



Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде

Олейников В. Э., Салямова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С.

Цель. Изучить влияние 48-недельной терапии аторвастатином и эзетимибом на лабораторные показатели, структурно-функциональные характеристики артерий и маркеры хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

Материал и методы. Включено 87 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым в первые 24 ч назначали аторвастатин 80 мг/сут. Во время госпитализации, через 5-6, 24, 48 нед. проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. При уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $>1,4$ ммоль/л и снижении $<50\%$ на одном из повторных визитов дополнительно назначали эзетимиб 10 мг/сут.

Результаты. Исследование завершил 81 человек (93%). Больных разделили на группы: 1-я ($n=32$) — монотерапия аторвастатином; 2-я ($n=49$) — пациенты дополнительно получали эзетимиб. В 1 группе ХС ЛНП снизился через 48 нед. на 53% ($p<0,001$), во 2 группе на $63,2\%$ ($p<0,001$). По результатам ультразвукового исследования общих сонных артерий технологией RF во 2 группе выявлено снижение толщины комплекса интима-медиа через 24 и 48 нед. на $9,1\%$ ($p<0,001$) и $10,5\%$ ($p<0,001$) по сравнению с исходным значением, в 1 группе — на $4,5\%$ только на 24 нед. ($p=0,012$). При анализе эндотелиальной функции произошло увеличение потокозависимой вазодилатации только во 2 группе с $9,1$ ($5,6; 11,8$)% до $14,3\pm 6,8\%$ через 48 нед. ($p<0,001$). При добавлении эзетимиба отмечен регресс N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида через 24 нед. на $69,6\%$ ($p=0,005$), через 48 нед. — на $72,4\%$ ($p=0,009$). Во 2 группе показатель снизился к окончанию наблюдения на $75,5\%$ ($p=0,010$).

Заключение. Результаты подтверждают целесообразность добавления эзетимиба к статинам у пациентов очень высокого риска в связи с максимально выраженным гиполипидемическим действием, улучшением структурно-функциональных свойств общих сонных артерий, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эзетимиб, аторвастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности, плеiotропный эффект, артериальная жесткость.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

ID исследования: NCT04347434.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салямова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Чернова А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0002-7957-8034, Тонкоглаз А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-5647-9837, Вершинина О. Д. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4127-6607, Бабкина И. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-3845-0854, Плаксин Н. С. — клинический ординатор кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0001-9551-7701.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikov@gmail.com

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ОСА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦУ — целевой уровень, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 14.02.2024

Рецензия получена 19.02.2024

Принята к публикации 26.02.2024



Для цитирования: Олейников В. Э., Салямова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5800. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5800. EDN OXVMLI

Combined lipid-lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period

Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Chernova A. A., Tonkoglaз A. A., Vershinina O. D., Babkina I. A., Plaksin N. S.

Aim. To study the effect of 48-week therapy with atorvastatin and ezetimibe on laboratory parameters, structural and functional arterial characteristics and heart failure markers in the post-infarction period.

Material and methods. A total of 87 patients with acute myocardial infarction were included. In the first 24 hours, atorvastatin 80 mg/day was prescribed. During hospitalization, after 5-6, 24, 48 weeks, clinical and paraclinical examinations were performed. In the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) $>1,4$ mmol/l and the decrease $<50\%$ at one of the follow-up visits, ezetimibe 10 mg/day was additionally prescribed.

Results. Eighty participants (93%) completed the study. Patients were divided into following groups: group 1 ($n=32$) — atorvastatin monotherapy; group 2 ($n=49$) — ezetimibe and atorvastatin therapy. In group 1, LDL-C decreased after 48 weeks by 53% ($p<0,001$), while in group 2 by $63,2\%$ ($p<0,001$). According to carotid ultrasound in group 2, a decrease in the intima-media thickness after 24 and 48 weeks was revealed by $9,1\%$ ($p<0,001$) and $10,5\%$ ($p<0,001$) compared to the baseline value, while in group 1 — by $4,5\%$ only on the 24th week ($p=0,012$).

When analyzing endothelial function, there was an increase in flow-dependent vasodilation only in group 2 from $9,1$ ($5,6; 11,8$)% to $14,3\pm 6,8\%$ after 48 weeks ($p<0,001$). With the addition of ezetimibe, there was a regression of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide after 24 weeks by $69,6\%$ ($p=0,005$), after 48 weeks — by $72,4\%$ ($p=0,009$). In group 2, it decreased by $75,5\%$ by the end of follow-up ($p=0,010$).

Conclusion. The results rationale adding ezetimibe to statins in very high-risk patients due to the most pronounced lipid-lowering effect, improvement of the structural and functional properties of the common carotid arteries, endothelial function and clinical and laboratory heart failure markers.

