

# Достижение целевого уровня холестерина — компонент успешного лечения ишемической болезни сердца. Клинический случай

Ю.А. Карпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описать преимущества использования комбинации розувастатина и эзетимиба в качестве средства липид-снижающей терапии при ишемической болезни сердца (ИБС).

**Основные положения.** Дислипидемию следует корректировать с использованием фармакологических вмешательств, а также с помощью модификации образа жизни. Пациенты с установленным диагнозом ИБС имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому у них рекомендуется добиваться значительного снижения уровня атерогенных фракций холестерина, холестерина ЛПНП (ХсЛПНП) менее 1,4 ммоль/л. Применение фиксированной комбинации розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (Розулип Плюс) позволило значительно улучшить показатели липидного профиля с достижением рекомендуемого в настоящее время целевого уровня ХсЛПНП у пациента с ИБС.

**Заключение.** Показан отличный клинический и лабораторный результат применения новой фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, а в качестве дополнительных аргументов в ее пользу можно привести уменьшение стоимости терапии и удобство приема с увеличением приверженности пациентов к лечению.

**Ключевые слова:** розувастатин, эзетимиб, ишемическая болезнь сердца, липиды, холестерин.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Карпов Ю.А. Достижение целевого уровня холестерина — компонент успешного лечения ишемической болезни сердца. Клинический случай. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 42–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-42-49

# Target Cholesterol Level Achievement as a Component of Successful Ischemic Heart Disease Management. A Case Study

Yu.A. Karpov

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** to describe the benefits of using a combination of rosuvastatin and ezetimibe for lipid-reducing therapy in ischemic heart disease.

**Key Points.** Dyslipidemia should be corrected pharmacologically as well as with the help of lifestyle modifications. Patients with known ischemic heart disease are at very high risk of cardiovascular complications, therefore it is recommended to achieve significant reduction in atherogenic cholesterol fractions, LDL cholesterol to NMT 1.4 mmol/L, in this population. Use of fixed combinations of rosuvastatin 20mg and ezetimibe 10 mg (Rosulip Plus) allows significantly improving lipid profile with achievement of currently recommended target LDL cholesterol levels in ischemic heart disease patients.

**Conclusion.** An excellent clinical and laboratory results from using the new fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe were demonstrated; additional evidences of the benefits are reduction in the cost of therapy and convenient administration with improved adherence.

**Keywords:** rosuvastatin, ezetimibe, ischemic heart disease, lipids, cholesterol.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Karpov Yu.A. Target Cholesterol Level Achievement as a Component of Successful Ischemic Heart Disease Management. A Case Study. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 42–49. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-42-49

## ВВЕДЕНИЕ

Основными целями лечения пациентов с ИБС являются устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) 2019 г. по лечению хронического коронарного синдрома (ХКС) [2] отмечается, что оптимальным можно считать то лечение, которое удов-

летворительно контролирует симптомы и предупреждает сердечные события, ассоциированные с ХКС, с максимальной приверженностью пациента и минимальными нежелательными явлениями [3].

Вторичная профилактика сердечных событий или снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и внезапной смерти способствует решению

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. E-mail: yuri\_karpov@inbox.ru

важнейшей задачи здравоохранения по увеличению продолжительности жизни, поскольку именно смертность, обусловленная ИБС, доминирует в структуре смертности в нашей стране [4].

В соответствии с новыми рекомендациями по лечению ХКС [2], профилактика осложнений ИБС осуществляется с помощью назначения на постоянной основе антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела), а при высоком ишемическом риске антитромботическая терапия усиливается с помощью присоединения второго антиагреганта или антикоагулянта ривароксабана в низкой дозе (табл. 1); липид-снижающих препаратов, в первую очередь статинов с присоединением при необходимости эзетимиба и ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) с обязательным достижением целевого уровня холестерина ЛПНП (ХсЛПНП); препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, с доказательствами эффективности — ингибиторов АПФ периндоприла и рамиприла, а при их непереносимости — блокаторов ангиотензиновых рецепторов, в первую очередь у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ, перенесенным ИМ, СД, АГ, однако и у больных ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска.

