

# Комбинированная терапия или полипрагмазия в лечении атеросклероза ?

Профессор Смоленская О.Г.

2015

# Факторы риска как причина смерти

10 основных факторов риска являются причиной более 1/3 смертей в мире

- **Высокий уровень холестерина - 4.4 миллиона смертей (7.9% )**
- **Курение - около 4.9 миллиона смертей**
- **Повышение АД - 7.1 миллион смертей**

\*DALY; disability-adjusted life years

# Больная Д, 36 лет

Наблюдается с октября 2014 года

## Жалобы:

- **Головная боль, «несвежая»  
голова утром.**
- **Общую слабость и снижение  
толерантности к физической  
нагрузке**

# Anamnesis morbi

- Повышение АД около 6 лет до 160/95 мм рт ст, головные боли редко, регулярного лечения нет.
- Ухудшение общего состояния около месяца, связывает с перенесенной вирусной инфекцией.
- 2012 год - ОХС 14,3 ммоль/л, ХС ЛНП 10,6 ммоль/л.
- Принимает крестор 10 мг с 2012 года.

## Факторы риска

- Повышение артериального давления
- Курение
- Наследственность отягощена ( мать умерла в возрасте 54 лет от третьего инсульта)

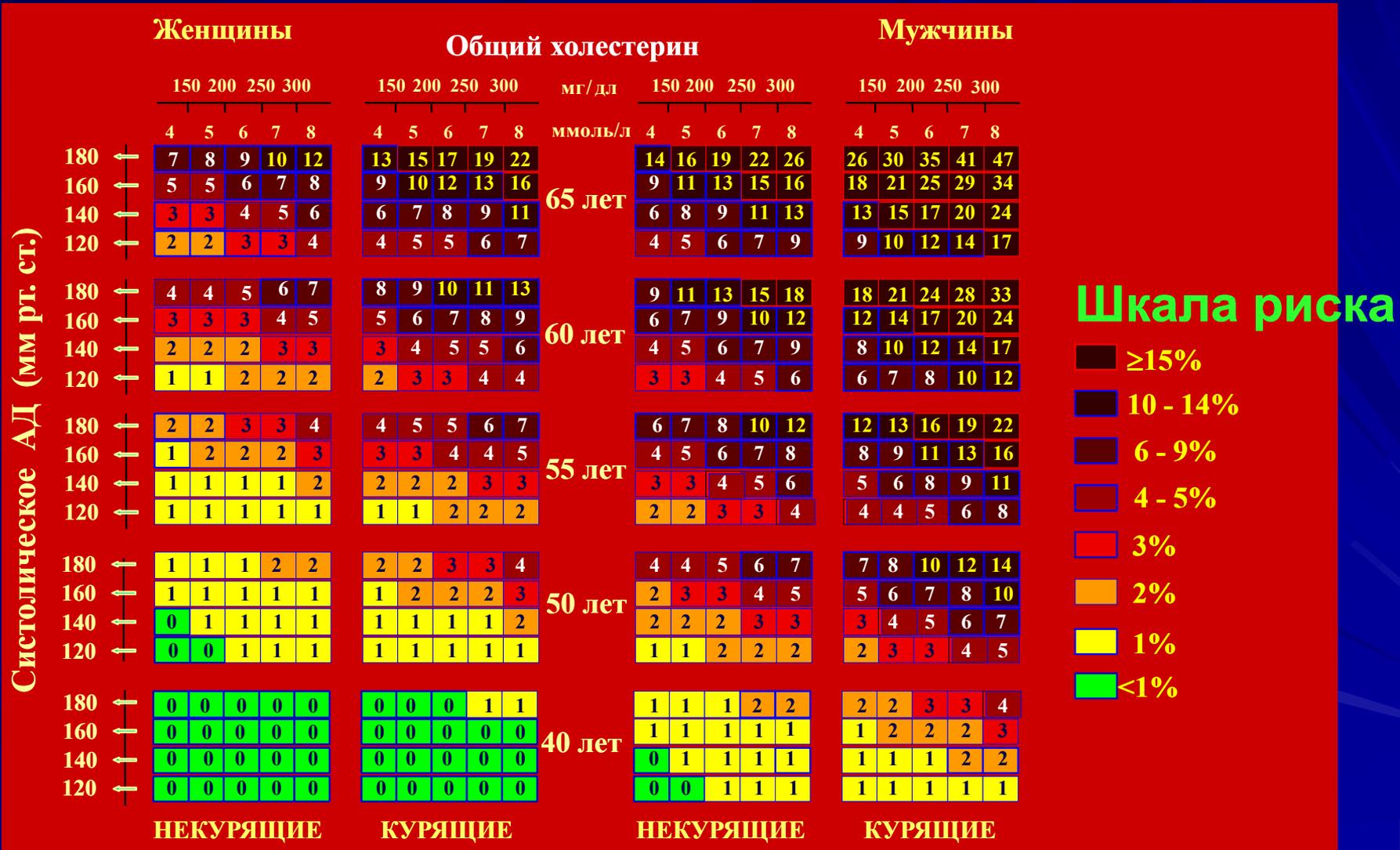
# Дополнительные методы обследования

- ОХС - 10,8 ммоль\л,  
ХС ЛПНП - 8,2 ммоль\л,  
ХС ЛПВП – 0,8 ммоль\л,  
ТГ- 2,8 ммоль\л

# УЗИ сосудов брахеоцефальной зоны

- Комплекс интима-медия 1,4 мм
- Атеросклеротические бляшки с сужением просвета сосуда на 25 – 30% в устье правой внутренней сонной артерии.

# Таблица риска смерти от ССЗ за 10 лет



# Оценка относительного риска у молодых (<40 лет)

Не курящие					Курящие					
3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	180
2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	160
1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	140
1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	120
4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

Систолическое АД

Общий холестерин (ммоль/л)

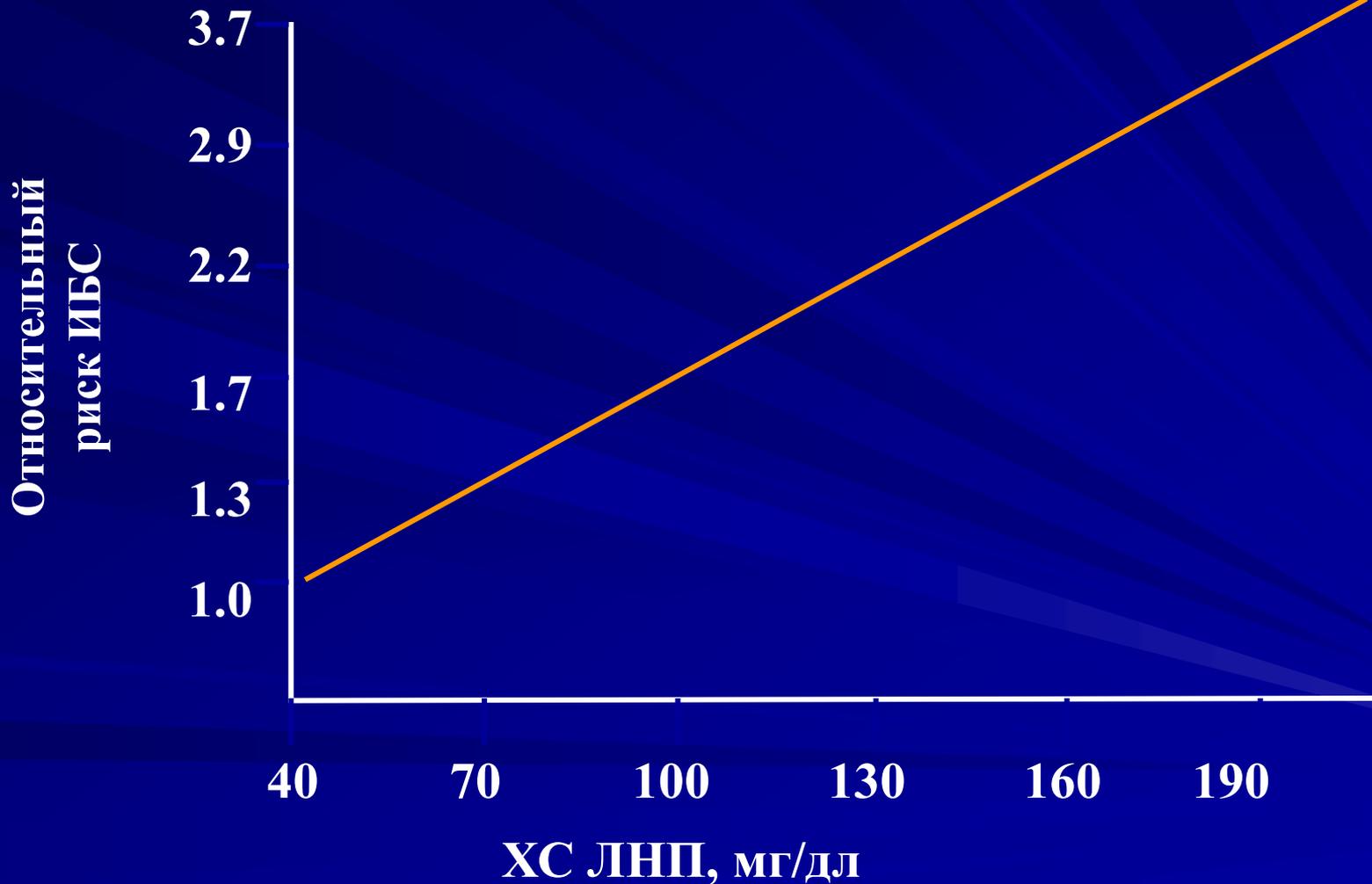
# Оценка относительного риска у молодых (<40 лет)