Keywords: myocardial infarction, ezetimibe, atorvastatin, low-density lipoprotein cholesterol, pleiotropic effects, arterial stiffness.

Relationships and Activities. The research was supported by a Russian Science Foundation grant № 23-25-00381.

Trial ID: NCT04347434.

Penza State University, Penza, Russia.

Oleynikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Chernova A.A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Tonkoglaз A.A. ORCID: 0000-0002-5647-9837, Vershinina O.D. ORCID: 0000-0002-4127-6607, Babkina I.A. ORCID: 0000-0002-3845-0854, Plaksin N.S. ORCID: 0009-0001-9551-7701.

*Corresponding author:
v.oleynikov@gmail.com

Received: 14.02.2024 Revision Received: 19.02.2024 Accepted: 26.02.2024

For citation: Oleynikov V.E., Salyamova L.I., Chernova A.A., Tonkoglaз A.A., Vershinina O.D., Babkina I.A., Plaksin N.S. Combined lipid-lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5800. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5800. EDN OXVMI

Ключевые моменты

- Статины остаются терапией "первой линии" в лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, однако у большинства больных сохраняется высокий "остаточный риск" повторных сердечно-сосудистых событий.
- Добавление эзетимиба к статинам в рамках вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска характеризуется максимально выраженным гиполипидемическим действием и значительно более высокой частотой достижения целевого холестерина липопротеидов низкой плотности.
- Двойное блокирование холестерина на уровне всасывания в кишечнике и образования в печени способствует улучшению структурно-функциональных свойств общих сонных артерий, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров хронической сердечной недостаточности.

Key messages

- Statins remain the first-line treatment for patients with ST-segment elevation and non-ST segment elevation myocardial infarction; however, most patients remain at high residual risk of recurrent cardiovascular events.
- The addition of ezetimibe to statins in secondary prevention in very high-risk patients is characterized by the greatest lipid-lowering effect and a significantly higher rate of target low-density lipoprotein cholesterol.
- Double blocking of cholesterol at the level of intestinal absorption and production in the liver helps improve the structural and functional properties of the common carotid arteries, endothelial function and clinical and laboratory markers of heart failure.

Кардиоваскулярная патология, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, остается лидирующей причиной смертности во всем мире, в т.ч. в нашей стране. Определенный оптимизм внушает её снижение от инфаркта миокарда (ИМ) с 44,6 в 2005г до 39,7 на 100 тыс. в 2020г. Однако частота заболеваемости практически не изменилась — 133,3 и 133,1 на 100 тыс., соответственно [1], что говорит о критической неэффективности первичной профилактики ишемической болезни сердца. Особую озабоченность вызывают высокие показатели инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста, требующие интенсификации мер по ее раннему выявлению и лечению [2].

Ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза является дислипидемия. Высокая концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) тесно связана с риском атеротромботических событий, снижение данного лабораторного показателя является одной из главных це-

лей профилактических и лечебных мероприятий [3]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы остаются терапией "первой линии" в лечении пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST в связи с позитивным влиянием на прогноз, помимо гиполипидемического действия [4, 5]. Однако у большинства больных сохраняется высокий "остаточный риск" повторных сердечно-сосудистых событий [6].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, при недостижении пороговых значений атерогенных липопротеидов необходимо дополнительное применение эзетимиба, снижающего кишечную абсорбцию холестерина путем ингибирования транспортного белка Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) [6]. В исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к статинам сопровождалось регрессом ХС ЛНП на 24% по сравнению с монотерапией симвастатином [7]. Поскольку выраженным липид-снижающим действием достоинства комбинированной терапии не ограничиваются, актуальным представляется изучение других прогностически важных эффектов у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования — изучить влияние 48-нед. терапии аторвастатином и эзетимибом на лабораторные показатели, структурно-функциональные характеристики артерий и маркеры хронической сердечной недостаточности (ХСН) в постинфарктном периоде.

Материал и методы

В открытом одноцентровом проспективном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 87 пациентов с острым ИМ, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол "КОНТРАСТ-2" одобрил Локальный этический комитет. Все участники подписывали информированное согласие. ID клинического испытания — NCT04347434 (ClinicalTrials.gov).

Критерии включения: первичный ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST по данным электрокардиографии, диагностически значимое повышение тропонина I, наличие инфаркт-связанной артерии по результатам коронароангиографии.

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ИМ; тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. ХСН III-IV функционального класса, заболевания печени, ассоциированные с высоким уровнем печеночных трансаминаз; сахарный диабет 1 или 2 типа, требующий коррекции инсулином; индекс массы тела ≥ 35 кг/м²; индивидуальная непереносимость статинов, эзетимиба.