В схеме превентивного лечения ИБС также указаны  $\beta$ -блокаторы, которые рекомендуются всем пациентам после перенесенного ИМ (табл. 2).

Среди перечисленных направлений снижения риска неблагоприятных событий у больных ИБС особое место занимает липид-снижающая терапия, которая не только

должна быть назначена всем больным с установленным диагнозом ИБС, но и предполагает проведение контроля уровня ХсЛПНП с достижением и поддержанием целевого показателя без ограничений по длительности.

Следует напомнить, что необходимость назначения статинов пациентам со стабильной ИБС с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений впервые доказана более 25 лет тому назад в клиническом исследовании 4S [5].

В этом исследовании впервые установлена эффективность статинов у больных ИБС с исходным уровнем общего холестерина (ОХ) от 5,2 до 8,0 ммоль/л. На фоне терапии симвастатином 20 мг с увеличением дозы до 40 мг при уровне ОХ через 18 недель свыше 5,2 ммоль/л общая смертность в течение в среднем 5,4 года снизилась на 30%, а сердечно-сосудистая — на 42% по сравнению с таковыми в группе плацебо. Такое улучшение прогноза достигнуто при снижении содержания ОХ в среднем на 35%.

Во всех последующих исследованиях показано, что клинический результат главным образом зависит от степени уменьшения концентрации ХсЛПНП. Например, в клиническом исследовании PROVE IT большее снижение уровня ХсЛПНП у пациентов с ОКС на фоне назначенного вскоре после поступления аторвастатина в дозе 80 мг сопровождалось более выраженным уменьшением заболеваемости и смертности, чем у пациентов, получавших правастатин в дозе 40 мг [6]. Эти и другие многочисленные данные стали основанием для создания концепции целевого уровня ХсЛПНП, достижение которого — важнейшая задача при лечении больных ИБС [7].

Таблица 1 / Table 1

**Рекомендации European Society of Cardiology 2019 г.: антитромботическая терапия у лиц с хроническим коронарным синдромом и синусовым ритмом [2]**  
**2019 Recommendations of the European Society of Cardiology: antithrombotic therapy in individuals with chronic coronary syndrome and sinus rhythm [2]**

| Рекомендации / Recommendations  | Класс / Class | Уровень доказательств / Evidence level |
|---|---------------|--|
| Ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг 1 раз в сутки рекомендована пациентам с предшествующим инфарктом миокарда или реваскуляризацией / Acetylsalicylic acid (ASA) 75–100mg once daily is recommended to patients with a history of myocardial infarction and revascularisation   | I             | A                                      |
| Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки рекомендован в качестве альтернативы при непереносимости АСК / Clopidogrel 75mg once daily is recommended as an alternative in case of ASA intolerance  | I             | B                                      |
| Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки может быть рассмотрен как предпочтительный перед АСК у симптомных и асимптомных пациентов с заболеванием периферических артерий или ишемическим инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе / Clopidogrel 75mg once daily may be more preferable than ASA in symptomatic and asymptomatic patients with peripheral arteries diseases or a history of ischemic stroke/ transient ischaemic attack | IIb           | B                                      |
| Добавление второго антитромботического препарата и АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого геморрагического риска / Addition of a second blood thinner and ASA for long-term secondary prevention should be considered for patients at high risk of ischemic events and without high haemorrhagic risk  | IIa           | A                                      |
| Добавление второго антитромботического препарата и АСК для длительной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренным риском ишемических событий и без высокого геморрагического риска / Addition of a second blood thinner and ASA for long-term secondary prevention may be considered for patients at moderate risk of ischemic events and without high haemorrhagic risk  | IIb           | A                                      |

