

КАПИТЕЛ 8 / CHAPTER 8⁸

EZETIMIBE: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF LIPID-MODIFYING THERAPY IN DIABETES MELLITUS

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-16-03-020

Вступ

Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною дисліпопротеїнемією (ДЛП) мають високу схильність до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 2]. Ряд керівництв та рекомендацій щодо атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) підтвердили включення хворих на ЦД до категорії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, а також переваги холестеринзнижувальної терапії, а саме досягнення цільового значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з метою профілактики АССЗ у цих пацієнтів [3, 4]. Проте, пацієнти з дуже високим ризиком розвитку ССЗ частіше не досягають своєї терапевтичної мети, особливо це торкається хворих на ЦД. Результати JUPITER trial свідчать, що небезпека вперше виявленого ЦД 2-го типу зростає при використанні статинів тільки в осіб, що мали значні чинники ризику ЦД 2-го типу, зокрема порушення глікемії натщесерце (ПГН) [5, 6]. Крім того, залишаються певні ризики, які не повністю враховані зниженням рівня ХС ЛПНЩ. Потенційними винуватцями є інсулінова резистентність (ІР), метаболічний синдром (МС) та зміни ліпідного профілю (зокрема, невідповідний рівень малих щільних часточок ХС ЛПНЩ (мщ ХС ЛПНЩ) (найбільш атерогенної субфракції) та ремнантних ліпопротеїнів, що є значущим фактором ризику хронічного коронарного синдрому (ХКС). У пацієнтів із ЦД 2-го типу, МС і/або ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові триацилгліцеринів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним вмістом аполіпопротеїну (апо) В, “атерогенного” ХС і низьким вмістом ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та апоА-I [7, 8]. Таким чином, затвердження стратегії ліпідного контролю, здатної контролювати ризику серцево-судинних (СС) подій з мінімізацією небезпеки виникнення ЦД 2-го типу серед пацієнтів з ПГН при лікуванні статинами є важливим питанням у сфері громадського здоров'я.

⁸Authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Hotsko Marta Eustachyivna, Serhiyenko Ludmila Michalivna, Serhiyenko Alexandr Alexeevich



8.1. Езетиміб - представник нового класу ліпідознижувальних препаратів

Інгібітори 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази (ГМГ-КоА редуктази), завдяки широкому спектру позитивних ефектів, широко використовуються у попередженні виникнення ССЗ. Однак, використання високоінтенсивної терапії статинами для досягнення цілього значення ХС ЛПНЩ, крім небезпеки виникнення ЦД 2-го типу, призводить до більш частих побічних ефектів і більш виразного СС ризику [9]. Ці обставини викликають потребу в дослідженнях щодо можливостей та опрацювання альтернативних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, крім збільшення доз статинів [10, 11, 12].

В останні десятиліття з'явилася нова стратегія зниження рівня холестерину шляхом пригнічення абсорбції ХС за допомогою езетимібу, який блокує транспортний білок ХС - Nieman-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Оскільки статини підвищують всмоктування фракційного ХС, комбінована терапія з інгібіторами абсорбції холестерину вважається перспективною та здійсненою стратегією, особливо для хворих на ЦД із високим рівнем NPC1L1 [12, 13]. На сьогоднішній день результати низки досліджень чітко продемонстрували, що порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА редуктази комбінована терапія в поєднанні з езетимібом має більші клінічні переваги для покращення параметрів ліпідів та кардіопротекції у пацієнтів із ЦД 2-го типу з широким діапазоном чинників СС ризику [14-20].

Езетиміб - це представник нового класу ліпідознижувальних препаратів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів. Лікарський препарат є перорально активним та володіє механізмом дії, відмінним від інших класів гіполіпідемічних засобів (зокрема, статинів, секвестрантів жовчних кислот, фібратів та рослинних станолів). Езетиміб гальмує всмоктування [14С]-холестерину без впливу на абсорбцію ТГ, жирних кислот (ЖК), жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D [8]. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинок слизової оболонки тонкого кишківника (шляхом взаємодії з білком NPC1L1), езетиміб знижує кількість ХС, що надходить у печінку. У відповідь на зменшення надходження холестерину печінка активує на поверхні рецептори ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори), що супроводжується збільшенням кліренсу ХС ЛПНЩ з крові [21]. Ліпідознижувальний препарат приймає участь в регуляції рівня ХС ЛПНЩ-рецепторів; зменшує рівень ХС ЛПНЩ на 18-20%, ТГ (близько



10%), незначно впливає на концентрацію ХС ЛПВЩ в крові (1-3%) [22, 23].