Всем пациентам в первые 24 ч от индексного события назначали аторвастатин 80 мг/сут. Исходно во время госпитализации, через 6, 24 и 48 нед. определяли ХС ЛНП, при недостижении целевого уровня (ЦУ) $\leq 1,4$ ммоль/л и снижении $>50\%$ дополнительно назначали эзетимиб 10 мг/сут. (Отрио, производитель АО "АКРИХИН").

Общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды (ТГ), аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли на биохимическом анализаторе AU680 ("Beckman Coulter", США). ХС ЛНП получали расчетным методом. Концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Infinite F50 ("Tecan", Австрия).

Тест 6-минутной ходьбы использовали для оценки переносимости физической нагрузки, начиная с 5-6 нед. после ИМ.

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) технологией высокочастотного сигнала RF на сканере MyLab 90 ("Esaote", Италия) оценивали структурно-функциональные характеристики общих сонных ар-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=49)	p
Возраст, годы	57,8±8,0	60 (52; 64)	0,646
Мужчины, n (%)	30 (93,7)	43 (87,8)	0,384
Женщины, n (%)	2 (6,3)	6 (12,2)	0,384
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7±3,3	28,7±3,7	0,212
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	28 (87,5)	40 (81,6)	0,480
ИМ без подъема сегмента ST, n (%)	4 (12,5)	9 (18,4)	0,480
ИБС в анамнезе, n (%)	6 (18,8)	15 (30,6)	0,236
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (96,9)	43 (87,8)	0,153
Сахарный диабет, n (%)	1 (3,1)	2 (4,1)	0,816
ОХС, ммоль/л	5,2±1,5	5,8±1,5	0,088
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±1,2	3,8 (2,9; 4,4)	0,098
Медикаментозное лечение			
Статины, n (%)	32 (100)	49 (100)	1,000
Эзетимиб, n (%)	—	49 (100)	—
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	32 (100)	49 (100)	1,000
β-адреноблокаторы, n (%)	31 (96,9)	45 (91,8)	0,352
Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	31 (96,9)	49 (100)	0,215
Диуретики, n (%)	11 (34,4)	10 (20,4)	0,160
Антагонисты кальция, n (%)	4 (12,5)	6 (12,2)	0,968

Примечание: данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении, Me (Q25; Q75) — при неправильном распределении.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, n — количество больных, p — достоверность.

терий (ОСА) по следующим показателям: толщина комплекса интима-медиа, коэффициенты поперечной растяжимости (DC) и поперечной податливости (CC), индексы жесткости α и β , локальная скорость распространения пульсовой волны (loc PWV).

По результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией анализировали эндотелиальную функцию на ультразвуковом сканере MyLab 90 ("Esaote", Италия) с определением потокозависимой вазодилатации (ПЗВД), индекса реактивности.

Статистический анализ проводили с использованием лицензионной версии Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). В случае симметричного распределения данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Показатели, не соответствующие нормальному распределению, указывали как медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиля (Q25; Q75). При анализе параметрических значений в двух группах применяли критерий Стьюдента, непараметрических — критерий Манна-Уитни и Вилкоксона для несвязанных и связанных выборок соответственно. Качественные параметры оценивали при помощи χ^2 для несвязанных выборок и критерия МакНемара при парном сравнении. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

