

Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб – перспективное средство коррекции липидного профиля у детей с семейной гиперхолестеринемией

И.И. Пшеничникова^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.Н. Трунина^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>, itrulina@mail.ru

В.В. Пупыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

М.В. Ежов⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – заболевание с высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых катастроф и смертельным риском от инфаркта миокарда в возрасте 20–39 лет.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения эзетимиба в реальной клинической практике у детей и подростков с геСГХС, а также провести сравнение эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии со статинами в данной популяции.

Материалы и методы. Ретроспективное, описательное и аналитическое исследование проводилось в период с августа 2021 г. по декабрь 2024 г. В исследовании проведена оценка эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином у 130 детей с дислипидемией (средний возраст $13,2 \pm 3,1$ года). До начала терапии все участники соблюдали гиполипидемическую диету, после чего проводилась оценка исходного липидного профиля.

Результаты. Результаты показали, что 3-месячная монотерапия эзетимибом привела к статистически значимому снижению уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛВП). Среднее снижение ХС ЛНП составило $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л (21,3%), а целевые показатели ХС ЛНП (<4 ммоль/л для детей <10 лет и $<3,5$ ммоль/л для детей ≥ 10 лет) были достигнуты у 70% пациентов. Пациентам с недостаточным ответом на монотерапию эзетимибом была назначена терапия аторвастатином или комбинированная терапия, которая продемонстрировала статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем на 46,9 и 53,1% соответственно.

Обсуждение. Монотерапия эзетимибом привела к снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС неЛВП. Данные результаты согласуются с результатами предыдущих исследований и подчеркивают эффективность эзетимиба как препарата первой линии при лечении гиперхолестеринемии у детей. Однако у 30% пациентов монотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Выводы. Результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность монотерапии эзетимибом у детей с дислипидемией. У пациентов с высокими исходными уровнями ХС ЛНП достижение целевых показателей при монотерапии затруднено, что обосновывает необходимость применения комбинированной терапии.

Ключевые слова: дислипидемия, эзетимиб, монотерапия, комбинированная терапия, аторвастатин, ХС ЛНП, липидный профиль, дети, подростки, гиполипидемическая терапия, персонализированный подход

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Трунина ИН, Пупыкина ВВ, Ежов МВ. Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб – перспективное средство коррекции липидного профиля у детей с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский совет.* 2025;19(1):187–194. <https://doi.org/10.21518/ms2025-058>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ezetimibe, an intestinal cholesterol absorption inhibitor: A promising agent for lipid profile correction in children with familial hypercholesterolemia

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Inna N. Trunina^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>, itrunina@mail.ru

Viktoria V. Pupykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁵ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) is a disorder with a high risk of early cardiovascular events and a fatal risk of myocardial infarction at the age of 20–39 years.

Aim. To assess the efficacy and safety of the use of ezetimibe in real-world settings in children and adolescents with heFH, and to compare the efficacy of ezetimibe monotherapy and combination therapy with statins in this population

Materials and methods. A retrospective descriptive analysis study was conducted from August 2021 to December 2024. The study assessed the efficacy of ezetimibe monotherapy and ezetimibe and atorvastatin combination therapy in 130 children with dyslipidaemia (average age 13.2 ± 3.1 years). Prior to treatment initiation all subjects followed a lipid-lowering diet, after which their baseline lipid profile was determined.

Results. The results showed that 3-month ezetimibe monotherapy led to a decrease in the levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), which was statistically significant. The average LDL-C reduction was 1.6 ± 0.6 mmol/L (21.3%), and LDL-C targets (<4 mmol/L for children <10 years and <3.5 mmol/L for children ≥ 10 years) were achieved in 70% of patients.

In patients with an inadequate response to ezetimibe monotherapy, atorvastatin or combination therapy were prescribed, which demonstrated a 46.9% and 53.1% decrease in LDL-C levels from baseline, respectively, which were statistically significant.

Discussion. Ezetimibe monotherapy resulted in a decrease in TC, LDL-C and non-HDL-C levels. These results were consistent with the results from the previous studies and showed the efficacy of ezetimibe as a first-line drug to treat hypercholesterolemia in children. However, the monotherapy was less-than-adequate in 30% of patients.

Conclusion. The results of the study have confirmed the efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with dyslipidaemia. It was difficult to achieve target values in patients with high baseline LDL-C levels using monotherapy, which justifies the necessity of combination therapy.