Систолическое АД

Общий холестерин (ммоль/л)

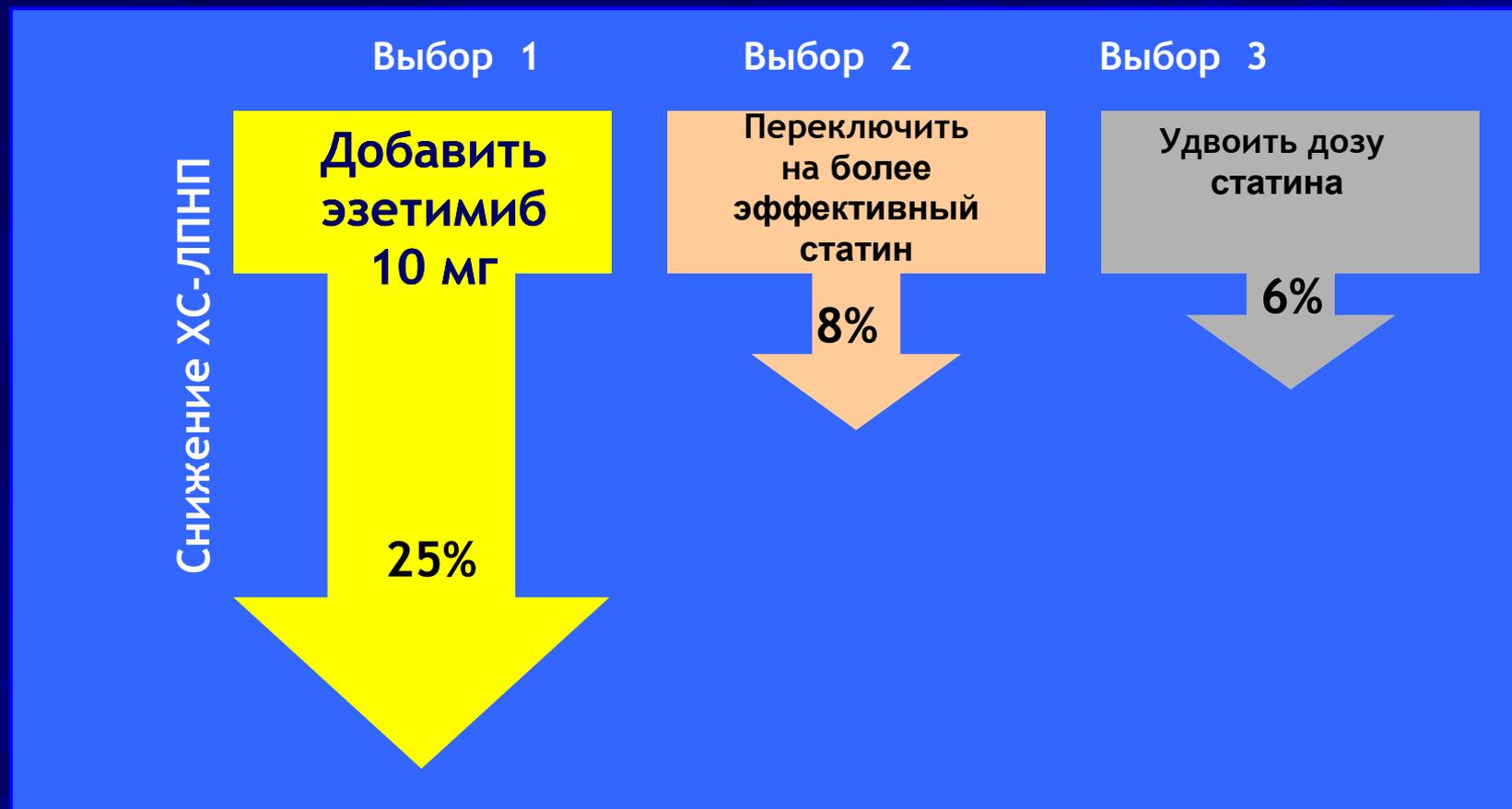
# Линейная зависимость между уровнем ХС ЛНП и риском ИБС