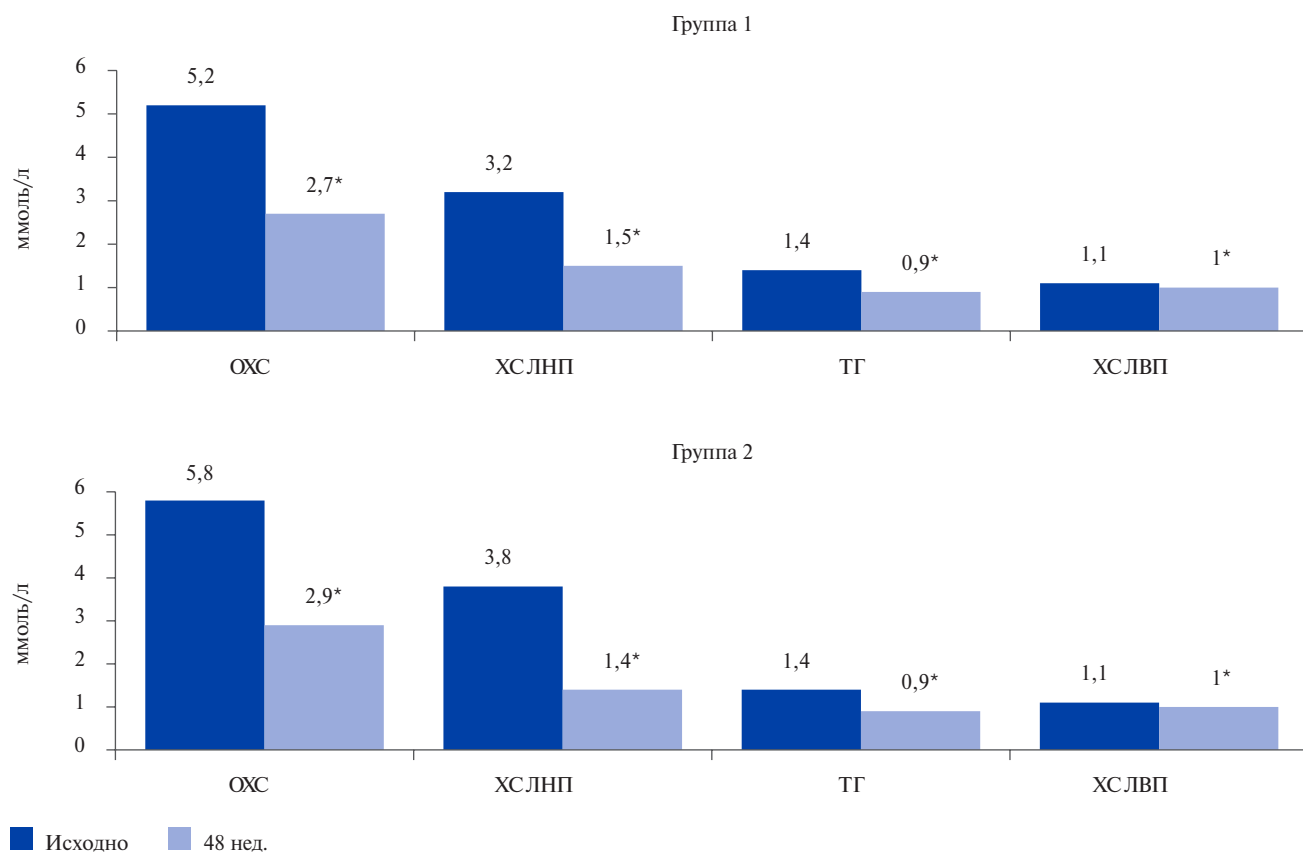


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между исходными значениями и 48-й нед.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

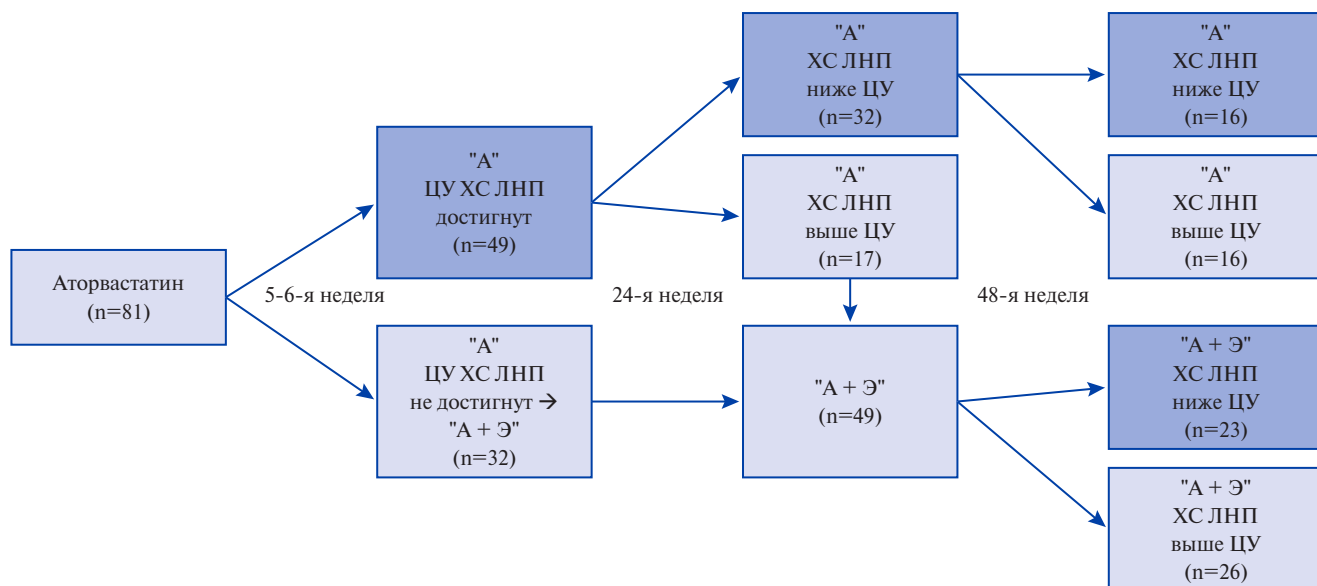


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от липидснижающей терапии на всех этапах исследования.

