

## Розувастатин и эзетимиб у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

И. Т. Абесадзе, М. З. Алугишвили, Н. Л. Лоховинина,  
И. В. Титенков, К. В. Корженевская,  
Р. Я. Нильк, А. В. Панов

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:** Алугишвили  
Марианна Захариевна,  
ФГБУ «Федеральный медицинский ис-  
следовательский центр имени В. А. Ал-  
мазова» Минздрава России, пр. Пархо-  
менко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия,  
194156.  
E-mail: marianna-alugishvili@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 29.10.14  
и принята к печати 20.11.14.*

### Резюме

**Цель исследования** — динамическая оценка функционального состояния эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов после коронарного шунтирования с точки зрения гипополипидемического и возможного плейотропного эффектов розувастатина и эзетимиба. **Материалы и методы.** У 92 пациентов с ишемической болезнью сердца и выполненной операцией прямой реваскуляризации миокарда с помощью коронарного шунтирования определена динамика функционального состояния эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов на фоне гипополипидемической терапии симвастатином и эзетимибом. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали путем определения величины эндотелийзависимой вазодилатации (Vingmed CPM 800, линейный датчик 5,5–7,5 МГц) по методике D. Celermajer с соавторами. Оксидантную активность лейкоцитов изучали методом хемилюминесценции на хемилюминометре ИКВ 1251. Группу контроля составили практически здоровые мужчины — 22 человека (средний возраст  $51,3 \pm 1,6$  года). **Результаты.** Исходно у обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено увеличение стимулированной оксидантной активности лейкоцитов и нарушение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Установлено, что в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца на протяжении первого года после хирургической реваскуляризации миокарда назначение в дополнение к симвастатину селективного блокатора всасывания холестерина эзетимиба 10 мг/сутки или его замена на розувастатин 10 мг/сутки сопровождается дополнительным снижением холестерина липопротеинов низкой плотности, показателей стимулированной оксидантной активности лейкоцитов и положительной динамикой величины эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, оксидантная активность лейкоцитов, коронарное шунтирование, розувастатин, эзетимиб.

*Для цитирования:* Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З., Лоховинина Н. Л. и др. Розувастатин и эзетимиб у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):591–599.

## Rosuvastatin and ezetimibe in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting

I. T. Abesadze, M. Z. Alugishvili, N. L. Lokchovinina,  
I. V. Titenkov, K. V. Korzhenevskaya,  
R. Y. Nilk, A. V. Panov

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg,  
Russia

**Corresponding author:**

Marianna Z. Alugishvili,  
MD, PhD, Federal Almazov Medical Research  
Centre, scientific research department of  
coronary heart disease, 15 Parkhomenko  
street, St Petersburg, 194156, Russia.  
E-mail: marianna-alugishvili@yandex.ru

Received 29 October 2014; accepted  
20 November 2014.

### Abstract

**Objective.** To evaluate the relationship between endothelial dysfunction, proinflammatory activity of leucocytes and pleiotropics effects of hypolipidemic therapy by rozuvasatatin vs. simvastatin (as monotherapy and in combination with ezetimibe) in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery (CABG). **Design and methods.** Altogether 92 patients with coronary artery disease (study group) and 22 healthy individuals (a control group) were enrolled. Vascular endothelial function was evaluated by brachial artery response assessment (endothelium-dependent vasodilatation test, the method by D. Celermajer and co-authors, Vingmed CPM 800). Proinflammatory activity of leucocytes was measured by chemiluminescent microscopy, and the severity of atherosclerotic coronary lesions was assessed by invasive coronary angiography. Endothelial function, leucocytes activity and lipid levels were determined before CABG and 12 months after revascularization. **Results.** Patients with coronary artery disease showed more complex disorders involving endothelial dysfunction and higher levels of leucocytes activity. The clinical effect of CABG (absence of angina pectoris and negative result of stress-echo test during 1-year of follow-up) was found in 80,6%. Combination lipid lowering therapy (simvastatin 20 mg and ezetimibe 10 mg) and monotherapy by rosuvastatin 10 mg compared to monotherapy by simvastatin 20 mg demonstrated higher efficiency regarding target lipid levels achievement and improvement of endothelial function and stimulated oxidant activity of leucocytes.