Лікарський препарат, після перорального прийому, швидко всмоктується та інтенсивно метаболізується у тонкому кишківнику та печінці шляхом кон'югації у фармакологічно активний фенольний глюкуронід (ezetиміб-глюкуронід). Максимальна концентрація в плазмі крові еzetиміб-глюкуроніду спостерігається через 1-2 год, еzetимібу - через 4-12 год. Період напіввиведення для еzetимібу та еzetиміб-глюкуроніду становить ≈ 22 год, що дозволяє призначати його один раз на добу. Екскреція препарату та його метаболітів відбувається переважно з жовчю. За даними фармакокінетичних досліджень, не відзначено суттєвих відмінностей концентрацій еzetимібу в плазмі крові у людей літнього віку, в осіб чоловічої та жіночої статі або залежності концентрації препарату від прийому їжі [21, 24].

Еzetиміб [25, 26, 8]: \downarrow ХС ЛПНЩ на 10-18% за рахунок пригнічення абсорбції ХС з кишківника та зменшення транспортування до печінки, що призводить до підвищення експресії печінкових ЛПНЩ-рецепторів (головним чином); \downarrow апоВ на 11-16%; \downarrow ХС ЛПНЩ на 25%, загальний рівень ХС ЛПНЩ на 34-61% (у поєднанні зі статинами); \downarrow ХС ЛПНЩ на 20-22% і апоВ на 25-26% без зниження рівня ХС ЛПВЩ (у поєднанні з фенофібратом).

Важливо відзначити, що монотерапія як препаратами класу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, так і інгібіторами абсорбції ХС, активує фізіологічні компенсаторні механізми, спрямовані на підтримання рівня холестерину в плазмі крові. На тлі зниження рівня холестерину, опосередкованого дією статинів, компенсаторно збільшується абсорбція ХС в кишківнику. І навпаки, гальмування абсорбції ХС в кишківнику за допомогою еzetимібу може викликати компенсаторне збільшення синтезу холестерину в гепатоцитах і периферичних тканинах [21]. Отже, еzetиміб пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи транспортування інтестинального холестерину в печінку; статини знижують синтез ХС в печінці, а разом ці механізми забезпечують додаткове зниження рівня холестерину [27-29].

В дослідженнях, які вивчали ефективність еzetимібу, в основному порівнювали ефективність еzetимібу з плацебо; еzetиміб зі статином; або додавали еzetиміб до схеми лікування препаратами інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. В перших двох варіантах отримані клінічні дані навряд чи можна вважати інформативними, оскільки вплив еzetимібу на зниження рівня ХС є



відносно слабким порівняно з ефектами статинів, а кардіопротекторні властивості статинів продемонстровано при різних захворюваннях [30-32]. У зв'язку з цим, монотерапія езетимібом зазвичай не використовується. Додавання езетимібу до статину може бути хорошим варіантом для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ. Зокрема, повідомляється про додаткові кардіопротекторні ефекти комбінованої терапії статином в поєднанні з езетимібом порівняно з монотерапією інгібіторами ГМК-КоА-редуктази [33, 29, 19].

8.2. Міжнародні програми клінічних досліджень езетимібу

Міжнародні програми клінічних досліджень езетимібу в поєднанні з статинами включали ряд великих випробувань з інструментальними та твердими клінічними кінцевими точками, до основних з яких слід віднести SEAS (2008), SHARP (2011) і IMPROVE-IT (2015) [34-36, 12].

У дослідженні IMPROVE-IT 18144 хворих, госпіталізованих з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС), які мали відносно невисокий рівень ХС ЛПНЩ (1,3-3,2 ммоль/л або 50–125 мг/дл), отримували монотерапію симвастатином або його поєднання з езетимібом протягом 7-ми років. Через один рік спостереження середній рівень ХС ЛПНЩ в групі комбінованої терапії становив 1,4 ммоль/л, що було на 0,4 ммоль/л менше, ніж у пацієнтів, які отримували симвастатин. У хворих, які знаходились на комбінованій терапії інгібітором ГМГ-КоА редуктази й езетимібом спостерігалось значне зменшення показників смертності від ССЗ, ГКС, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії (НС), коронарної ревазуляризації та інсульту на 6,4%, а також зниження частоти абсолютного ризику (R) розвитку серцево-судинного ускладнення або смерті внаслідок ССЗ на 2,0% [29].

