП на 57,1% в группе, получавшей розувастатин 40 мг) [32].

В ряде исследований эзетимиб добавлялся к текущей терапии статинами, например в работе Gagner С.

с соавт. [33]. В этом исследовании при назначении эзетимиба в дополнение к текущей терапии статинами через 6 недель отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25,1%, в то время как у больных на фоне приема плацебо и продолжения терапии статинами снижение составляло всего 3,7%. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14% и +2,5% (группа статин + эзетимиб) и +2,9% и +1% (статин + плацебо) соответственно. Таким образом, комбинированная терапия статинами и эзетимибом обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18–25% и существенно увеличивает число больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП.

Международная программа клинических исследований эзетимиба в комбинации со статинами включала ряд крупных исследований с инструментальными и «твердыми» конечными точками ENHANCE [36], SEAS [37], SHARP [38], SANDS [39], IMPROVE-IT [40]. Основные результаты этих исследований представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, дополнительное снижение ХС ЛНП в группах терапии, включающей эзетимиб, было значительным и составило 31–55%. В исследованиях SHARP [у пациентов с гиперлипидемией и хронической болезнью почек (ХБП)]

и IMPROVE-IT (пациентов с ОКС) существенное снижение ХС ЛНП реализовалось в дополнительное снижение СС риска у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами контрольных групп. Исследования, в рамках которых в качестве первичной конечной точки использовалась толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), закончились либо с отрицательными результатами (ENHANCE), либо с неочевидной пользой (SEAS, SANDS).

Безопасность лечения комбинацией эзетимиба и статинов хорошо изучена и представлена в оригинальных публикациях крупных исследований SHARP (n=4 650) у больных с ХПН и IMPROVE-IT (n=9 067) у больных с ОКС. В частности, в исследовании SHARP частота повышения креатинфосфокиназы (КФК) >5≤10 верхнего предела нормы у больных на фоне комбинированной терапии составила 1,1% (не отличалась от частоты в контрольной группе), повышение активности трансаминаз печени – 0,6%. В этом исследовании специально мониторировали частоту развития рака различных локализаций. К концу исследования не было зарегистрировано различия в частоте возникновения и смертности от онкологических заболеваний в группах активной терапии (9,4%) и в контрольной группе (9,5%) [38]. Аналогично, в более крупном исследовании IMPROVE-IT частота повышения активности трансаминаз у пациентов, получавших комбинацию симвастатина и эзетимиба составляла 2,3%, в контрольной группе (симвастатин) – 2,5%; миопатия была диагностирована лишь у 0,1% больных (симвастатин+эзетимиб) и у 0,2% в контрольной группе [40].

Положительные эффекты эзетимиба также доказаны в исследованиях менделевской рандомизации, которые показали, что у больных с потерей функции белка NPC1L1 (что аналогично подавлению функции белка NPC1L1 на фоне приема эзетимиба) регистрируется снижение уровня ХС ЛНП и снижение СС риска [41].

4. Клинические исследования эзетимиба в России

Эффективность назначения эзетимиба как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами хорошо изучена в российских исследованиях [42, 43]. Так, в наблюдательной программе «Исследование двух столиц» участвовали 350 пациентов из Москвы (n=232) и Санкт-Петербурга (n=118) [42]. Основной целью «Исследования двух столиц» являлось изучение эффективности и безопасности эзетимиба, добавленного к стандартной терапии статинами, у больных в обычной клинической практике. Средний возраст боль-

ных составил 57 лет, мужчин было 60%. Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 255 (83%) пациентов, число больных с абсолютным риском по алгоритму SCORE менее 5% за 10 лет – 59 (18%) из 327 пациентов. В «Исследовании двух столиц» было получено дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 30–33%. При назначении гиполипидемической терапии с целью первичной профилактики число больных, достигших целевых значений ХС ЛНП после добавления эзетимиба к текущей терапии статинами, увеличилось на 53%, а при вторичной профилактике – на 33,5%. Дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у лиц с СД II типа составило 31,8% [42]. Переносимость комбинированной терапии была хорошей (n=175), средние уровни АСТ, АЛТ и КФК в режимах монотерапии и комбинированной терапии достоверно не отличались. У одного пациента из 175 (0,6%) на фоне комбинированной терапии было отмечено бессимптомное повышение КФК до 600 ЕД/л без сопутствующего повышения активности ферментов печени.

В рандомизированном исследовании «ЭСКАДРА» изучалась гиполипидемическая эффективность эзетимиба (10 мг) в режиме монотерапии и в комбинации с начальными дозами (10 мг) симва-, аторва- и розува- статина в течение 6 мес. [43]. Через 3 мес. лечения уровень ХС ЛНП в группе пациентов, получавших монотерапию статинами, снизился до 2,66–2,98 ммоль/л. Снижение ХС ЛНП в группе терапии эзетимибом было достоверным и составило 16,4%. Через 3 мес. терапии в группе эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17%, в группе симвастатина – 42%, в группе аторвастатина – 31%, розувастатина – 58%. За 6 мес. у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение уровня ХС ЛНП составило 40–51% [43].