Сокращения: "А" — аторвастатин, "А+Э" — комбинация аторвастатина и эзетимиба, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ — целевой уровень.

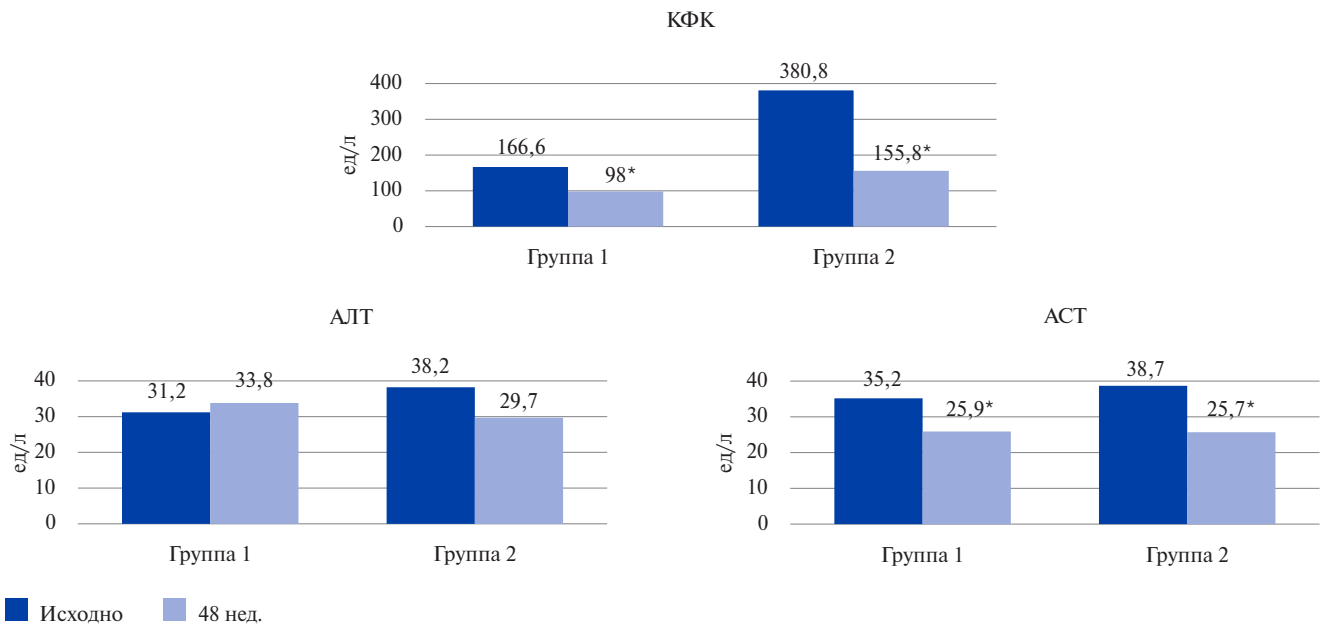


Рис. 3. Динамика ферментов крови в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между исходными значениями и 48-й нед.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа.

Результаты

Из 87 включенных пациентов исследование завершил 81 человек (93%), из них — 73 (90,1%) мужчины и 8 (9,9%) женщины. Средний возраст — 59 (53; 63) лет. Не закончили наблюдение 6 больных: 1 умер из-за декомпенсации ХСН; 1 сменил регион проживания; 4 пациента прекратили лечение вследствие низкой приверженности.

В зависимости от объема липидснижающей терапии были выделены: 1 группа ($n=32$) — монотерапия аторвастатином; 2 группа ($n=49$) — больные дополнительно получали эзетимиб. Группы не отличались по возрасту, антропометрическим и анамнестическим параметрам, стандартной фармакотерапии (табл. 1).

В 1 группе к окончанию наблюдения 31 человек (96,9%) принимал аторвастатин в дозе 80 мг и 1 пациент в дозе 40 мг (3,1%); во 2 группе — 42 (85,7%) и 7 (14,3%) больных, соответственно ($p=0,099$).

Динамика показателей липидного профиля. За время наблюдения в 1 группе ОХС снизился через 48 нед. на 48,1% за счет регресса ХС ЛНП на 53% и ТГ на 35,7% (рис. 1). В свою очередь, комбинированная терапия характеризовалась снижением ОХС на 50% через 48 нед. за счет благоприятной динамики ХС ЛНП на 63,2% и ТГ на 35,7%.