Рекомендации European Society of Cardiology 2019 г.: профилактика сердечно-сосудистых событий [2]  
2019 Recommendations of the European Society of Cardiology: cardiovascular events prevention [2]

| Рекомендации / Recommendations  | Класс / Class | Уровень доказательств / Evidence level |
|---|---------------|--|
| <i>Липид-снижающие препараты / Lipid-reducing medicines</i>   |               |  |
| Статины рекомендуются всем пациентам с хроническим коронарным синдромом (ХКС) / Statins are recommended for patients with chronic coronary syndrome (CCS)   | I             | A                                      |
| Если на фоне приема максимально переносимых доз статинов не достигнут целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), рекомендуется комбинация с эзетимибом / If the target LDL cholesterol levels are not achieved with the maximum tolerated doses of statins, a combination with ezetimibe is recommended   | I             | B                                      |
| Если на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба не достигнут целевой уровень ХсЛПНП, рекомендуется комбинация с ингибиторами пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 / If the target LDL cholesterol levels are not achieved with the maximum tolerated doses of statins and ezetimibe, a combination with PCSK9 inhibitors is recommended        | I             | A                                      |
| <i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors</i>  |               |  |
| Ингибиторы АПФ (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) рекомендуются, если пациент имеет другие заболевания (например, сердечную недостаточность (СН), артериальную гипертензию или сахарный диабет) / ACE inhibitors (or angiotensin blockers) are recommended if the patient has comorbidities (e.g. cardiac failure (CF), arterial hypertension, or diabetes mellitus) | I             | A                                      |
| Назначение ингибиторов АПФ следует рассмотреть у всех больных ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий / ACE inhibitors should be considered in all CCS patients with extremely high risk of cardiovascular events  | IIa           | A                                      |
| <i>Другие препараты / Other medicines</i>   |               |  |
| β-блокаторы рекомендуются пациентам с дисфункцией левого желудочка или систолической СН / β-blockers are recommended in patients with left ventricular dysfunction or systolic CF   | I             | A                                      |
| У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST следует рассмотреть длительную пероральную терапию β-блокаторами / In patients with a history of myocardial infarction with increased ST segment, long-term oral β-blockers should be considered   | IIa           | B                                      |

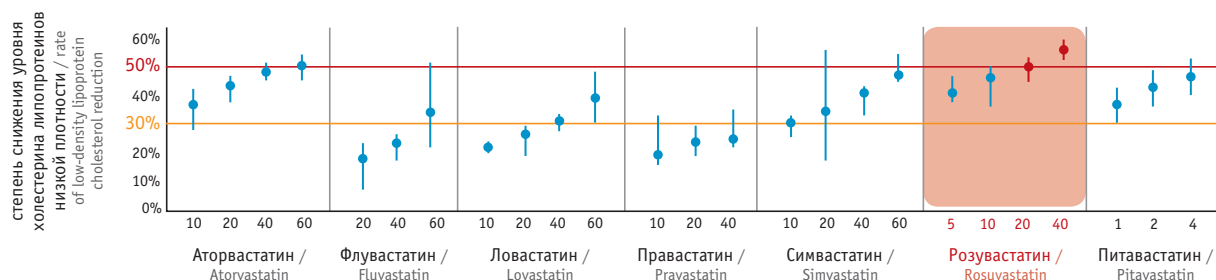
**ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ?**

Выраженность снижения уровня ХсЛПНП является дозозависимой и определяется выбранным статином, они значительно различаются по мощности действия [8]. Как видно из представленных на *рисунке 1* данных, самое мощное липид-снижающее действие среди статинов имеет розу-

вастатин, в дозе 40 мг он уменьшает содержание ХсЛПНП в среднем до 50–60%.