Keywords: dyslipidemia, ezetimibe, monotherapy, combined therapy, atorvastatin, LDL-C, lipid profile, children, adolescents, hypolipidemic therapy, personalized approach

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Trunina IN, Pupykina VV, Ezhov MV. Ezetimibe, an intestinal cholesterol absorption inhibitor: A promising agent for lipid profile correction in children with familial hypercholesterolemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):187–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-058>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) представляет собой заболевание с высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. Исследованиями показано, что в отсутствие лечения риск смерти от инфаркта миокарда в возрасте 20–39 лет у больных с геСГХС в 100 раз выше по сравнению с популяционным [2].

По данным электронной базы данных педиатрических больных города Москвы с геСГХС, в которую на 31.12.2024 включены сведения о 497 пациентах,

фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), включая инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, протезирование аортального клапана и операции по реваскуляризации, наблюдались у 77 близких родственников пациентов в возрасте от 24 до 39 лет и у 118 близких родственников в возрасте от 40 до 50 лет.

Современные международные рекомендации в области профилактики ранних ССО единодушно подчеркивают необходимость раннего выявления СГХС и инициации соответствующих превентивных мероприятий начиная с детского возраста [3].

Данная стратегия обусловлена патогенетическими предпосылками, согласно которым вмешательство на этапе минимального или отсутствующего поражения сосудистой стенки является наиболее эффективным в контексте долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Коррекцию нарушений липидного профиля у детей и подростков начинают с изменений образа жизни, которые включают гиполипидемическую диету, регулярную физическую активность, категорический отказ от любых видов курения, в том числе пассивного [6].

При недостаточной эффективности мероприятий по коррекции образа жизни рекомендуется подключение медикаментозного лечения [7]. Традиционно в качестве терапии первой линии выбирают статины, разрешенные к применению в педиатрической практике [8]. Механизм действия статинов заключается в конкурентном подавлении активности фермента ГМГ-КоА редуктазы, что приводит к снижению синтеза холестерина на начальных этапах. Для компенсации внутриклеточного дефицита холестерина клетки наращивают экспрессию рецепторов к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на поверхности мембран, увеличивая таким образом приток ХС ЛНП из плазмы крови, в результате чего его уровень в кровотоке снижается.

Накоплены данные относительно эффективности статинотерапии как в первичной, так и во вторичной профилактике ССО, снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9].

Существенным препятствием для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в педиатрии, является статинофобия, представляющая собой иррациональный страх перед терапией статинами. Этот феномен, обусловленный необоснованными опасениями побочных эффектов, нивелирует доказанную пользу статинов в снижении уровня ХС ЛНП и риска атеросклероза. В педиатрической практике статинофобия проявляется остро, что связано с несколькими факторами. Во-первых, родительская тревога за долгосрочные последствия для развивающегося организма, несмотря на отсутствие доказательств. Во-вторых, социальные стереотипы, связывающие статины исключительно с пожилым возрастом. В-третьих, дефицит достоверной информации о соотношении пользы и риска, часто заменяемый акцентом на редких побочных эффектах. В-четвертых, психологический дискомфорт, связанный с необходимостью ежедневного длительного приема препаратов. В результате статинофобии родители зачастую отказываются от врачебного контроля и рекомендованной терапии, что существенно ухудшает прогноз.

В условиях распространенной статинофобии, когда приверженность к терапии статинами затруднена, блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб может представлять собой альтернативный, хотя и менее действенный в отношении снижения ХС ЛНП, вариант гиполипидемической терапии.

Эзетимиб представляет собой (3R,4S)-1-(4-Фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидро-

ксифенил)-2-азетидинон – C₂₄H₂₁F₂N₃O₃. Препарат внедрен в широкую клиническую практику с 2002 г. и на сегодняшний день является наиболее часто назначаемым нестатинным гиполипидемическим средством [10].

Эффект от применения эзетимиба достигается за счет подавления всасывания холестерина в кишечнике. Молекулы эзетимиба локализуются в щеточной кайме тонкой кишки и связывают там специфический переносчик стеролов, который носит название «белок, подобный белку Ниманна-Пика типа С1» (Niemann-Pick C1-Like1- NPC1L1), блокируя его активность. Это значительно снижает поступление в энтероциты как пищевого, так и билиарного холестерина, а также растительных стеролов. Важно отметить, что эзетимиб обладает селективностью действия, не влияя на всасывание других липидов, а также желчных кислот, жирорастворимых витаминов.