5. Позиции эзетимиба в международных и Российских клинических Рекомендациях

Ингибитор абсорбции ХС эзетимиб представлен во многих международных рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (ESC/EAS, 2016, АНА/АСС, 2018) в качестве эффективного препарата, применение которого в комбинации со статинами позволяет добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛНП на 13–20% у различных групп пациентов, а также снижения СС риска у пациентов после ОКС и больных с ХБП [6, 7, 14, 44, 45].

В соответствии с Европейскими рекомендациями эзетимиб следует добавить к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП (класс IIa, уровень B) [6].



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^б наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологии (АНА/АСС) 2018 г. регламентируют назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с ССЗ, не достигающими целевого уровня ХС ЛНП (класс IIb, уровень В). Более того, согласно клиническим рекомендациям АНА/АСС 2018 г. комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снижать СС риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, оправдано добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна, высокодозовая терапия статинами (при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л). То же справедливо для любого пациента, у которого уровень ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л сохраняется на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов. Кроме того, рекомендациями АНА/АСС 2018 г. предусматривается, что назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимым дозам статинов должно предшествовать назначению ингибиторов PCSK9 пациентам с СС заболеваниями и очень высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, так как по данным проведенных симуляционных исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами должно привести к достижению целевых уровней ХС ЛНП у большинства таких пациентов [7].

Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами (класс IIb, уровень В) [46, 47] как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, СД 1 и 2 типов [46, 48].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом снижает СС риск у больных, перенесших ОКС, а также у больных с ХБП [48]. У пациентов с ХБП в возрасте >50 лет СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категории СКФ С3а-С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статин + эзетимиб (класс доказательности IA) [46].

6. Исследование биоэквивалентности «ОТРИО»

В связи с окончанием патента на оригинальный препарат эзетимиба летом 2019 г. представляется актуаль-

ным вывод на российский фармацевтический рынок и внедрение в клиническую практику хорошо изученных в исследованиях биоэквивалентности генериков этого препарата. В 2018 г. было проведено исследование биоэквивалентности двух препаратов эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) у 64 здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством РФ. Добровольцы были включены в открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Препараты (исследуемый и препарат сравнения) назначались однократно натощак с периодом между приемом не менее 14 дней и последующим забором крови в течение 72 ч. Количественное определение концентрации эзетимиба в плазме осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов. В соответствии с результатами этого исследования, границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений Lp-преобразованных AUCt и C_{max} находились в пределах 80–125%. Согласно действующим международным и российским руководствам, препарат Отрио (таблетки 10 мг, производство АО «АКРИХИН», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) [47].

7. Заключение

- 1) Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ ($>50\%$). Одним из главных модифицируемых факторов СС риска является гиперхолестеринемия (по данным наблюдательных исследований – до 70% в РФ).
- 2) Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются основным классом лекарственных средств, который применяется для профилактики и лечения пациентов высокого СС риска и больных с наследственными дислипидемиями. Статины хорошо изучены, эффективны и безопасны, а также интегрированы в алгоритмы лечения в международных рекомендациях (степень доказательности I A). Вместе с тем существует ряд трудностей в лечении пациентов статинами, из-за чего в реальной клинической практике достижение целевого уровня ХС ЛНП не превышает 50%. Значительная часть больных (до 12%) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии.

- 3) Эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС – хорошо изучен в рамках ряда международных клинических исследований как в режиме монотерапии, так и в комбинации с симвастатином (преимущественно) и другими статинами, в том числе в исследованиях с «твердыми» конечными точками. Отмечено, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет увеличить эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня ХС ЛНП на 18–25%. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов и имеет преимущества у больных, имеющих риск развития миопатии и статин-индуцированного СД 2 типа. Эзетимиб также продемонстрировал эффективность и безопасность в российских исследованиях.
- 4) В соответствии с международными рекомендациями терапия эзетимибом в комбинации с любыми статинами показана больным с высоким и очень высоким СС риском, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП на фоне монотерапии максимально переносимыми дозами статинов, а также при непереносимости высоких доз статинов (степень доказательности IIa B).
- 5) По мнению экспертов, добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут. к терапии статинами может быть рекомендовано большинству больных высокого и очень высокого СС риска, если в течение 4–12 недель после начала терапии оптимальными стартовыми дозировками статинов не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Эффективность комбинированной терапии эзетимибом и статинами в отношении снижения СС риска также актуальна в субпопуляциях пациентов с СД и ХБП. Немедленное назначение комбинированной терапии статином в сочетании с эзетимибом может быть рассмотрено при ХС ЛНП >4,9 ммоль/л, например, при семейной гиперхолестеринемии.
- 6) В 2019 г., в связи с окончанием патентной защиты на оригинальный эзетимиб, внедрение в российскую клиническую практику хорошо изученных и доступных по стоимости воспроизведенных препаратов (генериков) эзетимиба становится актуальным. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия), продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого СС риска, в том числе у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, ХПН, СД 2 типа и у лиц с ХС ЛНП >5 ммоль/л, и тем самым уменьшить бремя СС заболеваний и смертности в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118 (8):98–103. [Russian: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98-103]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
- Shal'nova S. A., Deev A.D., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Imaeva A. E., Muromtseva G. A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (4):4–10. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):4-10]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
- Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Duplyakov D. V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13 (6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11]
- Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A. Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60]
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144