**Key words:** endothelial dysfunction, oxidant activity of leukocytes, coronary artery bypass surgery, rosuvastatin, ezetimibe.

*For citation: Abesadze IT, Alugishvili MZ, Lokchovinina NL et al. Rosuvastatin and ezetimibe in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):591–599.*

### Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является основным методом инвазивного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет в значительной степени уменьшить либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром и увеличить продолжительность жизни пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла. Между тем у больных ИБС с выполненной операцией КШ сохраняется риск развития рецидива симптоматики

ИБС вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий и закрытия сформированных аорто-коронарных и маммарно-коронарных анастомозов. Приблизительно у 10% больных, перенесших операцию КШ, происходит окклюзия венозных аорто-коронарных шунтов в течение 2 месяцев после операции и еще у 10% — в течение 1 года после операции [1, 2]. В одном из исследований проспективного наблюдения пациентов, перенесших КШ, отмечено возобновление клиники стенокардии

у 30% больных в течение первого года, у 46% — по прошествии 3 лет, а у 50% — по прошествии 8 лет. С этих позиций интенсивность мер вторичной профилактики у данной категории пациентов приобретает особое значение. Во-первых, данная группа больных может быть исходно определена как имеющая тяжелое многососудистое и/или стволовое поражение коронарного русла, а значит — высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Во-вторых, в случае рецидивирования клиники ИБС после выполненной хирургической реваскуляризации медикаментозное лечение часто оказывается малоэффективным, а повторное выполнение операции КШ сопряжено с высоким риском и значительными техническими сложностями. Сегодня в лечении больных с рецидивом симптоматики ИБС после операции КШ активно разрабатываются методы эндоваскулярного вмешательства на нативных артериях и/или шунтах, однако их непосредственная и отдаленная эффективность требует уточнения. Таким образом, медикаментозная профилактика и контроль факторов риска у пациентов после КШ представляют особую значимость ввиду тяжелого течения атеросклероза и ограниченных возможностей последующего инвазивного лечения.

Рекомендации по вторичной медикаментозной профилактике ИБС, основанные на документах Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (АСС/АНА), предполагают длительное применение после КШ аспирина, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-Кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинов), а при высоком риске — бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [4, 5]. Результаты клинических исследований по изучению эффектов снижения липидов, опубликованных в последнее время, привели к необходимости введения в последней редакции руководства ЕОК (2014) целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных ИБС после КШ, соответствующего 1,8 ммоль/л и ниже или хотя бы его снижению более 50% от исходного. В практическом отношении достижение таких низких уровней ХС ЛПНП возможно с помощью современных статинов в высоких дозах либо при использовании комбинированной терапии.

Одним из статинов, обладающих высокой эффективностью уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), является розувастатин, гиполипидемическая активность которого возрастает с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут). Клиническая эффективность розувастатина доказана в большой

программе GALAXY, в рамках которой было проведено 18 многоцентровых исследований препарата, разделенных на три большие категории: 1) изучение влияния розувастатина на липиды и маркеры воспаления: COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, POLARIS, PULSAR, STELLAR; 2) изучение влияния розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий: ASTEROID, METEOR, ORION; 3) изучение влияния розувастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистую и общую смертность: AURORA, CORONA, JUPITER [6]. В этих исследованиях установлено положительное влияние розувастатина на всех этапах развития атеросклеротического процесса. Серьезным шагом в повышении возможностей коррекции дислипидемии и улучшения прогноза пациентов ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда является появление эзетимиба — препарата, который уменьшает поступление холестерина в кровоток путем ингибирования его абсорбции из полости кишечника и, соответственно, обладает потенциальной возможностью усиления действия статинов. Важной характеристикой гиполипидемических препаратов являются их нелипидные, так называемые плейотропные, свойства, которые, вероятно, имеют существенное значение в конечной клинической эффективности терапии.