8.3. Езетиміб, цукровий діабет і дисліпопротеїнемії

В ряді досліджень показано, що езетиміб володіє сприятливим і/або нейтральним впливом на метаболізм глюкози у пацієнтів із ЦД 2-го типу [37, 38]. Повідомляється про позитивні ефекти езетимібу на стан ІР та рівень глікемії [39, 40, 28]. Зокрема, езетиміб у мишей КК/Н1J з діабетом 2-го типу, які знаходились



на дієті з високим вмістом жиру, сприяв позитивній динаміці вмісту глюкози і параметрів інсулінової резистентності. Спостерігалось збільшення концентрації глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) в сироватці крові і активних форм GLP-1 в кишківнику; відсутність змін екскреції генів мРНК, залучених у синтез GLP-1. Продемонстровано, що езетиміб значно стимулював секрецію активного GLP-1, що супроводжувалось активацією мітоген-активованого білка/кінази, яка регулюється позаклітинним сигналом (MEK)/позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK). Езетиміб-стимульована секреція GLP-1 скасовувалась в результаті пригнічення шляху MEK/ERK за допомогою PD98059 (високоселективного інгібітора активації MEK1 *in vitro*). Отже, ймовірно, що езетиміб задіяний в контролі глікемії шляхом стимуляції секреції GLP-1 ендокринними клітинами L-типу епітелію кишківника через сигнальний шлях MEK/ERK [41].

Повідомляється про позитивну динаміку індексу IP - HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) після призначення езетимібу 10 мг/добу хворим з ГХС у 30% з яких був діагностований ЦД 2-го типу або порушення глікемії натщесерце. Отримані результати становлять особливу зацікавленість у контексті доказів асоціації статинотерапії з невеликим збільшенням ризику нових випадків ЦД 2-го типу [29]. Отже, додавання езетимібу до статину було б найбільш доцільним для нейтралізації діабетогенного ефекту інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та підвищення чутливості тканин до інсуліну.

A. Nakamura et al. (2019) повідомляють, що езетиміб знижує рівні постпрандіального інсуліну та ТГ у пацієнтів з МС та припускають, що фармакологічний препарат володіє потенційними позитивними ефектами на стан інсулінової резистентності [28]. Результати мета-аналізу 16-ти рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проведеного Н. Wu et al. (2018) продемонстрували, що комбіноване використання езетимібу із низькоінтенсивною у порівнянні з високоінтенсивною терапією статинами не супроводжувалось суттєвою різницею у змінах рівня препрандіальної глюкози та глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c). Автори акцентують увагу на тому, що, порівняно з високоінтенсивною терапією статинами, використання схеми лікування езетиміб з низькоінтенсивною терапією протягом більше 3-х міс може сприятливо впливати на стан контролю глікемії, зокрема, рівень препрандіальної глюкози [40]. Однак, у 2021 році опубліковані результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study по дослідженню ефективності комбінації статинів і



езетимібу в порівнянні з монотерапією препаратами інгібіторів ГМГ-КоА редуктази і небезпеки розвитку ССЗ, а також ЦД 2-го типу в дорослих із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) [42]. Повідомляється, що не дивлячись на те, що тривалість терапії як статинами, так і комбінацією статину з езетимібом становила не менше 6 міс, додавання езетимібу до препарату із групи статинів, у порівнянні з монотерапією статинами, не підвищує ризик ЦД 2-го типу [42]. Аналогічно, у ретроспективному дослідженні, яке включало 877 пацієнтів з ДЛП, високоінтенсивна терапія статинами асоційювалась з вищим ризиком вперше діагностованого ЦД 2-го типу, особливо у осіб з переддіабетом, проте додавання езетимібу до інгібітора ГМГ-КоА редуктази продемонструвало нейтральний ефект щодо стану метаболізму глюкози [43].

Н. Wu et al. (2018) провели в PubMed, EMBASE та Кокранівській бібліотеці мета-аналіз публікацій, які торкалися РКД щодо порівняння ефективності впливу езетимібу з плацебо, додавання езетимібу до статинів, або низькоінтенсивної терапії інгібітором ГМГ-КоА редуктази в поєднанні з езетимібом, або комбінованого використання езетимібу із високоінтенсивною терапією статинами на вміст препрандіальної глікемії та HbA1c. В огляд включено результати 16-ти рандомізованих контрольованих досліджень. Показано, що призначення езетимібу не сприяло розвитку побічних ефектів щодо вмісту глюкози натщесерце [зважена середня різниця середніх (WMD) - 0,62, 95% довірчі інтервали (CI): від -3,13 до 1,90)] і HbA1c (WMD 0,07, 95% CI: від -0,07 до 0,20%). Лікування езетимібом і використання низькоінтенсивної порівняно з високоінтенсивною терапією інгібіторами ГМГ-КоА редуктази не супроводжувалось суттєвими змінами концентрації препрандіальної глікемії і HbA1c. Продемонстровано, що у порівнянні з хворими, які знаходились на високоінтенсивній терапії статинами, більш виразне зниження рівня глюкози натщесерце спостерігалось у пацієнтів, які отримували езетиміб в поєднанні з низькоінтенсивною терапією інгібіторами ГМГ-КоА редуктази більше 3-х міс (WMD -7,12, 95%, CI: від -13,86 до -0,38%) [40]. Отже, результати мета-аналізу дозволяють стверджувати, що комбінування езетимібу з використанням низькоінтенсивної терапії статинами тривалістю більше 3 міс, порівняно з високоінтенсивною, володіє позитивною тенденцією на стан контролю глікемії.