Метаболическая трансформация эзетимиба происходит преимущественно в просвете кишечника, где он конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуя эзетимиб-глюкуронид. Эта конъюгация приводит к увеличению способности препарата блокировать абсорбцию холестерина.

Максимальная концентрация эзетимиба в плазме крови достигается через 2–3 часа после приема внутрь. Эзетимиб и его активный метаболит, эзетимиб-глюкуронид включаются в энтерогепатическую рециркуляцию, что обуславливает пролонгированный период полувыведения (t_{1/2}), составляющий около 22 ч. Указанные особенности фармакокинетического профиля позволяют рекомендовать прием препарата 1 раз в сут.

Элиминация эзетимиба осуществляется преимущественно через желудочно-кишечный тракт (около 89% с желчью и калом). Почечная экскреция составляет приблизительно 11%.

Необходимо подчеркнуть, что в подвздошной кишке абсорбции подвергается не только экзогенный холестерин диетического происхождения, но и эндогенный холестерин, секретлируемый в просвет кишки в составе желчи. При этом установлено, что билиарный холестерин является преобладающей фракцией в абсорбируемом пуле, составляя приблизительно две трети от общего количества, в сравнении с диетической фракцией, доля которой не превышает одной трети [11]. Таким образом, применение эзетимиба, блокирующего кишечную абсорбцию холестерина, будет иметь эффект даже у пациентов, соблюдающих строгие диетические ограничения.

Снижение абсорбции пищевого и билиарного холестерина приводит к истощению пула холестерина в печени. По принципу обратной связи активируется экспрессия рецепторов ЛНП и поглощение ХС ЛНП гепатоцитами, которое ведет к снижению его уровня в сосудистом русле.

Исследования продемонстрировали, что эзетимиб не проявляет существенного взаимодействия с изоферментами цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазой [12]. Это снижает риск нежелательных фармакокинетических взаимодействий и повышает безопасность применения эзетимиба в сочетании с другими лекарствами.

В педиатрической практике эзетимиб официально разрешен к применению у детей старше 6 лет, а показанием к его назначению является коррекция липидного профиля у пациентов с геСГХС, семейной комбинированной дислипидемией и ситостеролемией. Эзетимиб может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации со статином [13, 14]. Чаще всего он применяется в качестве гиполипидемического агента второй линии. Существенная доказательная база, представленная многочисленными зарубежными исследованиями, выполненными в различных педиатрических когортах, последовательно подтверждает хорошую переносимость, клиническую эффективность и безопасность эзетимиба у детей и подростков.

Эти исследования, включающие как рандомизированные контролируемые испытания, так и обсервационные исследования, показали значительное снижение уровня ХС ЛНП и минимальную частоту нежелательных явлений, связанных с применением эзетимиба в детском возрасте [15, 16].

Несмотря на значительную доказательную базу, необходимость получения данных, релевантных для конкретной клинической практики и местной педиатрической популяции, обуславливает проведение собственного исследования эффективности и безопасности эзетимиба у детей и подростков с нарушениями липидного обмена.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения эзетимиба в реальной клинической практике у детей и подростков с геСГХС, наблюдающихся на базе ГБУЗ «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ», а также провести сравнение эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии со статинами в данной популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное, описательное и аналитическое исследование проводилось в период с августа 2021 г. по декабрь 2024 г. В исследование были включены 130 детей с геСГХС. Средний возраст участников на момент инициации фармакотерапии составил $13,16 \pm 3,1$ (от 6,5 до 16,7) года. Распределение пациентов по возрастным группам было следующим: 21 (16,2%) пациент находился в возрастной категории от 6,5 до 9,9 года, а 109 (83,8%) пациентов были старше 10 лет. Старту фармакологической терапии у всех пациентов предшествовал 3-месячный курс гиполипидемической диеты с последующей оценкой липидного профиля.

Исходные показатели липидного спектра характеризовались следующими средними значениями ($Me \pm SD$), выраженными в ммоль/л:

- ОХС – $7,5 \pm 1,8$ (5,3–13,1);
- ХС ЛНП – $5,6 \pm 1,7$ (3,5–11,7);
- ХС ЛВП – $1,5 \pm 0,4$ (0,8–2,8);
- ТГ – $0,9 \pm 0,4$ (0,4–2,4);
- ХС нЛВП – $6,1 \pm 1,7$ (3,8–12,3).

