

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMPROVE-IT И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждаются основные результаты исследования IMPROVE-IT и их возможное значение для клинической практики.

Ключевые слова: исследование IMPROVE-IT, симвастатин, эзетимиб.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):165-166

News of evidence-based medicine: results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice

S.Yu. Martsevich*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Key findings of IMPROVE-IT trial and their possible significance for clinical practice are discussed.

Key words: IMPROVE-IT trial, simvastatin, ezetimibe.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):165-166

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), результаты которого были (наконец-то) доложены на очередном конгрессе американской Ассоциации кардиологов в ноябре 2014 г. в Чикаго, в течение длительного времени привлекало внимание исследователей и практических врачей. Важность исследования для практики определялась в первую очередь тем, что эзетимиб, ингибитор обратного всасывания холестерина, обладающий доказанным гиполипидемическим действием и уже давно разрешенный к клиническому применению, не обладал никакой доказательной базой в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование IMPROVE-IT началось в 2005 г., и первое сообщение о его результатах ожидалось в 2009 г., однако набор больных шел с большими трудностями: представление результатов затянулось более чем на 5 лет. Примечательно, что окончательные результаты исследования не опубликованы до сих пор. Исследование имело не только (и не столько) научный, но и коммерческий интерес, поскольку в нем использовалась фиксированная комбинация симвастатина и эзетимиба (препарат Виторин), на которую возлагались большие надежды в плане продаж. Возможно, наблюдающееся в последнее время падение интереса к симва-

статину (в силу целого ряда причин) в значительной мере объяснило падение интереса спонсора к самому исследованию.

В исследование IMPROVE-IT было включено 18 144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома менее 10 дней тому назад, с исходными значениями холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) от 50 до 125 мг/дл (что соответствует примерно 1,3-3,2 ммоль/л). Важно, что в исследование не включались больные, получавшие более сильные, чем симвастатин, статины (т.е. аторвастатин или розувастатин). Это можно расценить таким образом, что организаторы исследования заранее решили поставить эзетимиб в выгодные условия, исключив больных, получающих более мощную гиполипидемическую терапию.

После рандомизации больные распределялись в две группы: одна получала симвастатин в дозе 40 мг (впоследствии она могла быть увеличена до 80 мг), другая – комбинацию 40 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба. Срок наблюдения составлял не менее 2,5 лет, первичной конечной точкой (ПКК) были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация, мозговой инсульт. Наличие такой многокомпонентной ПКК в принципе позволяло рассчитывать на получение достаточно больших различий между основной и контрольной группами хотя бы потому, что было заранее очевидно, что уровень ХС ЛПНП в этих груп-

Сведения об авторе:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор,
руководитель отдела профилактической фармакотерапии
ГНИЦ ПМ

пах будет существенно различаться, а это, в свою очередь, должно было отразиться на частоте осложнений, связанных с атеросклерозом.

Анализ динамики содержания липидов в обеих группах полностью это подтвердил: в группе комбинированной терапии наблюдали существенно более выраженное снижение ХС ЛПНП (в группе монотерапии симвастатином этот показатель составил в среднем 69,5 мг/дл, или 1,78 ммоль/л, а в группе комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом – 53,7 мг/дл, или 1,38 ммоль/л). Можно было бы предполагать, что такие существенные различия в уровне атерогенной фракции липидов выльются в весьма существенные различия в частоте сердечно-сосудистых осложнений. Однако результат оказался более скромным, чем можно было ожидать. Частота достижения ПКК в группе комбинированной терапии составила 32,7%, в группе монотерапии симвастатином – 34,7% (уменьшение относительного риска составило 0,936, 95% доверительный интервал 0,887-0,988; $p=0,016$). Таким образом, добавление к симвастатину эзетимиба значительно снижало риск развития ПКК, однако очевидно, что это различие было не столь значительным, а его статистическая значимость – не очень высокой.

Трактовать результаты этого исследования достаточно трудно. Наиболее очевидным представляется хорошо и давно известный факт: чем ниже снижается уровень ХС ЛПНП, тем лучше результат. Какую роль сыграл эзетимиб в улучшении прогноза жизни больных, сказать на основании данных этого исследования нелегко, так как неизвестно, каким был бы результат просто от увеличения дозы статина. Сам препарат из группы статинов, использовавшийся в исследовании IMPROVE-IT (симвастатин), за это время в определенной степени устарел, его большие дозы (80 мг) в настоящее время

не рекомендованы к использованию. Поэтому полученный вывод, что лечить комбинацией статина с эзетимибом лучше, чем увеличивать дозу статина, полностью применим только к симвастатину. Что же касается других статинов – аторвастатина и розувастатина, то вопрос о целесообразности их комбинирования с эзетимибом в принципе остался открытым и ждет дальнейшего подтверждения.

Тем не менее, исследование все же доказало безопасность длительной комбинированной терапии статинами и эзетимибом, и наличие у эзетимиба какого-то собственного положительного эффекта в отношении влияния на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому на практике эзетимиб, по-видимому, можно рекомендовать добавлять к любым статинам для усиления эффекта, однако однозначно сказать, что это будет лучше, чем увеличение дозы других сильно действующих статинов – аторвастатина и розувастатина – на сегодняшний день нельзя. По-видимому, в настоящее время оправданно использовать комбинацию статинов с эзетимибом лишь в тех случаях, когда увеличение дозы статина сопряжено с какими-либо проблемами. В принципе, современные клинические рекомендации уже давно отстаивают именно такой подход, и исследование IMPROVE-IT по существу ничего к нему не добавило.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Впервые опубликовано на сайте Национального общества доказательной фармакотерапии cardiodrug.ru

Поступила: 03.04.2015
Принята в печать: 10.04.2015