Однако надо помнить о вариабельности индивидуального ответа при назначении любых статинов. Плохой ответ на статинотерапию в клинических исследованиях отчасти может быть связан с недостаточной приверженностью к терапии, но он может объясняться и индивидуальными генетическими особенностями как метаболизма холестерина,

Рис. 1. Гиполипидемическая эффективность статинов: данные систематического обзора и метаанализа [8]  
Fig. 1. Lipid-lowering effect of statins: data from a systemic review and meta-analysis [8]



так и захвата статина и метаболизма в печени [9]. Это лишь раз подтверждает необходимость повторного определения липидных показателей через 4 недели после назначения препаратов (оценка индивидуального ответа), а также периодического контроля в дальнейшем (оценка приверженности к терапии).

Дальнейшее уменьшение уровня ХсЛПНП и дополнительные клинические преимущества может обеспечить назначение липид-снижающих препаратов с другим механизмом действия, например эзетимиба, в комбинации со статинами. Это убедительно показано в исследовании IMPROVE-IT, в котором были рандомизированы 18 144 пациента с различными формами ОКС и содержанием ХсЛПНП < 2,5 ммоль/л для приема либо комбинации эзетимиба 10 мг и симвастатина 40 мг, либо монотерапии симвастатином 40 мг (на первом этапе исследования симвастатин можно было титровать до 80 мг, если концентрация ХсЛПНП > 2,04 ммоль/л) [10]. В течение 7 лет наблюдения риск событий, входящих в первичную конечную точку (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, госпитализации с нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризации и инсульта), был значительно ниже в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии статинами (32,7% против 34,7%; ОШ = 0,94 (95%-ный ДИ: 0,89–0,99;  $p < 0,016$ ) (рис. 2).

IMPROVE-IT стало первым исследованием, в котором была получена клиническая выгода — снижение сердечно-сосудистого риска при присоединении нестатинового липид-снижающего препарата к статинам. С учетом результатов этого исследования эзетимиб рекомендован для дальнейшего уменьшения содержания ХсЛПНП у пациентов, не достигших целевого уровня ( $\geq 1,8$  ммоль/л), с очень высоким сердечно-сосудистым риском, в частности после перенесенного ОКС, несмотря на прием максимально переносимых доз статинов [11].

С появлением моноклональных антител ингибиторов PCSK9, которые позволяют дополнительно к эффекту статинов снижать уровень ХсЛПНП на 50–60%, стало очевидно, что еще большее усиление контроля уровня холестерина

вполне возможно, безопасно и приносит новые клинические выгоды [12].

В международном исследовании ODYSSEY OUTCOMES, в котором приняли участие 18 924 пациента, перенесших ОКС, в группе плацебо уровень ХсЛПНП составлял в среднем 2,4 ммоль/л (93,3 мг/дл), а на фоне 4-месячной терапии ингибитором PCSK9 алирокумабом — 1,0 ммоль/л (39,8 мг/дл), что в дальнейшем сопровождалось статистически значимым снижением частоты таких сердечно-сосудистых событий, как ИМ, ишемический инсульт, смерть, связанная с ИБС, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, при хорошей переносимости терапии [13].

Особенно следует подчеркнуть, что выгоды, связанные с уменьшением уровня ХсЛПНП, являются неспецифическими для статинотерапии и отмечались при его дополнительном снижении вследствие присоединения к статинам эзетимиба в исследовании IMPROVE-IT [10] и эволокумаба или алирокумаба в исследованиях ODYSSEY [13] и FOURIER [14]. Эти и другие исследования позволили экспертам в 2019 г. сформулировать новые целевые уровни ХсЛПНП в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска [15].