В исследуемую популяцию вошли пациенты с клиническим диагнозом геСГХС, направленные в ГБУЗ «ДГКБ имени

З.А. Башляевой ДЗМ», которые получили фармакотерапию в соответствии со следующими критериями:

- Для пациентов в возрасте ≥ 10 лет: уровень ХС ЛНП > 5 ммоль/л при отсутствии факторов риска ССО, или > 4 ммоль/л при наличии одного фактора риска ССО, или $> 3,5$ ммоль/л при наличии 2 и более факторов риска ССО.
- Для пациентов в возрасте 6–9 лет: уровень ХС ЛНП > 6 ммоль/л при отсутствии факторов риска ССО, или > 5 ммоль/л при наличии ранних ССО в семейном анамнезе.

Протокол лечения включал гиполипидемическую диету, коррекцию статуса витамина Д и прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1000 мг/сут. В качестве фармакотерапии первой линии назначали эзетимиб в дозировке 10 мг/сут (≥ 10 лет) или 5 мг/сут (< 10 лет). Целевой уровень ХС ЛНП был установлен на уровне < 4 ммоль/л для детей младше 10 лет и $< 3,5$ ммоль/л для детей в возрасте 10 лет и старше. В случае недостижения в течение 3 мес. монотерапии эзетимибом целевых значений ХС ЛНП детям ≥ 10 лет добавлялся аторвастатин в дозе от 10 до 20 мг/сут. Решения о выборе терапии принимались с учетом мнения родителей / законных представителей, что соответствует принципам индивидуального подхода к лечению и этическим нормам. В случае отказа от проведения комбинированной терапии, продолжалась монотерапия эзетимибом, либо инициировалась монотерапия статином, и пациент исключался из данного исследования.

Лабораторные исследования: липидный профиль, включая общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ) натощак, холестерин, не связанный с ЛВП (ХС нЛВП), а также оценка уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) и витамина Д проводились через 3 мес. после инициации терапии, далее 1 раз в 6 мес. В рамках клинического наблюдения проводилась оценка физического развития (роста и полового созревания) пациентов. В ходе каждого визита осуществлялись целенаправленная оценка и регистрация потенциальных нежелательных явлений, связанных как с монотерапией эзетимибом, так и с комбинированной терапией эзетимибом и статинами. В качестве контроля использовались данные тех же пациентов, полученные до начала медикаментозной терапии, что позволило провести интраиндивидуальное сравнение.

Анализируемые переменные включали: возраст пациента, продолжительность гиполипидемической терапии, исходный уровень ХС ЛНП, средние уровни ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии (эзетимиб + статин), а также абсолютное (Δ) и процентное (%) изменение уровня ХС ЛНП.

Статистический анализ: данные представлены как среднее $\pm SD$ или медиана (диапазон). Статистический анализ проводился с использованием SAS JMP PRO 17.2 с применением t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$) и теста Манна – Уитни. Нормальность распределения и гомогенность дисперсий проверялись критериями Шапиро – Уилка и Левена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После 3 мес. монотерапии эзетимибом были зафиксированы следующие изменения в липидном профиле. Средние значения липидного спектра (Me \pm стандартное отклонение) составили в ммоль/л: ОХС – $6,4 \pm 1,4$ (4,4–10,6); ЛНП – $4,5 \pm 1,4$ (2,3–8,6); ЛВП – $1,4 \pm 0,2$ (0,9–1,8); ТГ – $0,9 \pm 0,6$ (0,4–2,5); неЛВП – $4,9 \pm 1,3$ (2,6–8,9) (рис. 1).

Среднее снижение уровня ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом составило $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л (0,4–3,0), или 21,3% (9,4–48,0%).

Критерии достижения целевого уровня ХС ЛНП были получены у 91 ребенка (70%) при применении монотерапии эзетимибом.

В качестве одного из факторов, влияющих на индивидуальную вариабельность ответа на эзетимиб, был проанализирован уровень ХС ЛНП у 2 групп пациентов (рис. 2). На рисунке представлена диаграмма, демонстрирующая распределение исходного уровня ХС ЛНП в 2 исследуемых группах пациентов: в группе 1 (не достигшей целевого уровня ХС ЛНП) и группе 2 (достигшей целевого уровня). На диаграмме отображены боксплоты, отражающие медиану, межквартильный размах (IQR) и выбросы для каждой группы, а также индивидуальные точки данных для наглядности распределения.