Количество больных, достигших ЦУ ХС ЛНП к окончанию наблюдения, в 1 группе составило 50%, во 2-й — 47%. Распределение больных в зависимости от липидснижающей терапии на всех этапах исследования представлено на рисунке 2. Важно отметить, что в 1 группе у 16 больных на промежуточных ви-

зитах значения атерогенных липопротеидов соответствовали целевым, однако к окончанию наблюдения выявлено превышение ЦУ. Фактически аторвастатин обеспечил снижение показателя менее пороговых значений через 48 нед. только в 20% случаев, поскольку в группу комбинированной терапии пациентов переводили при недостижении ЦУ ХС ЛНП на фоне монотерапии.

Оценка безопасности лечения. Комбинированная липидснижающая терапия показала высокую безопасность на протяжении всего периода наблюдения, сопоставимую с монотерапией аторвастатином. Зарегистрировано статистически значимое снижение АСТ и КФК при отсутствии динамики АЛТ в обеих группах (рис. 3).

Повышение АЛТ >3 верхних границ нормы (ВГН) на промежуточных визитах наблюдалось у двух человек 1-й (6%) и двух 2-й группы (4%; $p=0,680$). Следует подчеркнуть, что увеличения КФК >10 ВГН не выявлено ни у одного из включенных в исследование больных. Уровень КФК, превышающий 4 ВГН, на фоне аторвастатина зарегистрирован не был, при добавлении эзетимиба отмечен у одного больного (2%; $p=0,421$), в связи с чем больному была проведена коррекция лечения с уменьшением дозы аторвастатина до 40 мг при сохранении комбинированной терапии. Других побочных эффектов, потребовавших отмены терапии, в группах сравнения не выявлено.

Динамика структурно-функциональных характеристик артерий. По результатам УЗИ ОСА технологией RF лечение аторвастатином и эзетимибом характе-

Таблица 2

Динамика структурно-функциональных характеристик артерий в группах сравнения

Показатель	Группа	Исходно	24 нед.	p ₀₋₂₄	48 нед.	p ₀₋₄₈
Ультразвуковое исследование общих сонных артерий технологиями RF						
ТКИМ, мкм	1	802±150	765,6±123,4	0,012	760,9±161,7	0,432
	2	788 (702; 906)	716 (645; 878)	<0,001	705,1±94,5	<0,001
DC, 1/кПа	1	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,015; 0,02)	0,408	0,02 (0,015; 0,02)	1,000
	2	0,015 (0,01; 0,02)	0,02 (0,015; 0,025)	0,057	0,02 (0,015; 0,02)	0,361
СС, мм ² /кПа	1	0,85 (0,7; 0,95)	0,86 (0,74; 1,02)	0,176	0,88±0,29	0,830
	2	0,74 (0,55; 0,9)	0,84 (0,67; 1,06)	0,003	0,76 (0,65; 0,95)	0,143
Индекс α	1	4,8 (3,6; 5,7)	4,2±1	0,028	4,6±1,2	0,475
	2	5,2 (4; 6,3)	4,1 (3; 5,4)	0,002	4,5 (3,9; 5,5)	0,012
Индекс β	1	9,8 (7,5; 11,7)	8,7±2,1	0,030	9±2,4	0,199
	2	10,7 (8,1; 12,9)	8,4 (6,2; 10,9)	0,002	9 (8; 11,1)	0,012
loc PWV, м/с	1	7,8±1,4	7,1±1	0,011	7,4±1	0,241
	2	8,1 (6,9; 8,8)	7,3 (6,1; 8,3)	0,004	7,3 (6,7; 7,9)	0,028
Проба с постокклюзионной реактивной гиперемией						
ПЗВД, %	1	10,3 (6,6; 12,8)	13,2±6,6	0,192	11,9±5,5	0,378
	2	9,1 (5,6; 11,8)	12,8 (8,3; 15,8)	0,005	14,3±6,8	<0,001
ИРе	1	1,4±0,4	1,2 (1,1; 1,6)	0,704	1,4 (1,3; 1,7)	0,153
	2	1,6±0,7	1,3 (1,2; 1,8)	0,363	1,5 (1,2; 2,0)	0,455
Офисное артериальное давление						
САД, мм рт.ст.	1	129,2±14,6	130 (125; 135)	0,819	130 (125; 139)	0,778
	2	128,5±16,3	130 (125; 140)	0,052	128,5±13,4	0,873
ДАД, мм рт.ст.	1	80 (79; 82,5)	80 (70; 80)	0,334	80 (75; 87,5)	0,231
	2	80 (70; 90)	80 (80; 90)	0,379	78,7±8,8	0,501

Примечание: данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении, Me (Q25; Q75) — при неправильном распределении.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИРе — индекс реактивности, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, САД — систолическое артериальное давление, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СС — коэффициент поперечной податливости, DC — коэффициент поперечной растяжимости, loc PWV — локальная скорость распространения пульсовой волны, p — достоверность.