В последние годы в патогенезе атеросклероза большое внимание уделяется дисфункции эндотелия сосудистой стенки. Интегральным показателем функционального состояния эндотелия рассматривается величина эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (ЭЗВД) [7]. Показано, что первыми на функциональные нарушения эндотелиальных клеток при атеросклерозе реагируют лейкоциты [9, 10]. Активные фагоцитирующие лейкоциты в наибольшей степени обладают способностью к образованию свободных радикалов кислорода, развитию оксидативного стресса, в результате чего происходит избыточная адгезия клеточных элементов крови, их миграция и накопление в субэндотелиальном пространстве. Эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие является начальным этапом воспалительного ответа, который играет важную роль как в формировании атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией и развитием острых форм ИБС, в том числе после КШ [11]. С учетом важной роли эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия в механизмах развития и прогрессирования ИБС актуальной представляется динамическая оценка

функционального состояния эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов после КШ с точки зрения гипополипидемического и возможного плейотропного эффектов розувастатина и эзетимиба, что и явилось **целью настоящего исследования**.

### Материалы и методы

В исследование включались пациенты со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ФК), направленные на хирургическую реваскуляризацию миокарда. В конечном результате были отобраны 92 больных. Специальным критерием отбора являлся прием симвастатина исходно при направлении на КШ в дозе 20 мг/сутки. Средний возраст отобранных пациентов на момент исследования составил  $51,4 \pm 7,9$  года, всего включено 80 (87%) мужчин и 12 (13%) женщин. Продолжительность анамнеза ИБС в виде стенокардии напряжения различных ФК до включения в исследование составила в среднем  $3,8 \pm 3,4$  года. Стенокардия напряжения II ФК определена у 16 больных (17%), III ФК — у 58 (63%), 18 (20%) больных имели клинику стенокардии, соответствующую IV ФК. Средняя выраженность стенокардии соответствовала  $2,96 \pm 0,2$  ФК. Не включались в исследование больные с перенесенным Q-ИМ, нарушением мозгового кровообращения, значимой артериальной гипертензией, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, системными заболеваниями, нарушениями функции почек и печени, застойной сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 40%).

Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы. 40 больных были рандомизированы в 2 основные группы: группа А — 20 больных, которым вместо симвастатина назначен розувастатин в дозе 10 мг; группа В — 20 больных, которым дополнительно к 20 мг симвастатина назначался эзетимиб в суточной дозе 10 мг. Оставшиеся 52 пациента группы сравнения продолжали прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. Кроме этого, пациенты до КШ получали стандартную терапию, включающую прием дезагрегантов (отменялись перед КШ), бета-адреноблокаторов и/или антагонистов кальция, при необходимости — нитратов.

У всех включенных больных оценивались следующие показатели: уровень липидов крови, функциональное состояние эндотелия сосудов с помощью определения величины ЭЗВД плечевой артерии и оксидантная активность лейкоцитов. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом сканере «Vingmed CPM» 800 линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике, описанной D. Celermajer и соавторами [7]. В норме диаметр

плечевой артерии увеличивается более чем на 10%. Оксидантную активность лейкоцитов изучали методом хемилюминесценции на хемилюминометре ИКВ 1251. Для определения индуцированной хемилюминесценции использовался формилловый пептид — формилметионил-лейцин-фенилаланин. Результаты выражали в милливольтгах (мВ). Группу контроля при оценке функционального состояния эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов составили практически здоровые мужчины — 22 человека (средний возраст  $51,3 \pm 1,6$  года).

Период активного наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. Оценивались следующие показатели: клинический эффект операции (устранение стенокардии, рецидив стенокардии, развитие острых коронарных синдромов), повторно определялись уровень липидов крови, ЭЗВД плечевой артерии и оксидантная активность лейкоцитов, контролировался уровень печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

Полученные первичные данные подвергались математической обработке на компьютере с использованием прикладных программ Statistica ver. 6,0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и для парных измерений; анализ взаимосвязей между изучаемыми показателями выполнен по методу Спирмена и Пирсона.