Группа 1 (n = 39, 30%) включала пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом, а группа 2 (n = 91, 70%) – пациентов, достигших целевого уровня. Предварительное тестирование данных с использованием критерия Шапиро – Уилка выявило соответствие распределения нормальному ($p > 0,05$ для обеих групп), что обосновало применение t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Были выявлены статистически значимые различия между группами ($t = 11,986$, $p < 0,001$). Средний исходный уровень ХС ЛНП в группе пациентов, не достигших целевого значения, составил $7,7 \pm 1,5$ ммоль/л (6,3–11,7), тогда как в группе пациентов, достигших целевого уровня, этот показатель равнялся $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л (3,5–6,2).

В когорте из 39 пациентов с недостаточным ответом на монотерапию эзетимибом (группа 1) выбор дальнейшей стратегии лечения осуществлялся с учетом решения родителей / законных представителей. В результате 25 пациентов (64%) были переведены на монотерапию аторвастатином, демонстрируя при этом положительную динамику. Родители 2 пациентов не дали согласия на переход к монотерапии статином или комбинированной терапии, предпочтя продолжить монотерапию эзетимибом. Для 12 пациентов (30,7%) было получено согласие на проведение комбинированной терапии, включавшей аторвастатин и эзетимиб.

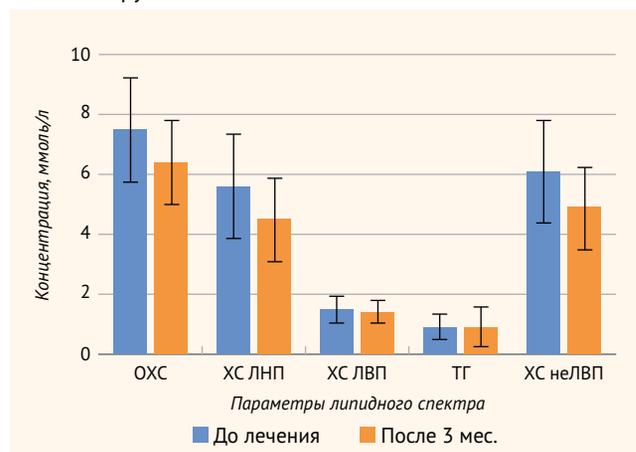
В дальнейшем были проанализированы уровни ХС ЛНП на 6-м и 9-м мес. монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии соответственно (рис. 3).

Выявлено существенное снижение уровня ХС ЛНП в обеих группах лечения в зависимости от продолжительности терапии.

Монотерапия эзетимибом в течение 6 мес. продемонстрировала значительное снижение уровня ХС ЛНП,

● **Рисунок 1.** Изменение параметров липидного спектра на фоне монотерапии эзетимибом

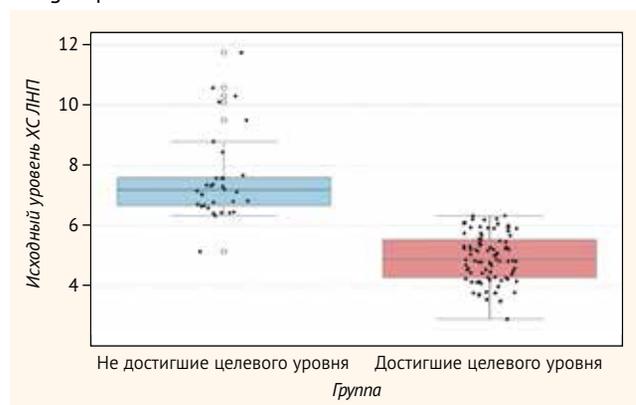
● **Figure 1.** Changes in lipid profile parameters on monotherapy with ezetimibe



Примечание. На рисунке представлены средние значения (\pm стандартное отклонение) параметров липидного спектра до и после 3-месячного курса монотерапии эзетимибом. ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; неЛВП – холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

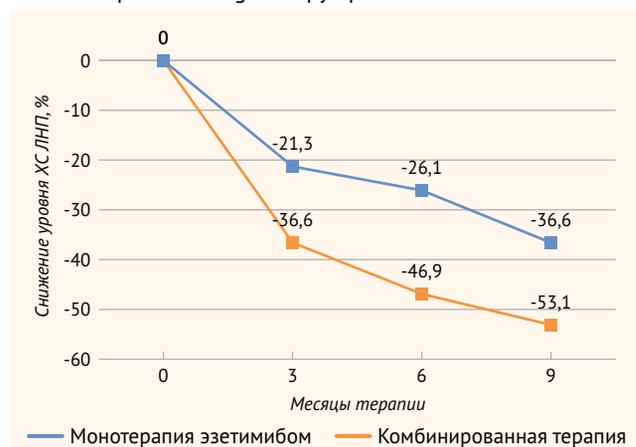
● **Рисунок 2.** Сравнение исходных показателей ХС ЛНП между группами