Результати клінічного відкритого багатоцентрового дослідження EUCLID, завершеного у 2020 році, свідчать, що додаткове призначення пацієнтам із ЦД-го 2 типу езетимібу до статинів протягом 12 міс не вплинуло на параметри



глікемії, що свідчить про клінічну користь комбінованої терапії інгібітором ГМГ-КоА редуктази і селективного інгібітора абсорбції ХС та фітостеролів в тонкому кишківнику. Крім того, показники вмісту залишкового холестерину, маркера атерогенних ліпідів, володіли тенденцією до зниження протягом інтервалу спостереження у хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ через 12 міс. Нарешті, у поточному дослідженні не спостерігалось очевидного ефекту комбінованого використання езетимібу із статинами на вміст маркерів запалення, зокрема окисненого ХС ЛПНЩ та високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP) [44]. Отримані результати частково узгоджуються з висновками дослідження RESEARCH Study Group (2015), у якому показано, що використання низькоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА редуктази в поєднанні з езетимібом, а також включення езетимібу до високоінтенсивного режиму статинотерапії покращувало атерогенні ліпідні профілі, включаючи вміст залишкового ХС [10]. Ймовірно, що завдяки модуляції ліпідного обміну та атерогенних шляхів, більш тривале лікування з комбінованим використанням езетимібу із статинами також може сприяти покращанню цих показників [44].

Результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study (2021) показали, що призначення езетимібу на додаток до терапії статинами у дорослих пацієнтів з ПГН, у порівнянні з монотерапією статинами, не була пов'язана зі значними відмінностями щодо ризику виникнення ЦД 2-го типу та ССЗ. Автори повідомляють, що комбіноване використання езетимібу із статинами є таким ж ефективним у попередженні ГКС та інсульту у пацієнтів з ПГН, як і монотерапія статинами [42]. В той же час, додавання езетимібу до певної дози статинів сприяє покращенню СС наслідків у дорослих пацієнтів, які недавно перенесли ГКС [29]. Підтвердженням цьому є висновки клінічного випробування Y.W. Lee et al. (2021). Автори вважають, що езетиміб можна безпечно комбінувати із статинами у пацієнтів з ПГН, особливо у хворих із незадовільною толерантністю до підвищення дози статинів [42].

К.Н. Shin і Н.Д. Choi (2022) провели мета-аналіз 17 публікацій, присвячених порівняльному аналізу впливу комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом і монотерапії статинами на показники вмісту ліпідів і глюкози в крові, а також відмінностей у побічних ефектах, пов'язаних із лікуванням у хворих на цукровий діабет. Автори повідомили, що, загалом, додавання езетимібу до статину забезпечувало значно більш виразне зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами (WMD 0,691; 95% CI 0,534-0,847).



Комбіноване використання езетимібу із статинами сприяло більш позитивним ефектам у змінах рівнів ХС ЛПНЩ, загального ХС (ЗХС), ТГ і апоВ, однак не апоА1. Крім того, комбіноване лікування супроводжувалось зменшенням рівня препрандіальної глікемії більш значно, ніж монотерапія статинами. З точки зору безпеки, між двома методами лікування не було суттєвих відмінностей у пов'язаних з лікуванням побічних ефектах. Автори зробили висновок, що додавання езетимібу до статину, порівняно з монотерапією статинами, сприяє більш виразному позитивному впливу на провідні параметри вмісту ліпідів в крові без збільшення ризику розвитку побічних ефектів [45].

Метою багатоцентрового, проспективного, відкритого пілотного дослідження EUCLID, проведеного у шести лікарнях Японії, було дослідити терапевтичний ефект переходу від монотерапії статинами до комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА редуктази з езетимібом на ліпідний та метаболічний профілі у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДЛП і рівнем HbA1c $\leq 9,0\%$. Пацієнти з ЦД 2-го типу та ДЛП отримували протягом 12 міс, як доповнення до основного лікування статинами, езетиміб 10 мг на добу. Основні висновки EUCLID. 1). Перехід від монотерапії статинами до комбінованого використання езетимібу із статинами у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДЛП супроводжувався ефективним зниженням концентрації ХС ЛПНЩ без негативного впливу на показники препрандіальної глікемії. 2) Комбінована терапія більш ефективна у пацієнтів із вищим вихідним рівнем ХС ЛПНЩ у порівнянні з результатами, отриманими у хворих із більш низькою концентрацією ХС ЛПНЩ. 3). Пацієнти з вищим початковим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ можуть потребувати подальшого інтенсивного лікування для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, особливо це торкається хворих із високим ризиком серцево-судинних подій [44].