**Таблица 16.** Процент, на который необходимо снизить уровень ХС ЛНП для достижения целевого уровня, в зависимости от исходного.

Исходный уровень ХС ЛНП (ммоль/л)	% снижения для достижения целевого уровня ХС ЛНП		
	<1,8 ммоль/л	<2,5 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
>6,2	>70	>60	>55
5,2-6,2	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	35-45	10-25	<10
2,3-2,9	22-35	<10	—
1,8-2,3	<22	—	—

# Пути коррекции липидного спектра



# Двойное ингибирование ХС ЛПНП

Ингибирование  
абсорбции ХС  
Эзитимиб - моно

Ингибирование  
синтеза ХС  
Статин - моно

Двойное  
ингибирование  
Статин + эзитимиб

синтез

80%

абсорбция

21%

-50%

-38%

-22%

-25%

абсорбция

синтез

синтез

абсорбция

ХС ЛПНП ↓ 15 – 20%

↓ 25-45%

↓ 45 – 65%

# Обоснование для комбинированной терапии Эзетимиб + Статин



\*Стартовая доза статина = например, симвастатин 20 мг или аторвастатин 10 мг Adapted from Stein E Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E11-E16.

# Влияние нового Руководства АСС/АНА на клиническую практику

- Переключение внимания с лабораторных эффектов на снижение сердечно-сосудистого риска
- Актуализация применения высоких доз статинов
- Повышенное внимание к безопасности липидснижающей терапии
- Увеличение числа пациентов с показаниями к терапии статинами, преимущественно за счет лиц пожилого возраста, не имеющих ССЗ (в США – с 43 млн. чел. до 56 млн. чел.)<sup>1</sup>

# IMPROVE-IT:

**Многоцентровое двойное слепое  
рандомизированное исследование  
клинической эффективности и  
безопасности применения  
препарата Инеджи  
(эзетимиб/симвастатин в таблетках)  
по сравнению с монотерапией  
симвастатином у пациентов с  
острым коронарным синдромом  
(ОКС)**

## Снижение уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП)

- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний направлена в основном на снижение уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП)
- Преимущественно по результатам исследований, где изучалась эффективность статинов, было показано снижение заболеваемости и смертности
- **На данный момент не было получено доказательств того, что добавление к терапии статином любого другого не-статинового липидмодифицирующего препарата приводит к дополнительному клиническому эффекту (фибраты, никотиновая кислота, ингибиторы СЕТР)**
- Последние рекомендации АНА подчеркивают необходимость использования статинов в клинической практике
- **Несмотря на использование в клинической практике современных терапевтических схем, сохраняется высокий резидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений**

**Дизайн исследования**  
Пациенты после ОКС в 19 дней (стабильное состояние):  
ХС-ЛПНП 50–125\* мг/дл (или 50–100\*\* мг/дл, если ранее проводилась  
гиполипидемическая терапия)