● **Figure 2.** Comparison of baseline LDL-C levels between the groups



● **Рисунок 3.** Динамика снижения уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня на фоне различных вариантов гиполипидемической терапии

● **Figure 3.** Changes in LDL-C reductions from baseline on different lipid-lowering therapy options



Примечание. Монотерапия – эзетимиб; комбинированная терапия – эзетимиб + аторвастатин.

которое достигло $3,5 \pm 0,9$ ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня (дельта) составило $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л ($0,1-2,3$), что соответствует снижению на 26,1% ($2,9-40,8\%$). Полученные данные свидетельствуют о выраженном гиполипидемическом эффекте препарата в среднесрочной перспективе.

Продолжение монотерапии эзетимибом до 9 мес. выявило дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП до $3,2 \pm 0,6$ ммоль/л. К 9-му мес. терапии снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня (дельта) достигло $1,7 \pm 0,7$ ммоль/л ($0,9-2,8$), что соответствовало снижению на 36,6% ($24,6-47,7\%$) от исходного уровня.

Комбинированная терапия (эзетимиб + аторвастатин). Через 6 мес. комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином уровень ХС ЛНП снизился до $4,3 \pm 0,7$ ммоль/л. Это демонстрирует эффективность комбинированной терапии у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП.

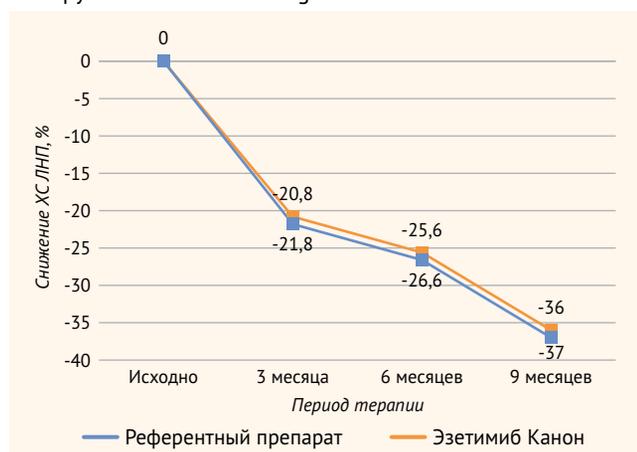
К 9-му мес. комбинированной терапии было зарегистрировано дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП до $3,5 \pm 0,4$ ммоль/л.

Дельта снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня при добавлении аторвастатина составила $2,1 \pm 0,6$ ммоль/л ($1,8-2,4$), или 46,9% ($14,6-51,9$). К 9-му мес. терапии дельта снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня достигла $2,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($1,9-3,2$), или 53,1% ($48,9-55,6$) (рис. 3).

Средняя продолжительность гиполипидемической терапии в исследуемой когорте составила 1,9 года ($1,3-2,8$ года). В одном клиническом наблюдении при проведении монотерапии эзетимибом зафиксировано выраженное снижение аппетита. В результате временного прекращения приема препарата на 1 мес. данное нежелательное явление было купировано. Однако при повторном возобновлении приема эзетимиба выраженное снижение аппетита рецидивировало, что обусловило необходимость полной отмены препарата. Других нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Динамика лабораторных показателей АЛТ, АСТ, КФК, ГГТ на

● **Рисунок 4.** Динамика снижения уровня ХС ЛНП на фоне терапии референтным препаратом и Эзетимиб Канон

● **Figure 4.** Changes in LDL-C reductions from baseline on therapy with a reference drug and Ezetimib Kanon



фоне терапии не выявила значимых изменений. Параметры физического и полового развития у всех пациентов соответствовали возрастным и гендерным нормативам.