К. Torimoto et al. (2013) провели порівняльне 12-тижневе дослідження у хворих на ЦД 2-го типу з рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 2,07$ ммоль/л, які отримували лікування розувастатином (2,5 мг на добу). Пацієнтів розподіляли в групи: першу (додаткової терапії езетимібом у дозі 10 мг/добу) або другу (збільшення дози розувастатину до 5 мг/добу). Встановлено, що комбінована терапія розувастатином з езетимібом сприяла більш виразному зниженню рівня ХС ЛПНЩ (відповідно -31% у 1-й і -12% в 2-й групі); мц ХС ЛПНЩ і окиснених ЛПНЩ в сироватці крові. Тільки у хворих на ЦД 2-го типу, які знаходились на комбінованій терапії статином з езетимібом спостерігалось значне зниження рівня ТГ. Багатофакторний аналіз виявив, що додаткова терапія езетимібом



сприяла більш виразному покращанню рівня ХС ЛПНЩ. Отже, комбіноване використання езетимібу із статинами не тільки досягає кількісного, але й якісного покращання рівня ліпідів у сироватці крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу, а отже може сприяти гальмуванню прогресування атеросклерозу [46].

Y.C. Hwang et al. (2019) повідомили про результати РКД серед 36 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які були рандомізовані з метою монотерапії розувастатином (20 мг/добу) або комбінованого використання розувастатину із езетимібом (5 мг/10 мг/добу). Встановлено, що після 6-тижневого лікування зниження рівня ХС ЛПНЩ і апоВ були порівнянними між двома групами. Відомо, що зміни показників співвідношення апоВ/апоА1 є сильнішим провісником ССЗ, ніж параметри рутинної ліпидограми. Авторами повідомляється, що зміни апоВ/апоА1 ($-0,44 \pm 0,16$ у хворих, які знаходились на монотерапії препаратом із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази та $-0,47 \pm 0,25$ у групі розувастатин в поєднанні з езетимібом) не відрізнялися між собою. З іншого боку, зниження вмісту ТГ і вільних жирних кислот (ВЖК) було більшим у групі комбінованого використання розувастатину із езетимібом, ніж у пацієнтів, які знаходились на монотерапії інгібітором ГМГ КоА-редуктази ($-10,5$ мг/дл [міжквартильний діапазон (IQR), від $-37,5$ до $29,5$] і $0,0$ мкЕкв/л [IQR, від $-136,8$ до $146,0$] у групі статином, $-49,5$ мг/дл [IQR, від $-108,5$ до $-27,5$] та $-170,5$ мкЕкв/л [IQR, від $-353,0$ до $0,8$] у групі езетиміб в поєднанні з розувастатином. Отже, 6-ти тижнева комбінована низькоінтенсивна терапія розувастатином та езетимібом у пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонструвала більш виразне зниження рівня ТГ і ВЖК порівняно з помірноінтенсивною монотерапією статином [19]. Крім того, продемонстровано, що призначення хворим на ЦД 2-го типу 10 мг езетимібу/добу протягом 6-ти міс було більш ефективним, ніж 5 мг аторвастатину/добу щодо зменшення концентрації ВЖК у плазмі крові, незважаючи на статистично значуще зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які знаходились на монотерапії статином [47].

У рандомізовані багатоцентрові відкриті проспективні дослідження RESEARCH Study Group [48] і RESEARCH study in type 2 diabetes subjects [49] залучались пацієнти із ЦД 2-го типу, в яких, незважаючи на терапію 10 мг аторвастатином або 1 мг пітавастатином, не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ. Проведено аналіз ефективності зниження концентрації ХС ЛПНЩ між наступними групами пацієнтів: призначення 10 мг езетимібу в поєднанні з 1 мг пітавастатину або комбінація 10 мг езетимібу з 10 мг аторвастатину (ЕАТ-групи);



20 мг аторвастатину або 2 мг півастатину (DST-групи) з подвійною дозою статину. Первинний аналіз - 12 тижнів, остаточний - 52 тижні. Продемонстровано, що в EAT- і DST-групах, протягом 52-тижневого періоду лікування, досягнуто статистично значуще зменшення концентрації ХС ЛПНЩ і hs-CRP. Важливо, що додаткова терапія езетимібом (EAT-групи), порівняно із пацієнтами, включеними в DST-групи, продемонструвала значну перевагу у зниженні рівня ХС ЛПНЩ, ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ), ТГ, апоВ та досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Крім того, комбіноване використання езетимібу із статинами сприяло значному зниженню концентрації мщ ЛПНЩ [49]. Отже, включення езетимібу до базового рівня статину показало кращі результати у покращанні ліпідного профілю у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Зокрема, спостерігалось більш виразне відсоткове і абсолютне зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж стратегія, застосована у DST-групах [49].