ризовалось благоприятным снижением толщины комплекса интима-медиа на повторных визитах на 9,1% и 10,5% по сравнению с исходным значением (табл. 2), в то время как на фоне монотерапии выявлен регресс показателя на 4,5% только на 24 нед. Аналогичная динамика в группах сравнения выявлена и для индексов жесткости α и β. Локальная скорость распространения пульсовой волны в 1 группе снизилась на 9,9% на двух повторных визитах, во 2 группе — только через 24 нед. на 9%. В свою очередь, коэффициент поперечной податливости СС в группе комбинированной терапии увеличился на промежуточном визите с последующим возвращением к исходному уровню; в группе сравнения показатель не изменился.

Оценка эндотелиальной функции выявила благоприятный прирост абсолютных значений ПЗВД через 24 и 48 нед. во 2 группе при отсутствии динамики показателя в 1 группе. Важно отметить, что выявленные различия в структурно-функциональных характеристиках артерий не зависели от офисного артериального давления, которое статистически значимо не изменялось в группах на протяжении всего периода наблюдения.

Динамика клинико-лабораторных маркеров ХСН.

Исходно уровень NT-proBNP преобладал у пациентов 2 группы. В дальнейшем выявлен регресс показателя на фоне комбинированной липидснижающей терапии, включавшей эзетимиб, уже через 24 нед. на 69,6%, через 48 нед. — на 72,4% по сравнению с исходным уровнем (рис. 4), в то время как монотерапия аторвастатином характеризовалась снижением NT-proBNP лишь к окончанию наблюдения (-75,5%).

Только в группе лечения эзетимибом выявлен прирост пройденного расстояния по данным теста 6-мин ходьбы на двух повторных визитах, соответственно, на 5,6% и 8,7%.

Обсуждение

Статины являются неотъемлемым компонентом лечения пациентов с ИМ, направленным на достижение ЦУ ХС ЛНП и улучшение отдаленного сердечно-сосудистого прогноза [4, 5]. Однако за последние 15 лет отношение к объему липидснижающей терапии и целевым значениям атерогенной фракции липопротеидов претерпело значительную эволюцию. Так, в клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена III пере-

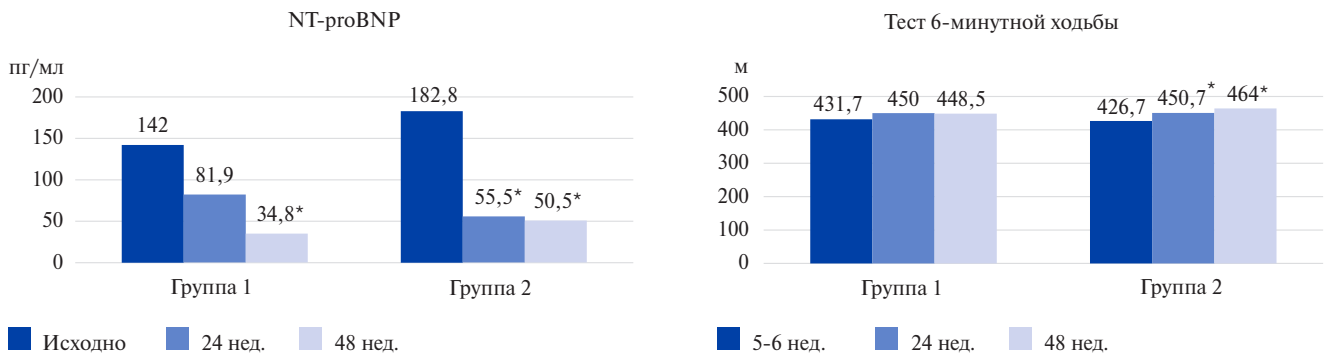


Рис. 4. Динамика маркеров ХСН в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные отличия между исходными значениями и последующими визитами.

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

смотра (2009г) указывалось на необходимость назначения статинов у лиц очень высокого риска при уровне ХС ЛНП $>2,0$ ммоль/л [8]. По мере завершения рандомизированных клинических исследований ЦУ ХС ЛНП снижался с 2,0 ммоль до 1,8-1,5-1,4 ммоль/л [9-11], более строгие критерии привели к уменьшению эффективности высокодозовой статинотерапии с 45% до 22% [12]. Очевидная связь риска повторных сердечно-сосудистых событий с характеристиками липидного профиля повлекла за собой рекомендации по использованию дополнительных приемов для снижения ХС ЛНП, в первую очередь комбинации статинов и эзетимиба.