В рамках проведенного исследования назначение препаратов осуществлялось с указанием только международного непатентованного наименования (МНН), без конкретизации производителя. Выбор производителя препарата был оставлен на усмотрение пациентов, с учетом их личных предпочтений и экономических возможностей. Анализ полученных данных показал, что среди 130 пациентов, получавших монотерапию эзетимибом, 19 (14,6%) пациентов применяли препарат Эзетимиб Канон, 12 (9,2%) пациентов – оригинальный эзетимиб, а остальные (76,2%) использовали различные генерические препараты. Сравнительная оценка липидснижающей эффективности и переносимости терапии между референтным препаратом и препаратом Эзетимиб Канон не выявила статистически значимых различий (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования эффективности и безопасности эзетимиба в виде монотерапии и в комбинации со статинами в педиатрической практике проводятся в течение последних 2 десятилетий. Одним из первых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения эзетимиба у детей, стало исследование, опубликованное в 2008 г. В нем 248 пациентов с геСГХС в возрасте от 10 до 17 лет получали комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином. Наблюдение, продолжавшееся 53 нед., показало высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность данной комбинации в указанной возрастной группе [15]. В 2009 г. было опубликовано ретроспективное исследование, в котором проанализированы данные 36 детей с гиперхолестеринемией (26 с геСГХС и 10 с семейной комбинированной гиперлипидемией), получавших монотерапию эзетимибом. Было установлено, что терапия привела к статистически значимому снижению ОХС и ХС ЛНП в обеих группах. Среднее снижение уровня ХС ЛНП составило 28% без существенного влияния на уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [17]. Ретроспективное лонгитюдное исследование, проведенное педиатрами Национального педиатрического госпиталя Буэнос-Айреса и охватывающее период с 2003 по 2009 г., включило 32 ребенка с геСГХС (средний возраст – 9,5 года). На фоне терапии эзетимибом (средняя продолжительность – 2,45 года) наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на $25,7\% \pm 12,3$ ($p < 0,0001$). Побочные эффекты отсутствовали, однако 34% пациентов потребовалось дополнение статинов для достижения целевых уровней ХС ЛНП [18]. Последующее проспективное исследование тех же авторов охватило 70 детей, получавших эзетимиб как монотерапию или в комбинации со статинами в период с 2005 по 2015 г. Установлено, что монотерапия снижает уровень ХС ЛНП на 27,62%, а комбинированная терапия – на 41,5%, при этом целевые значения достигались у 74% пациентов [13]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное международной группой в 2013 г.,

включило 138 детей с гиперхолестеринемией. Через 12 нед. терапии эзетимиб обеспечил снижение уровня ХС ЛНП на 27% по сравнению с плацебо [19]. Греческое исследование 2020 г., охватившее 318 детей с геСГХС, подтвердило безопасность и эффективность 9-летней комбинированной терапии эзетимибом и статинами. Целевые значения ХС ЛНП были достигнуты у 69% пациентов, а показатели функции печени, состояния мышечной ткани, роста и созревания оставались в пределах нормы [14].

Результаты метаанализа, включавшего данные 41 исследования (4667 пациентов), показали, что применение эзетимиба как в монотерапии, так и в комбинации со статинами, сопровождается низкой частотой нежелательных явлений (0,8%) и подтверждает его высокий профиль безопасности [16]. Систематический обзор с проведением сетевого метаанализа рандомизированных контролируемых исследований также подтвердил эффективность и безопасность гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба у детей с геСГХС [20].

В рамках проведенного нами исследования была оценена эффективность и переносимость монотерапии эзетимибом у педиатрических пациентов с геСГХС, а также проанализированы результаты комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином.

Монотерапия эзетимибом привела к снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС нЛВП. Данные результаты согласуются с результатами предыдущих исследований и подчеркивают эффективность эзетимиба как препарата первой линии при лечении гиперхолестеринемии у детей. Однако у 30% пациентов монотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Анализ исходных уровней ХС ЛНП в группах с различным ответом на терапию выявил, что пациенты, не достигшие целевых значений, изначально имели более высокий уровень ХС ЛНП. Эти данные не противоречат ранее опубликованным результатам и свидетельствуют о важности учета исходного уровня ХС ЛНП при планировании стратегии лечения.

Индивидуальная вариабельность ответа на эзетимиб подчеркивает необходимость персонализированного подхода к выбору терапии в детской популяции. Пациенты с исходно более высокими уровнями ХС ЛНП требуют интенсификации лечения, включая комбинированную терапию. Кроме того, дальнейшего изучения требует влияние генетических факторов на эффективность эзетимиба.