**N = 18 144**

Стандартное медикаментозное и  
интервенционное лечение

**Симвастатин  
40 мг**

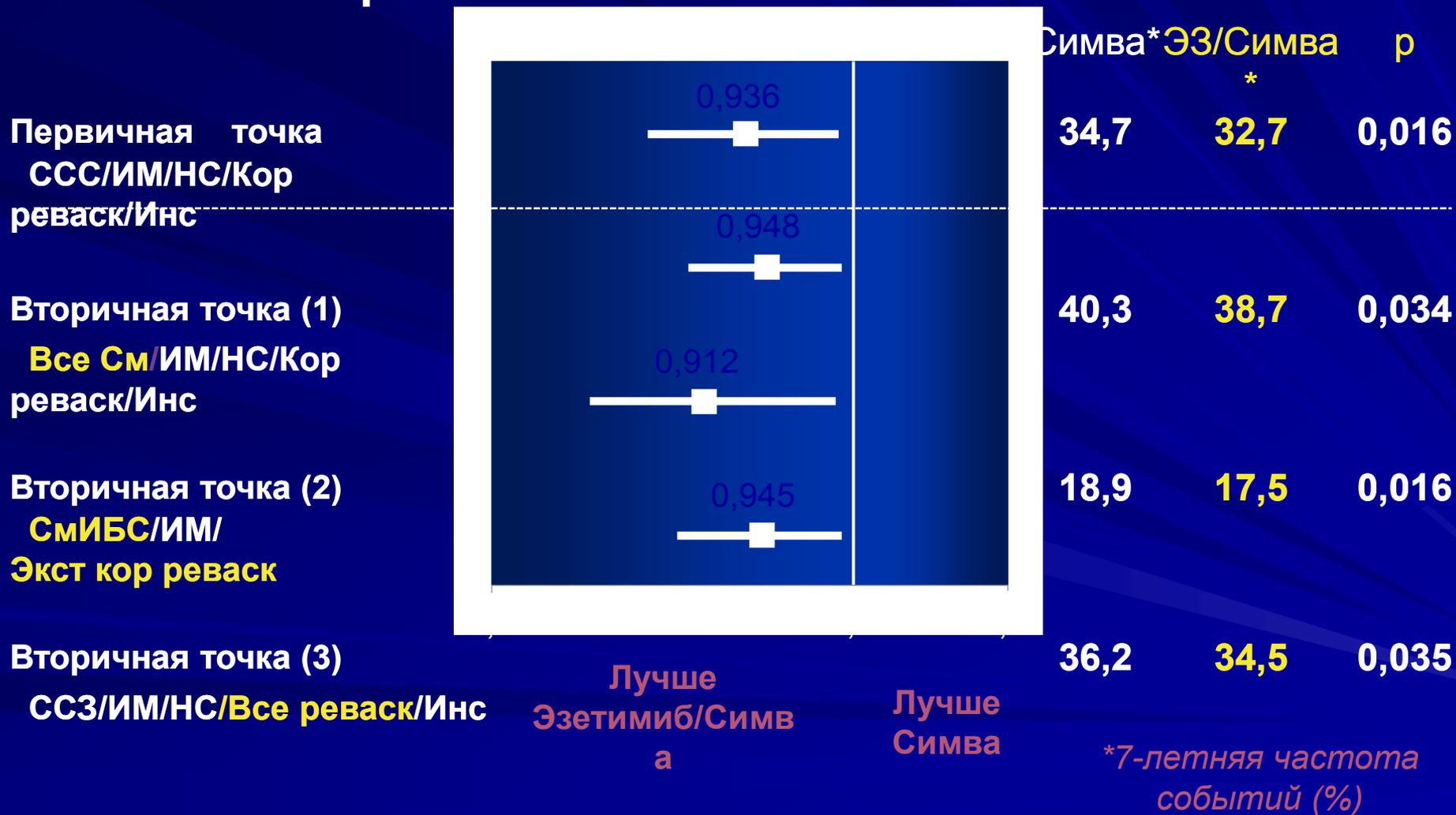
*Титрование дозы  
Симва до 80 мг если  
ХС-ЛПНП > 79 мг/дл  
(обновление после  
изменения инструкции  
FDA 2011)*