### Результаты и их обсуждение

Среднее значение ЭЗВД плечевой артерии у больных ИБС было существенно ниже, чем этот показатель у здоровых мужчин ( $6,0 \pm 1,2$  и  $12,1 \pm 1,4$  соответственно;  $p = 0,04$ ), что является отражением современных представлений о патогенетической роли дисфункции эндотелия сосудов в развитии ИБС (табл. 1). При этом у 56 (61%) больных выявлено недостаточное расширение плечевой артерии при выполнении пробы с реактивной гиперемией (менее 10%), у 20 (22%) больных наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция при проведении пробы, а у 16 (17%) пациентов были выявлены нормальные значения ЭЗВД плечевой артерии.

Развитие спазма плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией рассматривается как проявление особенно тяжелых расстройств функционального состояния эндотелия. В группе больных ИБС чаще, чем в группе контроля, выявлялась вазоконстрикторная реакция при проведении

Таблица 1

**ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ДИЛАТАЦИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ И ОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Показатели	Контроль (n = 22)	ИБС (n = 92)
ЭЗВД, %	12,1 ± 1,4	6,0 ± 1,2*
СпХЛ, МВ	2,1 ± 0,8	4,08 ± 0,95
СтХЛ, мВ	14,4 ± 2,9	17,6 ± 2,4*

**Примечание:** ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; СпХЛ — спонтанная хемилюминесценция лейкоцитов; СтХЛ — стимулированная хемилюминесценция лейкоцитов; \* —  $p < 0,05$  относительно контроля.

пробы (22 и 14% соответственно;  $p = 0,002$ ). Это может указывать на параллельное развитие нарушений функционального состояния эндотелия и вегетативной регуляции у больных ИБС.

При проведении корреляционного анализа не выявлено значимых связей между величиной ЭЗВД и уровнем ЛПНП ( $r = 0,114$ ;  $p = 0,2$ ), ЭЗВД и уровнем триглицеридов ( $r = -0,110$ ;  $p = 0,3$ ), ЭЗВД и общим ХС ( $r = 0,051$ ;  $p = 0,6$ ).

Показатели спонтанной (СпХЛ) и стимулированной (СтХЛ) хемилюминесценции лейкоцитов, отражающие генерацию свободных радикалов кислорода у пациентов с различными вариантами течения ИБС, представлены в таблице 1.

Исследование оксидантной активности лейкоцитов выявило, что показатели СтХЛ были выше контрольных значений при ИБС. Показатель СпХЛ при ИБС не отличался от контрольных значений. При проведении корреляционного анализа не выявлено значимых связей между величиной СтХЛ лейкоцитов и показателями липидного спектра сыворотки крови. Выявлена значимая отрицательная связь между значением СтХЛ лейкоцитов и величиной ЭЗВД плечевой артерии у больных ИБС ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,01$ ).

Через один месяц после КШ стенокардия во всей группе больных соответствовала 0,2 ±

0,13 ФК. Через год наблюдения клинические признаки стенокардии отсутствовали у 74 (80,4%) больных, у 18 (19,6%) пациентов ишемический тест был положительным, из них у 7 отмечалась стенокардия напряжения I ФК, у 6 — II ФК, у 1 — III ФК. Стенокардия во всей группе больных соответствовала 0,4 ± 0,07 ФК. Снижение ФК стенокардии через год после КШ составило 86,5%.

Суммарно через 12 месяцев терапии розувастатином величина ХС ЛПНП дополнительно снизилась на 25% и достигла уровня менее 2,5 ммоль/л у 10 больных (50%). У 4 больных (20%) терапия привела к снижению уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, то есть был достигнут целевой уровень согласно последним международным рекомендациям. Все пациенты данной группы закончили исследование, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата (табл. 2).

На фоне 12-месячной комбинированной терапии симвастатином (20 мг/сут) и эзетимибом (10 мг/сут) в отобранной группе из 20 пациентов уровни ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л были достигнуты у 11 больных (55%); у 3 пациентов ХС ЛПНП снизился менее 1,8 ммоль/л. Суммарное дополнительное снижение величины ХС ЛПНП составило 22%. У одного пациента гиполипидемическая терапия

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ И КОМБИНАЦИИ СИМВАСТАТИНА С ЭЗЕТИМИБОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ СИМВАСТАТИН 20 МГ/СУТКИ**

Группы	Розувастатин 10 мг (n = 20)		Симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (n = 20)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
ОХ, ммоль/л	5,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4**	5,4 ± 0,6	4,8 ± 0,2**
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1*	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,4	2,7 ± 0,2**	3,7 ± 0,2	3,0 ± 0,2**

**Примечание:** ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

**ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ И КОМБИНАЦИИ  
С ЭЗЕТИМИБОМ НА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМУЮ ДИЛАТАЦИЮ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ  
И ОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ  
ПОСЛЕ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ СИМВАСТАТИН 20 мг/СУТКИ**

Группы	Розувастатин 10 мг (n = 20)		Симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг (n = 20)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
ЭЗВД, %	6,0 ± 1,2	10,4 ± 1,6%*	5,72 ± 0,52	9,8 ± 1,5%*
СпХЛ, мВ	4,05 ± 0,84	4,0 ± 0,90	4,05 ± 0,84	4,0 ± 0,90
СтХЛ, мВ	17,6 ± 2,4*	13,3 ± 2,2*	18,1 ± 3,6	15,2 ± 2,2*

**Примечание:** ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; СпХЛ — спонтанная хемилюминесценция лейкоцитов; СтХЛ — стимулированная хемилюминесценция лейкоцитов; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

была отменена в связи со значимым повышением уровня печеночных ферментов.

Таким образом, замена симвастатина 20 мг/сутки на розувастатин 10 мг/сутки так же, как и присоединение эзетимиба, привела к дополнительному снижению ХС ЛПНП на 20–25%.

Динамика показателей функционального состояния эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов на фоне различных режимов гиполипидемической терапии представлена в таблице 3.

Как видно из представленной таблицы, симвастатин в сочетании с эзетимибом так же, как и розувастатин, приводили к значительному улучшению функционального состояния эндотелия и снижению стимулированной оксидантной активности лейкоцитов у больных, ранее принимавших монотерапию симвастатином. При сопоставлении различных режимов гиполипидемической терапии установлено возрастание показателя ЭЗВД плечевой артерии как у пациентов, получающих комбинацию симвастатина с эзетимибом, так и розувастатин. Кроме того, парадоксальные вазоконстрикторные реакции в этих группах больных больше не определялись.

Анализ клинических эффектов различных режимов гиполипидемической терапии не выявил существенных различий в клинических исходах КШ на протяжении 12 месяцев наблюдения во всех исследуемых группах больных. Это может быть связано с недостаточным для подобного анализа объемом выборки исследуемых пациентов, а также относительно коротким сроком наблюдения.

Таким образом, анализ литературных данных и результаты проведенного исследования свидетельствуют о новых возможностях современной гиполипидемической терапии у больных ИБС после КШ. Принятые в настоящее время в США клинические рекомендации АСС/АНА по гиполи-

пидемической терапии от 2013 года относят пациентов после реваскуляризации миокарда к группе высокого риска, где показано высокодозное применение в качестве монотерапии двух статинов, помимо традиционно применяемого аторвастатина в дозе 80 (40) мг/сут, а также розувастатина в дозе 40 (20) мг/сут [12]. Выраженные уже в начальной дозе 10 мг/сутки эффекты розувастатина в нашем исследовании в отношении дисфункции эндотелия и оксидантной активности лейкоцитов позволяют предполагать положительное влияние препарата на отдаленный прогноз у пациентов после КШ. Очевидна в настоящее время необходимость более активного внедрения в клиническую практику стратегии применения у больных высокого риска современных высокоактивных статинов в максимально переносимых дозах. Важно отметить, что в 2004 году были проанализированы фармакоэкономические аспекты применения розувастатина [13]. При моделировании результатов исследований STELLAR, MERCURY I, HeFT установлено, что розувастатин имеет более высокую клиническую эффективность при расчете на 1 мг и его применение наиболее оптимально с точки зрения эффективности затрат по сравнению с другими оригинальными статинами. Такая тенденция отмечена у всех субпопуляций пациентов, но наиболее выражена в субпопуляции больных с высоким риском.