Продолжение монотерапии эзетимибом в течение 9 мес. привело к устойчивому снижению ХС ЛНП. Данные результаты, полученные в нашем исследовании впервые, демонстрируют возможность накопления эффекта при длительном применении препарата. Это указывает на потенциальную важность учета продолжительности терапии

при планировании гиполипидемического лечения, что является новой информацией для научной литературы.

Монотерапия эзетимибом в целом хорошо переносилась. Единственным зарегистрированным побочным эффектом стало снижение аппетита у одного пациента, что потребовало отмены препарата. Комбинированная терапия также не сопровождалась значимыми нежелательными явлениями. Динамика физического и полового развития пациентов оставалась в пределах возрастных норм.

Комбинированная терапия эзетимибом и аторвастатином продемонстрировала более выраженное снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с монотерапией. К промежуточному этапу исследования регистрировалось существенное уменьшение данного показателя, которое усиливалось при дальнейшем наблюдении. Полученные результаты подтверждают эффективность комплексного подхода у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП и позволяют рекомендовать комбинированную схему лечения с использованием статинов в случаях, когда целевые значения ХС ЛНП не достигаются на фоне монотерапии эзетимибом.

В случаях недостаточного ответа даже на комбинированную терапию целесообразно рассмотреть дополнительные методы лечения, такие как использование ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин / кексин типа 9 (PCSK9). Длительное наблюдение за пациентами позволит уточнить оптимальные стратегии лечения и выявить потенциальные долгосрочные эффекты.

Одним из ограничений исследования является использование препаратов различных производителей, что могло повлиять на результаты. Однако сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в эффективности между референтным препаратом и генерической версией эзетимиба Эзетимиб Канон. Также важно отметить, что исследование не учитывало генетические характеристики пациентов, которые могли бы повлиять на ответ на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость монотерапии эзетимибом у детей с дислипидемией, особенно при продолжительном применении. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию целесообразно использовать комбинированный подход. Персонализированный выбор лечения, основанный на исходных характеристиках липидного профиля и других индивидуальных факторах, является ключевым для достижения оптимальных результатов. 

Поступила / Received 02.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2025

Принята в печать / Accepted 21.02.2025

Список литературы / References

1. 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. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
2. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6807.893>.
3. Hokanson JS, Arce AB, Ahmed SA, Zhang X, Dodge AM, Peterson AL. Preventive Medicine in Pediatric Cardiology Practice. *J Pediatr*. 2023;253:1–17.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.034>.
4. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining

- decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
5. Falkner B, Gidding S. Life-Course Implications of Pediatric Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):766–775. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.001>.
 6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
 7. Cohen H, Stefanutti C. The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6):30. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00926-3>.
 8. Mendelson MM, Regh T, Chan J, Baker A, Ryan HH, Palumbo N et al. Correlates of Achieving Statin Therapy Goals in Children and Adolescents with Dyslipidemia. *J Pediatr*. 2016;178:149–155.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.003>.
 9. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin*. 2018;150(10):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>.
 10. Singh A, Cho LS. Nonstatin therapy to reduce low-density lipoprotein cholesterol and improve cardiovascular outcomes. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):53–63. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23058>.
 11. Тюрюмин ЯЛ, Шантуров ВА, Тюрюмина ЕЭ. Физиология обмена холестерина (обзор). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(1):153–158. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/803>.
Tyuryumin YaL, Shanturov VA, Tyuryumina EE. Physiology of cholesterol metabolism (the review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(1):153–158. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/803>.
 12. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *European Heart Journal, Supplement*. 2004;4:J5–J8. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(02\)90076-3](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(02)90076-3).
 13. Araujo MB, Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(11):1285–1291. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0117>.
 14. Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, Milionis H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(4):533–538. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0250>.
 15. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.002>.
 16. Bytyçi I, Bytyqi S, Lewek J, Surma S, Bajraktari G, Henein M et al. Management of children with heterozygous familial hypercholesterolemia worldwide: a meta-analysis. *Eur Heart J Open*. 2025;5(1):oef001. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oef001>.
 17. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154(6):869–872. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.044>.
 18. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia [Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents]. *An Pediatr*. 2012;77(1):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.11.007>.
 19. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagne C, Jacobson MS et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1377–1384.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.045>.
 20. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2025;401:118598. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118598>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Трунина Инна Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; itrunina@mail.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Paediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Inna I. Trunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of Department of Hospital Paediatrics No 1, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; itrunina@mail.ru

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru