

## Комментарий к известному об испытании ENHANCE

В последние дни как специалистами по гиполипидемической терапии, так и широкой публикой активно обсуждаются результаты сравнительного рандомизированного исследования действия на толщину интимы-медии сонных артерий комбинации статина симвастатина с блокатором всасывания холестерина в кишечнике эзетимайба и одного симвастатина.

Эзетимайб (другая транскрипция – эзетимиб, препараты Эзетрол, Zetia) получил большое распространение в США и других странах с развитым здравоохранением как средство, позволяющее достигнуть низких современных целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), в случаях, когда это не удастся с помощью статинов, или когда пациенты по каким-то причинам не могут принимать статины в высоких дозировках. Производители эзетимайба фирмы Мерк и Shering Plough создали комбинированный препарат, состоящий из выпускаемого ей статина симвастатина и эзетимайба под названием Виторин (Vytorin). Однако никаких указаний на то, что добавление эзетимайба к статину, как правило, приводящее к более выраженному снижению ХСЛНП, сопровождается усилением клинического эффекта, до последнего времени нет. По выражению S.Nissen **«компания предпочла бросить все деньги на рекламу вместо необходимых клинических испытаний»** [1].

Крупные клинические испытания, способные в идеале дать окончательный ответ на поставленный важный для практики вопрос, чрезвычайно дороги и требуют длительного времени. Поэтому в процессе изучения лекарства на начальных этапах используются исследования с так называемыми суррогатными конечными точками. Эти точки не могут заменить клинические исходы, но, отражая действие на известные патогенетические механизмы, вполне вероятно определяющие исходы, они предположительно характеризуют ожидаемое влияние вмешательства на исходы заболевания, и т.о. являются их «суррогатами». В случае гиполипидемических средств такими суррогатами являются действие на липиды, достижение целевых уровней липопротеинов низкой плотности, и данные методов исследования, позволяющих оценить действие средства на атеросклеротиче-

ский процесс в сосудах. К последним относится регистрация изменений толщины интимы-медии (ТИМ) сонных и бедренных артерий, количественная рентгеноконтрастная ангиография, и применение внутрисосудистого ультразвука.

Результаты испытаний с суррогатными конечными точками, хотя и не признаются достаточными для окончательной характеристики эффективности изучаемого средства, могут быть использованы для формулирования показаний к применению этого средства. Последнее важно в странах с реально действующей разрешительной системой. Например, Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США на основании полученных с в испытании с суррогатной конечной точкой (данные внутрисосудистого ультразвука), признало, что статин розувастатин «показан как дополнение к диете для замедления прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов, как часть стратегии лечения, [обеспечивающей] снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) до целевого уровня».

Merck и Shering Plough организовали подобное исследование, в котором в качестве суррогатной конечной точки должны были использоваться изменения ТИМ сонных и бедренных артерий [2]. В качестве объекта были выбраны больные наследственной семейной гиперхолестеринемией. У этих больных обычно существенно повышен уровень холестерина ЛНП (более 300 мг/дл или 8 моль/л), и очень высока вероятность быстрого выраженного относительного снижения этого уровня. С другой стороны, из-за очень высокого исходного ХСЛНП у них труднее осуществить достижение современных целевых уровней. В недавнем прошлом имелся прецедент в виде испытания ASAP, в котором практически на таком же контингенте больных сравнивалось действие симвастатина (до 40 мг) и аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) (рис.1) [3]. Снижение ХСЛНП в группе аторвастатина было всего на 9% более выраженным, но это сопровождалось достоверными различиями в изменениях ТИМ (рис.2).

В ENHANCE 2 проверялась следующая гипотеза: более выраженное снижение уровня ХСЛНП, достигаемое применением статина в комбинации с гипохолестеринемическим средством с другим механизмом действия (эзетимайбом), будет сопровождаться лучшим действием на ТИМ сонных и бедренных артерий, чем действие одного статина (в процессе анализа было решено ограничиться учетом изменений только ТИМ сонных артерий) [2].

Рис.1

### Исследование ASAP: Сравнение агрессивной и общепринятой гиполипидемической терапии при семейной гиперхолестеринемии

Двойное слепое сравнительное исследование на больных 30-70 лет с диагнозом "семейная гиперхолестеринемия" и ХС ЛПНП >212 мг/дл (5,5 ммоль/л) и ТГ <400 мг/дл

Лечение: **аторвастатин** (цель – 80 мг/сут) или общепринятое лечение (**симвастатин** до 40 мг/сут)

Продолжительность – 2 года

**Первичная конечная точка** *Изменения толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий по данным ультрасонографии*

Включено 325 больных (аторва n=160, симва n=165, ср.возраст 48 лет), 30% - с сердечно-сосудистым заболеванием Средний исходный ХС ЛПНП – 310 мг/дл (8 мг/дл)

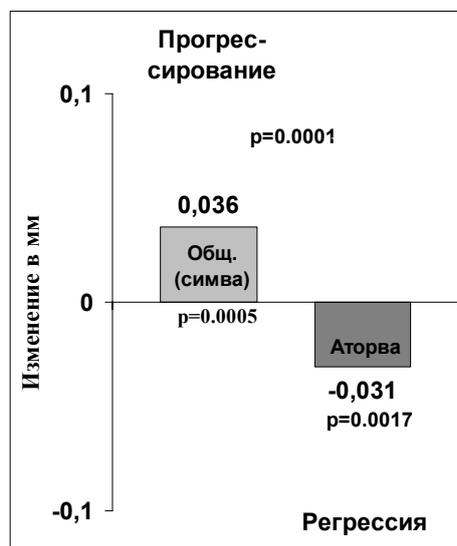
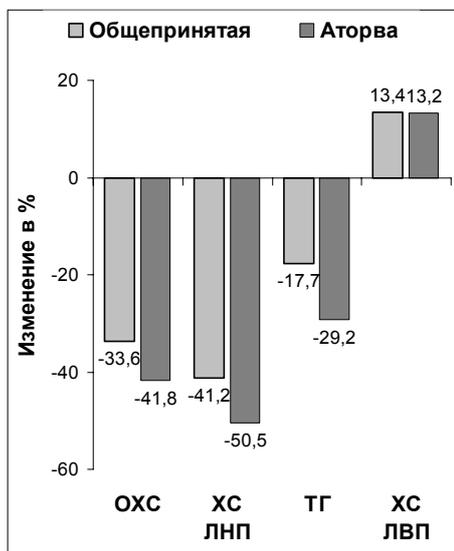
Smilde T. et al. Lancet 2001; 357: 577

Рис.2

### ASAP: агрессивная и общепринятая гиполипидемическая терапия при семейной ГХС. Результат.

Изменения уровней липидов

Изменения ТИМ сонных артерий



Smilde T. et al. Lancet 2001; 357: 577

В результате ([см.](#)) оказалось, что дополнительное снижение ХСЛНП с использованием принципиально другого способа воздействия, не сопровождается эффектом, который в настоящее время принято использовать как

суррогат(маркер) влияния на клинические исходы (в том отношении, что выраженное замедление прогрессирования изменений стенки сонных артерий позволяет надеяться на положительный клинический эффект при длительном применении вызвавшего это замедление средства) [4]. **Правильность гипотезы не подтвердилась.** В противоположность ASAP, в ENHANCE даже большее различие в степени снижения ХСЛНП (17%) не привело к различиям в динамике ТИМ (см. изложение результатов [в пресс-релизе Merck и Shering Plough](#) [4]).

Этот отрицательный результат стал основанием для оживленной дискуссии [1,3]. Во многом ENHANCE дало материал для суждения о том, что в действительности более важно – достигнутый низкий уровень ХСЛНП или способ, лекарство, с помощью которого этот низкий уровень достигнут. И с точки зрения некоторых этот материал даже обосновывает отказ от использования ХС ЛНП в качестве ориентира при проведении лечения, изменяющего уровни липидов. В частности интернет-сайт theheart.org цитирует высказывание д-ра R.Nauward «современные данные поддерживают полное игнорирование холестерина ЛНП» [3].

Реакция на ENHANCE может показаться преувеличенной. Но она естественна. Ведь сведения, позволяющие сравнить эффекты снижения ХСЛНП статином и нестатином, получены практически впервые. Больше обсуждать нечего, и неясно, когда появятся еще какие-нибудь данные такого же типа, и будет больше материала для обсуждения.

Предположение, что максимум того, что можно извлечь из снижения ХСЛНП, уже достигнуто, высказывается довольно давно - после опубликования крупнейших сравнительных испытаний статинов, в которых был достигнут разный, в том числе и очень низкий, уровень ХСЛНП. Однако нельзя не учитывать, что в ENHANCE конечные уровни были далеки от современных целевых, и от тех, которые повлияли на динамику атеросклеротических изменений сонных артерий в испытаниях статинов. Кроме того, контингент ENHANCE был совершенно иным. И следует отметить, что пока мы очень мало знаем об этом контингенте и вообще о многих деталях ENHANCE. Ведь все обсуждение ведется на основании [краткого резюме](#), а не полной публикации данных этого испытания.

Многие отмечают, что испытание было небольшим, что конечная точка была суррогатной, что на ее основании нельзя делать никаких выводов о клинической эффективности лекарства, и вообще всячески принижают значимость полученного результата [1,5]. Согласно публикации в интернете R.Califf даже назвал испытание «botched», т.е. плохо, неумело, небрежно

сделанным [5]. Последнее, очевидно, является, по меньшей мере, неоправданным преувеличением. Все эти высказывания довольно странны, так как делают непонятным, почему такие испытания все же проводятся и почему такие серьезные организации как Merck и Shering Plough очевидно связывали с ENHANCE вполне определенные ожидания (одобрение FDA замедления прогрессирования атеросклероза в качестве показания к Виторину). Скорее всего, стремление преуменьшить значение данных ENHANCE – реакция на другую, отчасти изложенную выше крайнюю точку зрения.

Рекомендации пренебречь данными ENHANCE хорошо прокомментировал S.Nissen, который считает испытание хорошо спланированным и выполненным. «Если бы испытание ENHANCE показало регрессию атеросклероза или замедление его прогрессирования, как компания, так и приверженцы (advocates) эзетимайба трубили бы о результатах как о знаковом, поворотном исследовании (landmark study). Теперь же, когда испытание потерпело неудачу, они описывают ENHANCE как мелкое и маловажное исследование изображения (imaging study)» [5].

Подход, сформулированный S.Nissen, базируется на довольно простых представлениях о нормальном пути, по которому должно идти внедрение лекарства в широкую практику. На интернет-сайтах medscape и theheart.org приведены следующие его высказывания: «Основная проблема в том, что после 6 лет на рынке нет никаких данных об эзетимайбе, демонстрирующих какую либо пользу для здоровья», «В отсутствие каких-либо очевидных эффектов, кроме снижения ХСЛНП, на эзетимайб выписываются почти 1 миллион рецептов в неделю. Рационально ли это?» [5].

Единственное **положительное для препарата**, что было получено в ENHANCE, - это указание на безопасность комбинирования эзетимайба с высокой дозой симвастатина [4].

Как результаты ENHANCE повлияют на практику применения эзетимайба в России, которая из-за высокой стоимости препарата и так достаточно узка? Зависит от типа врача. Если он привык опираться при выборе лекарства «на доказанное», то он продолжит использовать эзетимайб в случаях, когда считает необходимым достигнуть выраженного снижения ХСЛНП, но опасается или по каким то причинам не может увеличить дозу статина. При этом он будет осознавать, что вероятно достигнутое снижение по своему качеству будет уступать снижению, обусловленному статином. Соответственно, опираясь на ENHANCE, он будет стараться делать это как можно реже, активнее изыскивая возможности манипулирования препаратами и дозами статинов.

Реакцию врача более распространенного типа, откликающегося прежде всего на рекламу, предугадать трудно. Все будет определяться соотношением активности как конкурентов, продающих активные статины, так и продавцов эзетимайба, а также состоятельности обслуживаемых пациентов.

В принципе же очевидно целесообразно следовать советам Американских Коллегии Кардиологов и Американской Ассоциации сердца, изложенным в специальных заявлениях этих авторитетных организаций [6, 7].

### **Заключение.**

Парадоксально, но в последнее время результаты рандомизированных клинических испытаний и крупных исследований с так называемыми сурrogатными конечными точками рассматриваются почти исключительно в аспекте приобретенной выгоды производителя (в России – продавца) лекарства.

На самом деле к ним следует относиться как крупнейшим экспериментам, выполненным для получения ответа на насущный для здравоохранения вопрос. При таком подходе любые результаты положительны. Ведь испытания проводились как раз потому, что существовала гипотеза, окончательное подтверждение или опровержение правильности которой можно получить только в крупном рандомизированном испытании с клиническими конечными точками. Не подтверждение или опровержение гипотезы для общества почти также важно, как и ее подтверждение.

Гипотеза ENHANCE – дополнительное «нестатиновое» снижение ХСЛНП приведет к замедлению прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов или даже к их регрессу – не подтвердилась. Этот результат дал основание для обсуждения важнейшей проблемы «качества» достигнутого значения ХСЛНП, клинической значимости уровня показателя вообще. Он дал материал, который можно трактовать как подтверждение уникальности статина, очевидно как средства, наряду с липид-снижающим действием обладающего и множественными другими эффектами. С практической «сиюминутной» точки зрения важно, что уменьшатся ожидания от эзетимайба, применение ограничится довольно определенными случаями, что не может не привести к некоторому экономическому эффекту.

И как обычно, окончательное заключение о проблеме сможет быть сделано только после завершения проводимых в настоящее время крупных рандомизированных многоцентровых испытаний с клиническими конеч-

ными точками. Следует добавить только, что ENHANCE сделало их результат еще более непредсказуемым. Интересно, если не будет выявлено преимуществ комбинации статина и эзетимайба, назовут ли результаты этих испытаний отрицательными? Возможно, с точки зрения производителя и продавца. Но в любом случае они будут положительными для общества в целом.

### **Литература и источники информации**

1. O'Riordan M. Questioning the Importance of LDL Cholesterol: The ENHANCE Fallout. <http://www.medscape.com/viewarticle/569071>, <http://www.theheart.org/article/839641.do>. January 22, 2008
2. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149: 234-239.
3. Smilde T., Wissen S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J.P, Stalenhoef A.F.H. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
4. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals Provides Results of the ENHANCE Trial. [http://www.msppharma.com/msppharma/documents/press\\_release/ENHANCE\\_news\\_release\\_1-14-08.pdf](http://www.msppharma.com/msppharma/documents/press_release/ENHANCE_news_release_1-14-08.pdf)
5. Huges S. ENHANCE saga continues: Experts dispute ezetimibe's future and "weight" of imaging studies. <http://www.theheart.org/article/837867.do>, [www.medscape.com](http://www.medscape.com). January 16, 2008
6. ACC Statement on ENHANCE Trial. <http://www.acc.org/enhance.htm>
7. Statement from the American Heart Association on ENHANCE study results. *AHA News* 01/15/2008. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3053094>

Подготовлено [Н.А.Грацианским](#)

24/01/2008