Исследование IMPROVE-IT показало, что лечение статином в высокой дозе и эзетимибом по сравнению с монотерапией статином позволяет эффективнее контролировать ХС ЛНП (1,4 ммоль/л vs 1,8 ммоль/л) в течение года после острого коронарного синдрома, снижая относительный и абсолютный сердечно-сосудистый риск на 6,4% и 2%, соответственно [7]. В настоящей работе дополнительное назначение эзетимиба также характеризовалось явной позитивной динамикой параметров липидного обмена. Примечательно, что добавление эзетимиба к аторвастатину в высокой дозе не сопровождалось более выраженным уменьшением холестерина липопротеидов высокой плотности.

В нашей работе применение аторвастатина привело к снижению ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и $\geq 50\%$ лишь у 20% больных, тогда как добавление эзетимиба характеризовалось достижением целевых значений в 2,4 раз чаще. Представленные результаты согласуются с литературными данными. Так, в исследовании DA VINCI лечение статинами в различных дозах позволило снизить ХС ЛНП ниже пороговых значений у 14-22% пациентов очень высокого риска, двойная липидснижающая терапия — в 37% случаев [12].

Важным результатом настоящей работы является демонстрация безопасности комбинации Отрио

и аторвастатина. Поскольку повышение КФК и АСТ более специфично для острой стадии ИМ, их уровень закономерно снизился в двух группах спустя 24 и 48 нед. В ряде исследований комбинированная липидснижающая терапия, включавшая эзетимиб, также характеризовалась хорошей переносимостью [7].

Известно, что эзетимиб способствует снижению ХС ЛНП, жиров в печени и циркулирующих свободных жирных кислот, что сопровождается уменьшением инсулинорезистентности, восстановлением эндотелиальной функции, стабилизацией атеросклеротических бляшек, наряду с противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [13].

Влияние эзетимиба в дополнение к терапии высокими дозами аторвастатина на состав атеросклеротических бляшек было продемонстрировано у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в исследовании OUSTIVUS [14]. По результатам внутрисосудистого УЗИ через 12 мес. терапии эзетимибом в дополнение к аторвастатину наблюдалось уменьшение объема атеромы, не связанной с ИМ. По данным исследования PRECISE-IVUS также был выявлен более выраженный регресс коронарных бляшек на фоне лечения статинами и эзетимибом [6].

В настоящей работе мы проводили комплексное неинвазивное исследование артерий. По данным УЗИ технологией RF отмечена благоприятная динамика большинства анализируемых структурно-функциональных характеристик ОСА в группе комбинированной гиполипидемической терапии. Кроме того, только применение эзетимиба в исследуемой когорте больных сопровождалось улучшением эндотелиальной функции по результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией. По данным Nochioka K, et al., эзетимиб значительно улучшал ПЗВД и снижал активность Rho-киназы у здоровых добровольцев [15].

Также у пациентов, получавших эзетимиб в сочетании со статинами, наблюдалось улучшение толерантности к физической нагрузке по данным теста

6-мин ходьбы с более ранним регрессом лабораторного маркера ХСН. Однако механизмы данных благоприятных изменений еще предстоит уточнить.

Заключение

Полученные результаты подтверждают целесообразность добавления эзетимиба к статинам в рамках вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска в связи с максимально выраженным гипوليлипидемическим действием и значительно более высокой частотой достижения целевых значений ХС ЛНП. Кроме того, двойное блокирование холестерина на уровне всасывания в кишечнике

и образования в печени способствовало улучшению структурно-функциональных свойств ОСА, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров ХСН. Продемонстрированная безопасность двойной липидснижающей терапии остается исключительно важным фактором, который, вероятно, позволит преодолеть терапевтическую инертность и улучшить комплаенс больных в реальной клинической практике.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

Литература/References

- Health care in Russia. 2021: stat. sb. Rosstat. 2021:171. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. Росстат. 2021:171.
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
- Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-56. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046.
- Russian Society of Cardiology (RSC). Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE—IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6S3):3-58. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6S3):3-58. EDN: WKFBDD.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2012;4s(1):4-32. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2012;4s(1):4-32.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5-22.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Shaposhnik II, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. Kardiologia. 2019;59(12S):12-7. (In Russ.) Шапошник И.И., Генкель В.В. Плейотропные эффекты эзетимиба. Кардиология. 2019;59(12S):12-7. doi:10.18087/cardio.n875.
- Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. Cardiovasc Revasc Med. 2017;18(2):110-7. doi:10.1016/j.carrev.2016.11.010.
- Nochioka K, Tanaka S, Miura M, et al. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. Circ J. 2012;76(8):2023-30. doi:10.1253/circj.cj-12-0331.