**Эзетимиб / Симвастатин  
10 / 40 мг**

**Продолжительность: минимум 2 ½-года наблюдения(не менее 5250  
событий)**

**Первичная конечная точка: СС смерть, ИМ, госпитализация по поводу НС,  
коронарная реваскуляризация (≥ 30 дней после рандомизации) или инсульт**

# Первичная и три ранее заданные вторичные конечные точки



## Выводы

- **IMPROVE-IT:** первое исследование в котором было показано, что добавление гиполипидемического препарата не-статиновой природы (эзетимиба) к терапии статинами приводит к

### дополнительным клиническим преимуществам:

- ☑ **Да:** Снижение ХС-ЛПНП, обусловленное эффектом эзетимиба, приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий
- ☑ **Да:** «Чем ниже, тем лучше»  
(достигнут средний уровень ХП-ЛПНП 53 vs. 70 мг/дл за 1 год)
- ☑ **Да:** Подтвержден профиль безопасности эзетимиба

**Получено еще одно подтверждение гипотезы о роли ХС-ЛПНП (снижение уровня ХС-ЛПНП снижает риск сердечно-сосудистых событий)**

Результаты исследования могут приниматься во внимание

при обновлении клинических руководств по дислипидемии и ИБС

# Два режима терапии статинами

- Интенсивная терапия статинами: снижение ХС ЛНП  $\geq 50\%$
- Умеренно интенсивная терапия статинами: снижение ХС ЛНП на 30-49%

# Лечение больной Д.

- Изменение образа жизни, борьба с ФР
- Симвастатин 40 мг + эзитимиб 10 мг
- Кандесартан 8 мг в сут

# Динамика ХС ЛНП

	<b>ХС ЛНП</b>	% снижения достигнутый	%снижения должный
2012 год	10,6 ммоль/л		
2014 год	8,2 ммоль/л	19%	76,4%
2015 год	4,5 ммоль/л	47,7%	70%

# Оценка относительного риска у молодых (<40 лет)

Не курящие					Курящие					
3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	180
2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	160
1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	140
1	1	1	2	2	2	2	<b>3</b>	3	4	120
4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

Систолическое АД

Общий холестерин (ммоль/л)

# Сердечно-сосудистые осложнения – основная причина смерти пациентов с сахарным диабетом



Жёсткость сосудистой стенки



Капиллярная рарефикация  
Снижение тканевой перфузии

СС – сердечно-сосудистый  
ПОМ – поражение органов-мишеней

Creager M et al. *Circulation*. 2003;108:1527-1532

Sesso HD, Rosner MJ, Hennekens CH et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* 2000; 36: 801–7.



# **Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials**

L. A. Leiter<sup>1</sup>, D. J. Betteridge<sup>2</sup>, M. Farnier<sup>3</sup>, J. R. Guyton<sup>4</sup>, J. Lin<sup>5</sup>, A. Shah<sup>5</sup>, A. O. Johnson-Levonas<sup>5</sup> & P. Brudi<sup>5</sup>

## **Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes**

**John R Guyton<sup>1</sup>, D John Betteridge<sup>2</sup>, Michel Farnier<sup>3</sup>, Lawrence A Leiter<sup>4</sup>, Jianxin Lin<sup>5</sup>, Arvind Shah<sup>5</sup>, Amy O Johnson-Levonas<sup>5</sup> and Philippe Brudi<sup>6</sup>**

Diabetes & Vascular Disease Research  
8(2) 160–172

© The Author(s) 2011

Reprints and permission: [sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: 10.1177/1479164111406457

[dvr.sagepub.com](http://dvr.sagepub.com)

 SAGE

 SAGE

# Эзетимиб и Симвастатин у пациентов с СД (исследование ESD)

- 108 пациентов с СД 2 типа с ХС ЛПНП > 3,47ммоль/л, несмотря на лечение симва 40 мг/сутки
- Рандомизация на эзетимиб 10 мг или плацебо в течение 2 месяцев