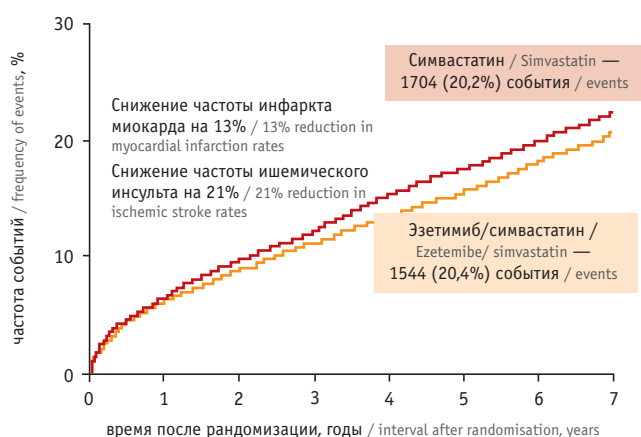
Пациентам с ИБС необходимо достигать содержания ХсЛПНП 1,4 ммоль/л (класс I), а в тех случаях, когда в течение 2 лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первичное), может быть рассмотрено достижение целевого уровня ХсЛПНП 1,0 ммоль/л (класс IIb). Если такой уровень не достигнут, к статинам присоединяется эзетимиб, а в дальнейшем, при необходимости, и ингибиторы PCSK9 [16].

Следует напомнить о том, что в дополнение к физической нагрузке, диете и контролю веса, которые рекомендуются всем больным, диетические добавки, включающие фитостеролы, могут также снижать концентрацию ХсЛПНП, хотя и нет доказательств улучшения клинических исходов при их использовании [17].

Что касается целевого показателя, то в настоящее время не установлен какой-либо «нижний предел» уровня ХсЛПНП, после достижения которого дальнейшее снижение риска сердечно-сосудистых событий прекратится и появятся нежелательные эффекты. Согласно данным одного из метаанализов, наибольшее уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалось в подгруппе пациентов, у которых уровень ХсЛПНП оказался < 1,30 ммоль/л [18]. Таким образом, в настоящее время есть все основания предполагать, что чем более выраженным будет снижение уровня ХсЛПНП при назначении статинов и других липид-снижающих препаратов, тем лучше прогноз при ИБС.

**Рис. 2. Исследование IMPROVE-IT: влияние комбинированной терапии эзетимибом/симвастатином и монотерапии симвастатином на риск развития первичной конечной точки [10]**

Fig. 2. IMPROVE-IT trial: effect of combined therapy with ezetemibe/ simvastatin and simvastatin therapy on the risk of primary end point [10]



## СТАТИНЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Как показал целый ряд исследований, включая и российское эпидемиологическое исследование ЭССЭ-РФ, несмотря на высокую эффективность и доказанную безопасность, назначение статинов врачами первичного звена и терапевтами в России остается явно недостаточным [19]. Согласно этому исследованию, только 42% больных стабильной ИБС знают свой уровень холестерина, меньше 10% получают статины и менее чем 10% из них достигли целевого уровня ХсЛПНП.

В нашей стране, по данным регистра РЕКВАЗА, распространенность врачей в отношении выявления и коррекции гиперхолестеринемии остается низкой [20]. Так, например, пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-

сосудистых осложнений (т. е. с абсолютными показаниями к их приему) статины были назначены лишь в 17,8% случаев. В исследовании показано, что даже в тех случаях, когда статины назначались, их дозы были недостаточными и не позволяли достичь целевых значений ХсЛПНП.

Приводим **клинический случай**, в котором при ведении пациента применена современная технология липид-снижающей терапии, в соответствии с рекомендациями, с достижением целевого уровня ХсЛПНП.

**Больной А.**, 62 лет, осенью 2019 г. поступил в НИИЦ кардиологии с жалобами на давящие боли слева от грудины в 3-м межреберье при ускорении шага через 5 минут, проходящие после замедления темпа ходьбы, редко — перебои в работе сердца, повышение АД до 160/100 мм рт. ст. С 2009 г. отмечается повышение АД до 160/95 мм рт. ст., регулярное лечение не получал.