Метою PRECISE-IVUS Trial (2015) було провести порівняльне дослідження ефективності одночасного застосування езетимібу та аторвастатину з монотерапією аторвастатином у пацієнтів із ХКС, близько у 30% з яких діагностовано цукровий діабет. Встановлено, що використання терапії езетимібом в поєднанні з аторвастатином протягом 9-12 міс супроводжувалось більш значним зменшенням рівня ХС ЛПНЩ, незважаючи на те, що титрування аторвастатину було спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <70 мг/дл. Результати дослідження не виявили жодних відмінностей між групами пацієнтів у динаміці концентрації мщ ЛПНЩ або hs-CRP, однак встановлено, що додаткова терапія езетимібом сприяла значному зниженню вмісту ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [50].

A. Razzack et al. (2021) провели пошук в базах даних (Medline, Scopus, Embase, Cochrane) з метою порівняння та узагальнення ефектів змін вмісту ліпідів в результаті комбінованого лікування езетимібом і статинами та монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА редуктази у хворих на ЦД 2-го типу [51]. Розрахунок середньої різниці проводився, використовуючи дихотомічні змінні та безперервні числові дані для вибраних значень, із застосуванням моделі випадкових ефектів за методом Мантеля Хензеля. Установлено, що комбінована терапія езетимібом і статином корелювала з більшою середньою відсотковою зміною показників вмісту ХС ЛПНЩ (WMD: -17,9, 95% CI -19,85 до -14,54; $p = 0,78$). Статистично значуща різниця (WMD: -20,36, 95% CI -25,67 до -15,06; $p =$



0,92) спостерігалася в підгрупі симвастатину. Повідомляється про значне зменшення рівнів апоВ у пацієнтів, які знаходились на комбінованій терапії (WMD: -6,6, 95% CI від -8,40 до -3,91; $p = 0,20$). Крім того, не спостерігалось суттєвих відмінностей між двома методами лікування у частоті побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препаратів. Автори прийшли до висновку, що езетиміб як доповнення до монотерапії статинами сприяє значному зниженню рівнів апоВ (провісника майбутніх ССЗ), а також показників вмісту ХС ЛПНЩ [51].

N. Hong et al. у 2018 р. опублікували результати РКД за участю 50 хворих і 24 тижнями спостереження, в яких порівнювали ефекти комбінованого використання езетимібу й статинів із монотерапією препаратами із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази або плацебо-контрольованої групи. Один із критеріїв включення - повідомлення про тяжкі несприятливі СС події (МАСЕ). Проаналізовано загалом сім випробувань із 28191 зареєстрованим пацієнтом (7298 із ЦД 2-го типу, 25,9%); середній період спостереження 5 років. Встановлено, що комбінована терапія езетимібом і статином у хворих на ЦД 2-го типу сприяла більш виразному зниженню ризику МАСЕ, ніж у пацієнтів за відсутності цукрового діабету. Автори вважають, що комбінована терапія езетимібом і статином у пацієнтів з ЦД асоціюється з більшою користю для стану серцево-судинної системи [52].

Х.У. Міао et al. (2019), на основі мета-аналізу публікацій в електронних базах даних, провели оцінку ефективності терапії статином і езетимібом у порівнянні з монотерапією препаратом із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази у зниженні поширеності ССЗ і/або цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з ЦД/без цукрового діабету. У мета-аналіз включено 8 досліджень (136893 особи; 80790 хворих на ЦД, 85555 без ЦД). Встановлено, що ризик ССЗ був значно меншим при поєднанні езетимібу із статином, ніж при монотерапії статинами як при ЦД (відносний ризик (RR) 0,69 [95% CI 0,67, 0,73]; $p < 0,00001$), так і у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну (RR 0,68 [95% CI 0,52, 0,90]; $p = 0,006$). Ризик поширеності інсульту був значно меншим при додаванні езетимібу до статину, ніж при монотерапії статинами при ЦД, однак незначно меншим у пацієнтів без ЦД. Автори дійшли до висновку, що комбіноване використання езетимібу із статинами більш ефективно у зниженні частоти ССЗ без істотної різниці між хворими на ЦД і пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, ніж монотерапія інгібіторами ГМГ КоА-редуктази [20].