С другой точки зрения, последние рекомендации АСС/АНА оставляют место для применения эзетимиба, например, у тех пациентов, которые не переносят статины, или у которых статинов недостаточно для достижения требуемой степени снижения уровня ХС ЛПНП (на 50%). Недавно были представлены результаты исследования IMPROVE-IT, в котором участвовали 39 стран и было включено более 18 000 пациентов в стабильном состоянии

после перенесенных за < 10 дней до рандомизации острых коронарных синдромов [14]. Пациенты рандомизировались в группы, получавшие или только симвастатин в дозе 40 мг, или 40 мг симвастатина в комбинации с 10 мг эзетимиба. Медиана периода наблюдения составила 7 лет. В течение этого периода добавление эзетимиба к 40 мг симвастатина привело к снижению частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, нестабильной стенокардии с необходимостью повторной госпитализации, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% по сравнению с теми пациентами, которые получали только симвастатин ( $p = 0,016$ ). Число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного из перечисленных событий в течение 7 лет, составило 50. Это первое исследование, в котором удалось показать клиническую пользу от добавления к статинам какого-либо другого гиполипидемического препарата. Интересным аспектом для осмысления результатов исследования IMPROVE-IT является значительное изменение медицинской практики за те годы, которые прошли с момента разработки его дизайна и начала включения пациентов. Это положение прямым образом касается и проведенного нами исследования. Частота применения симвастатина, который является умеренно активным статином, сейчас значительно ниже, чем несколько лет назад. Более того, его применение сейчас не считается оптимальной тактикой ведения категории больных высокого риска. Исследование IMPROVE-IT не дает ответа на вопрос о том, как повлияет на эффективность лечения присоединение эзетимиба к рекомендуемым сегодня к использованию аторвастатину и розувастатину, что, очевидно, является перспективным направлением современных исследований по гиполипидемической терапии. В любом случае в настоящее время назрела необходимость более активного внедрения в клиническую практику стратегии применения у больных высокого риска, включая пациентов после КШ, современных гиполипидемических средств в максимально переносимых дозах.

### Заключение

Для больных ИБС с многососудистым типом поражения коронарных артерий характерны большие величины стимулированной хемилюминесценции лейкоцитов, меньший прирост диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией и большая частота вазоспастических реакций, чем у пациентов с поражением одной коронарной артерии.

Дополнительное назначение эзетимиба на протяжении 12 месяцев после КШ потенцирует гипо-

липидемический эффект симвастатина, снижает стимулированную оксидантную активность лейкоцитов и улучшает функциональное состояние эндотелия.

Розувастатин уже в начальной суточной дозе 10 мг/сут у больных после КШ, ранее принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут, приводит к дополнительному снижению ХС ЛПНП и также значительно улучшает дисфункцию эндотелия и оксидантную активность лейкоцитов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Благодарности

Статья опубликована при поддержке компании AstraZeneca (Великобритания).

### Список литературы / References

1. ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110(9):1168–1176.
2. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L et al. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation*. 1985;72(Suppl V):71–78.
3. Frey RR, Brusckhe AV, Vermeulen FE. Serial angiographic evaluation 1 year and 9 years after aorta-coronary bypass: a study of 55 patients chosen at random. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87(2):167–174.
4. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2014) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*;35 (35):2383–2431.
5. Fihn SD, Cardin JM, Abrams J et al. CF/AHA/ACP/FCP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):44–164.
6. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177–193.
7. Celermajer D. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 1998;32(Suppl 3):29–32.
8. Vanhoutte PM. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertens*. 1999;17(8):1047–1058.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143.
10. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365–372.
11. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844–2850.
12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl. 2): S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

13. Рудакова А. В. Розувастатин: фармакоэкономические аспекты применения. *Клин. фармакол. тер.* 2004;13(4):29–32. [Rudakova AV. Rosuvastatin: pharmacoeconomic issues. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2004;13(4):29–32. In Russian].

14. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014 Aug;168(2):205–212.

#### **Информация об авторах:**

Абесадзе Инга Тенгизовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела (НИО) ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алугишвили Марианна Захариевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лоховина Наталья Львовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Титенков Игорь Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Корженевская Карина Вячеславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нильк Ростислав Ярославович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.