В 2011 г. в связи с появлением дискомфорта в грудной клетке при нагрузке при обследовании в одной из московских клиник был поставлен диагноз эссенциальной АГ. По данным выполненной в то время коронароангиографии (КАГ), выявлены в передней нисходящей артерии стеноз 40% в среднем сегменте, в устье диагональной артерии — стеноз 80% (артерия малого диаметра), в среднем сегменте интермедиарной ветви — стеноз 40%.

При проведении стрессЭхоКГ не отмечены признаки ишемии миокарда.

В то же время содержание ОХ было 5,69 ммоль/л, ХсЛПНП — 3,79 ммоль/л, триглицеридов — 1,2 ммоль/л, в связи с чем был установлен диагноз первичной гиперхолестеринемии IIa типа.

Больному рекомендовано наряду с контролем АД принимать Омакор 1 капсулу в день и провести курс неинвазивной контрпульсации. Пациент прошел курс неинвазивной контрпульсации, а назначенную медикаментозную терапию в связи с хорошим самочувствием не принимал.

Состояние ухудшилось около года тому назад, когда стали беспокоить боли в грудной клетке при ускоренной ходьбе, проходившие в покое. После обращения к врачу при суточном мониторинге ЭКГ во время болевых ощущений выявлены преходящие ишемические изменения (депрессии сегмента ST более 1 мм). Проведена нагрузочная проба, которая была прекращена из-за развившегося приступа стенокардии без изменений ЭКГ.

По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, обнаружены стенозы до 40–45%. Амбулаторно назначена терапия: Тромбо АСС 100 мг, аторвастатин 30 мг, бисопролол 1,25 мг, периндоприл 2,5 мг утром и 5 мг вечером, амлодипин 5 мг, пантопразол 20 мг. Поступил для проведения КАГ и лечения.

Из сопутствующих заболеваний — диффузный пневмосклероз, хронический гастрит вне обострения, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. При поступлении АД — 122/80 мм рт. ст., ЧСС — 60 уд/мин. Признаков недостаточности кровообращения нет. Общий анализ крови и мочи без особенностей. Уровень ОХ — 4,2 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,25 ммоль/л, ХсЛПНП — 2,6 ммоль/л, триглицеридов — 0,82 ммоль/л. Креатинин — 75,8 мкмоль/л (норма: 62,0–115,0 мкмоль/л). АЛТ — 35,0 Ед/л (норма: 3,0–40,0 Ед/л), АСТ — 25,0 Ед/л (норма: 3,0–34,0 Ед/л).

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 64 уд/мин, вегето-метаболические либо гипоксические сдвиги, нарушение внутрижелудочковой проводимости. При ЭхоКГ локальных нарушений сократительной функции нет, удовлетворительная

глобальная сократимость миокарда ЛЖ, фракция выброса — 60% (по Симпсону).

При КАГ обнаружен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: передняя нисходящая артерия в проксимальном сегменте стенозирована на 50%; в первой диагональной артерии в проксимальной трети стеноз 90%; огибающая артерия в проксимальной трети стенозирована на 50%; интермедиарная артерия в проксимальной трети окклюзирована (диаметр — около 3,5 мм) с заполнением дистальной трети по межсистемным коллатералям; правая коронарная артерия в проксимальной трети стенозирована на 70%, далее с неровными контурами. Сделано заключение о возможности проведения ангиопластики со стентированием правой коронарной и диагональной артерии, реканализации интермедиарной артерии.

Таким образом, больной с анамнезом гипертонической болезни с 2009 г. и атеросклерозом коронарных артерий с 2011 г., который не получал регулярное лечение, поступил в отделение с клиникой стенокардии 2-го функционального класса. При обследовании выявлены ишемические изменения ЭКГ при Холтеровском мониторинге ЭКГ (депрессии сегмента ST более 1 мм) и положительный тест на ишемию при нагрузочной пробе.