The IMPROVE-IT Investigators (2018). У дослідження включено 18 144 пацієнтів, з них 4933 (27%) хворих на ЦД 2-го типу, після перенесеного протягом останніх 10-ти днів ГКС, з рівнем ХС ЛПНЩ 1,3-3,2 ммоль/л. Хворі були рандомізовані з метою призначення комбінованого використання езетимібу із 40 мг симвастатину або плацебо/40 мг симвастатину. Первинна кінцева точка - смерть унаслідок серцево-судинних причин/інсульту. Встановлено, що поєднання езетимібу із інгібітором ГМГ-КоА редуктази, незалежно від верифікованого діагнозу ЦД/відсутності ЦД, сприяла досягненню значно нижчого середньозваженого значення середньої арифметичної медіани рівня ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо/40 мг симвастатину. Комбіноване використання езетимібу із статинами у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяла зниженню 7-річної частоти первинних кінцевих подій, визначених за допомогою кривих Каплана-Мейєра, на 5,5% в абсолютному значенні (коефіцієнт ризику (HR) 0,85; 95% CI 0,78-0,94); у пацієнтів без ЦД абсолютна різниця становила 0,7% (HR 0,98; 95% CI 0,91-1,04). Стратифікація за шкалою ризику ТІМІ та шкалі Morrow і Antman для ГКС з підйомом сегменту ST виявлено, що в усіх хворих на ЦД 2-го типу, які знаходились на комбінованому використанні езетимібу із статинами, незалежно від ступеня ризику, спостерігався позитивний ефект. Дані IMPROVE-IT свідчать, що результати комбінованої терапії езетимібу з препаратом із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази значно більш значимі у хворих на ЦД та у пацієнтів групи високого ризику без діагностованих порушень вуглеводного обміну [27]. Отже, у хворих на ЦД спостерігалась значно більша відносна та абсолютна користь у покращанні наслідків ССЗ, ніж у пацієнтів без ЦД, яка була зумовлена зменшенням частоти гострих ішемічних подій, включаючи ГКС та ішемічний інсульт. Важливо, що переваги езетимібу досягнуті без збільшення випадків безпеки порівняно з плацебо [27].

Мета дослідження M. Yu et al. (2020) полягала в тому, щоб, на ґрунті пошуку в PubMed і EMBASE, порівняти та узагальнити ефекти зміни вмісту ліпідів в результаті комбінованого лікування езетимібом і статинами (E/S) та монотерапії подвійною дозою препарату із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази (D/S) у пацієнтів з гіперхолестеринемією [53]. Проведено аналіз результатів лише рандомізованих плацебо-контрольованих, подвійно сліпих клінічних досліджень, у яких досліджували зміни концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ. Первинною кінцевою точкою РКД були рівні ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ, у кінцевій точці виражені як середнє значення та стандартне відхилення.



Загалом проведено мета-аналіз результатів 11-ти РКД із 1926 дорослими пацієнтами з ГХС, рандомізованих для призначення езетимібу 10 мг в поєднанні з статинами або подвійної дози інгібіторів ГМГ КоА-редуктази. Отримані результати свідчать, що в пацієнтів E/S групи, порівняно з D/S, зафіксовано значно нижчий рівень ХС ЛПНЩ [зважена різниця середніх (MD) = -13,14 мг/дл, 95% CI (-16,83, -9,44), $p = 0,00001$] і концентрацію ЗХС [MD = -23,79 мг /дл, 95% CI (-38,65, -8,93), $p = 0,002$] від вихідного рівня. Крім того, не спостерігалось суттєвих відмінностей між показниками вмісту ХС ЛПВЩ. Комбіноване використання езетимібу із 10 мг аторвастатину або 20 симвастатину показало сильнішу здатність знижувати рівень ХС ЛПНЩ, ніж поєднання езетимібу з 10 мг розувастатину. Ефективність короткострокового (6-16 тижнів) та тривалого (52 тижня) лікування не виявила істотних відмінностей у вмісті ХС ЛПНЩ між двома групами. Отже, комбіноване використання езетимібу із статинами є більш ефективним у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ і ЗХС в крові у пацієнтів з ГХС, ніж використання подвійної дози препарату із групи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази [53].

8.4. Безпека езетимібу в гіполіпідемічній терапії

Численні дослідження присвячені вивченню особливостей гіполіпідемічних ефектів і безпеці комбінованої терапії езетимібом і статином, а також високоінтенсивної терапії інгібітором ГМГ КоА-редуктази у хворих на ЦД 2-го типу із високим СС ризиком, однак результати цих досліджень суперечливі та непереконливі. До знакового випробування слід віднести RESEARCH study in type 2 diabetes subjects, проведеного у 2017 році. Автори повідомляють, що реєструвалось підвищення активності печінкових трансаміназ, але у пацієнтів не спостерігався значний клінічний ризик розвитку гепатиту. Терапія езетимібом загалом добре переноситься, а профіль безпеки лікарського засобу (співвідношення користь/ризик) відповідає аналогічному при високоінтенсивній терапії статинами [49].