## ХС-ЛПНП

→ в группе эзетимиба

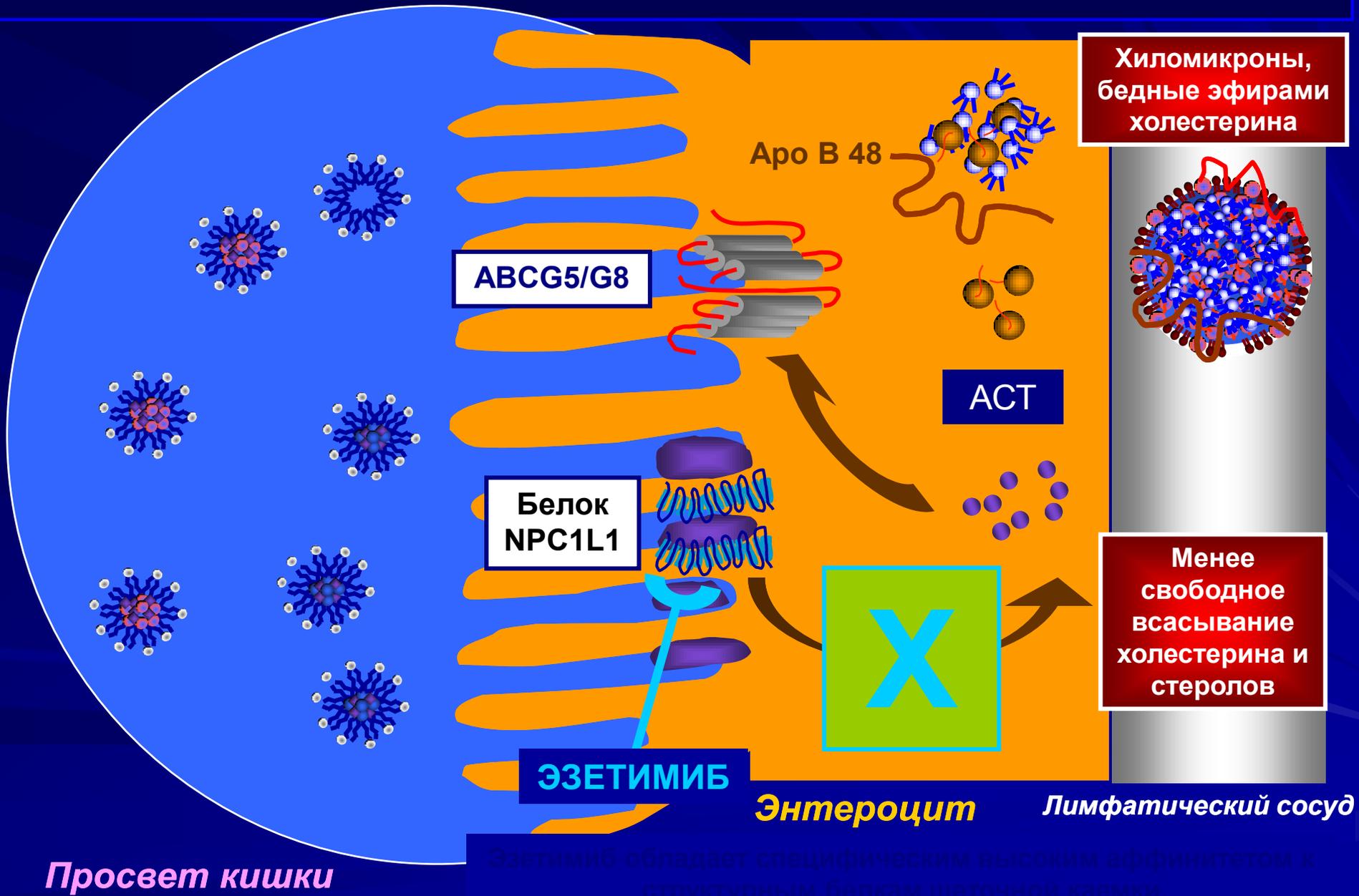
- 30.9%

$p < 0.0001$

в группе плацебо

- статистически нд

# Эзетимиб: Механизм действия



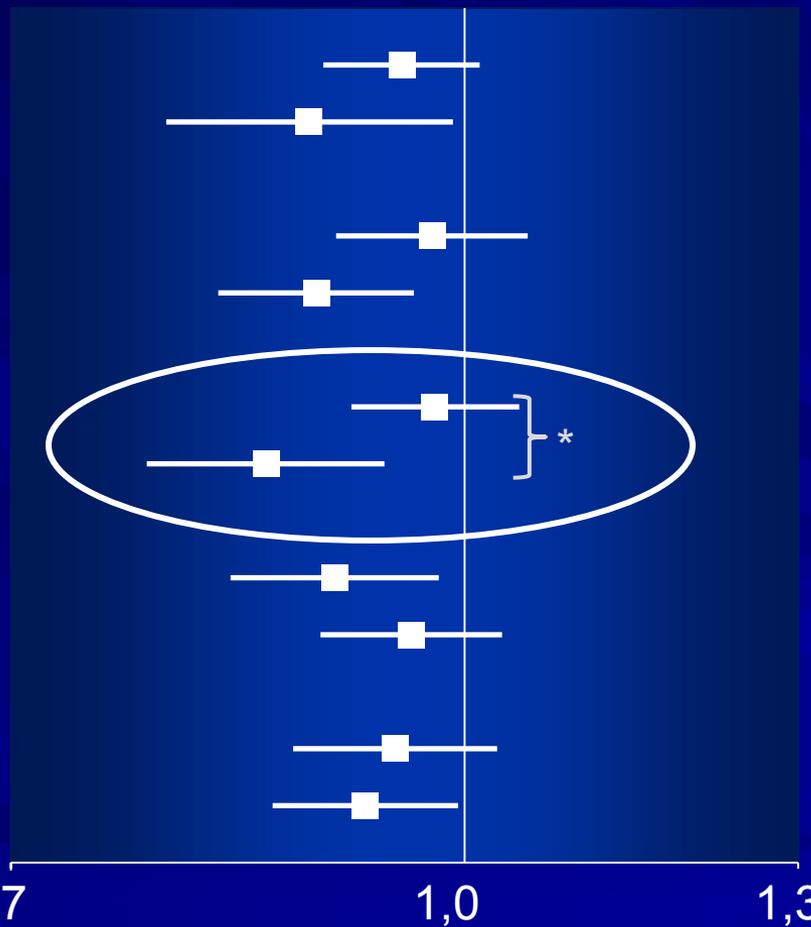
# Эффективность добавления **эзетимиба** к терапии статином у пациентов с СД и метаболическим синдромом

Подгруппы	Кол-во пациентов	Статин+плацебо		% достижения цели	Кол-во пациентов	Статин+эзетимиб		% достижения цели
		Среднее значение ХС-ЛПНП (ммоль/л)				Среднее значение ХС-ЛПНП (ммоль/л)		
		Исходно	В конце			Исходно	В конце	
СД	80	123.6	119.6	17.5%	73	121.6	85.1	83.6%
без СД	149	138.5	129.6	20.1%	128	129.0	99.1	67.2%
МС	81	147.5	135.0	27.2%	78	145.4	108.1	71.8%
без МС	160	155.7	149.3	15.6%	154	155.6	116.4	65.6%

Пациенты с МС (метаболическим синдромом) классифицировались, как имеющие 3 или более критерия:  
 ТГ >150мг/дл (1,69 ммоль/л)  
 ХС-ЛПВП мужчины < 40мг/дл (1,04 ммоль/л) женщины < 50мг/дл (1,29 ммоль/л)  
 Глюкоза сыворотки >110мг/дл (6,1 ммоль/л)  
 Диагноз АГ или принимающие АГ терапию или АД >130/85 мм.рт.ст.  
 Пациенты с СД были исключены из группы пациентов с МС

# IMPROVE-IT

## Анализ по подгруппам



Симва†      ЭЗ/Симва †

34,9      33,3

34,0      31,0

30,8      29,9

39,9      36,4

30,8      30,2

45,5      40,0

43,4      40,7

30,0      28,6

† 7-летняя частота

31,2 <sup>событий</sup>      29,6

0,7

1,0

1,3

Лучше  
Эзетимиб/Симва

Лучше  
Симва

\*p-взаимодействие = 0,023,

Мужчины  
Женщины

Возраст < 65 лет  
Возраст ≥ 65 лет

Без диабета  
Диабет

ГЛТ ранее  
Без ГЛТ

ХС-ЛПНП > 95  
мг/дл



Комбинированная терапия – это не  
полипрагмазия в лечении  
атеросклероза, а новая ступень к  
достижению цели