Y. Zhu et al. (2020) провели мета-аналіз результатів 14-ти РКД серед 3105 пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Мета: оцінка ефективності комбінованої терапії езетимібом і статином у дозі 10 мг у порівнянні з високоінтенсивною терапією 40 мг аторвастатину у пацієнтів з



гіперхолестеринемією. Продемонстровано, що ефективність комбінованої терапії езетимібом і аторвастатином у дозі 10 мг у зниженні рівнів ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ - параметра, що комплексно оцінює всі потенційно атерогенні фракції ліпопротеїнів (ЛПНЩ, ТГ, ЛПДНЩ, ЛППЩ), ЗХС і ТГ була значно кращою, ніж монотерапії подвійною дозою аторвастатину. Отримані результати свідчать, що гіполіпідемічна активність комбінованого використання езетимібу із статинами є більш ефективною. Крім того, не виявлено суттєвої, статистично значущої різниці в змінах активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і креатинфосфокінази - чутливих біомаркерів пошкодження гепатоцитів або м'язових клітин [54].

8.5. Езетиміб і цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Європейське товариство кардіологів (2021) пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових людей, поетапний підхід до контролю ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпідемічної терапії в конкретного пацієнта [55]. Відповідно до цих рекомендацій, для пацієнтів зі встановленим діагнозом АССЗ і для хворих на ЦД із дуже високим ризиком (з діагностованим АССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНЩ повинно становити $<1,4$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$); для пацієнтів із ЦД >40 років і високим ризиком - $1,8$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$) [55]. У цьому документі представлені рекомендації для відносно здорових людей віком >70 років із дуже високим і високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні $<1,4$ ммоль/л і $<1,8$ ммоль/л відповідно або знижувати вихідний показник на $\geq 50\%$. Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом. У пацієнтів з ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) [55].

J.J. Joseph et al. (2022) оприлюднили позицію American Heart Association (AHA) щодо провідних принципів менеджменту чинників ризику ССЗ у дорослих із ЦД 2-го типу. Зокрема повідомляється, що хворим на ЦД 2-го типу



із факторами дуже високого ризику АССЗ (множинні чинники ризику АССЗ або одна велика подія АССЗ та принаймні один інший чинник високого ризику АССЗ (вік >65 років, сімейна ГХС, АГ, паління, застійна серцева недостатність в анамнезі), які отримують максимально переносимі дози статинів, інгібітори ГМГ КоА-редуктази доцільно комбінувати з езетимібом (клас ІІа). Езетиміб вважається оптимальним початковим фармакологічним агентом, враховуючи результати IMPROVE-IT щодо позитивного впливу комбінованої терапії на зменшення частоти кардіоваскулярних подій [29, 2]. Включення езетимібу до помірної інтенсивної терапії статинами може сприяти зниженню рівня ХС ЛПНЩ, аналогічному при використанні високоінтенсивної терапії статинами. У дорослих із ЦД 2-го типу і 10-річним ризиком АССЗ $\geq 20\%$, раціональним може бути додати езетиміб до максимально переносимої терапії статинами. Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ [56, 2].

Висновки

Отже, комбіноване використання низькоінтенсивної або помірно інтенсивної терапії статинами та езетимібом задіює два комплементарні один одному механізми: зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС з посиленням захоплення ХС ЛПНЩ гепатоцитами (за рахунок дії інгібіторів ГМГ КоА-редуктази) та зниження абсорбції ХС у кишківнику (дія езетимібу). Ці механізми діють синергічно (“подвійне пригнічення холестерину”) і можуть забезпечити такий же сумарний ефект, як при використанні високоінтенсивної терапії статинами - зниження рівня ХС ЛПНЩ на 45-65% від вихідних значень. Безпека комбінованої терапії еквівалентна безпеці монотерапії статинами у аналогічних дозах. Ця комбінація, як правило, переноситься краще, ніж високі дози інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, і має переваги у хворих з ризиком розвитку міопатії та статин-індукованого ЦД 2-го типу [57, 58, 21].

Таким чином, не дивлячись на деякі застереження, езетиміб залишається препаратом вибору в арсеналі фармакологічних агентів за відсутності досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії статинами. Комбіноване використання езетимібу із статинами є ефективним для зниження ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з ХКС та ГКС в анамнезі.