Для уточнения поражения коронарных артерий и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения проведена КАГ (значительное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий), во время которой выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием в проксимальном сегменте правой коронарной артерии. Установлен стент Promus Element 4,0 × 28 мм с остаточным стенозом в месте установки 0%. Процедура прошла без осложнений.

Инвазивное вмешательство произведено в связи с тем, что, несмотря на нормализацию АД и проведение комбинированной антиангинальной терапии, приступы стенокардии сохранялись. После чрескожного коронарного вмешательства в отделении в последующем болей в грудной клетке не было. АД стабилизировалось на уровне 125/80 мм рт. ст., ЧСС — 58 уд/мин. В удовлетворительном состоянии через 2 дня после операции больной был выписан домой с рекомендациями соблюдения диеты и режима физической активности. Назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг в день после еды, клопидогрел 75 мг вечером в течение 1 года, бисопролол 5 мг 1/4 таблетки утром под контролем ЧСС (не менее 50 уд/мин); периндоприл 5 мг утром и 2,5 мг вечером (под контролем АД), амлодипин 2,5 мг (под контролем АД), розувастатин 20 мг 1 таблетка вечером с контролем уровня холестерина (рекомендованный уровень ХсЛПНП < 1,4 ммоль/л) и активности трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) через 1 месяц.

При недостижении целевого показателя холестерина рекомендовано дополнительно назначить эзетимиб 10 мг. Показано наблюдение гастроэнтеролога с курсовым приемом пантопразола 20 мг осенью и весной по 4 недели.

Одной из задач последующего амбулаторного лечения пациента стали контроль эффективности и возможная коррекция статинотерапии, которую из-за краткости пребывания в стационаре решить невозможно. Здесь особенно важно помнить об обязательной преемственности в ведении пациента после выписки из стационара и его продолжения в амбулаторных условиях.

До госпитализации пациент принимал аторвастатин 20 мг, однако повторный анализ липидов в стационаре показал недостаточный контроль содержания ХсЛПНП. В стационаре для усиления терапии был назначен розувастатин 20 мг

вместо аторвастатина 20 мг. Амбулаторно через 1 месяц при повторном анализе крови уровень ОХ оказался 3,44 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,1 ммоль/л, ХсЛПНП — 1,89 ммоль/л, триглицеридов — 0,99 ммоль/л, а активность трансаминаз была в пределах нормальных значений. Для усиления контроля за содержанием липидов и достижения нового целевого уровня холестерина в соответствии с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза 2017 г. [21] и ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 г. [15] назначена комбинация розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг, на фоне приема которой через 1,5 месяца концентрация ОХ стала 2,82 ммоль/л, ХсЛПВП — 1,25 ммоль/л, ХсЛПНП — 1,27 ммоль/л, триглицеридов — 0,66 ммоль/л, причем какой-либо динамики активности трансаминаз не было.

Таким образом, применение фиксированной комбинации розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (Розулип Плюс) позволило значительно улучшить показатели липидного профиля с достижением рекомендуемого в настоящее время целевого уровня ХсЛПНП у пациента с ИБС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический случай успешного лечения, однако имеется и большая доказательная база, свидетельствующая об эффективности примененной комбинации [22–25]. Убедительные данные получены в многоцентровом рандомизированном исследовании АСТЕ с использованием двойного слепого метода, в котором изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиба 10 мг с розувастатином 5 или 10 мг/сут в сравнении с удвоением дозы розувастатина от 5 до 10 мг/сут и от 10 до 20 мг/сут у 440 больных с различной степенью сердечно-сосудистого риска, в том числе с диагнозом стабильной ИБС, принимавших розувастатин без достижения соответствующих целевых уровней ХсЛПНП [22].

Добавление эзетимиба к розувастатину значительно чаще, чем удвоение дозы последнего, приводило к достижению целевых уровней ХсЛПНП < 70 или < 100 мг/дл (59,4% против 30,9%,  $p < 0,001$ ) и < 70 мг/дл среди всех пациентов (43,8% против 17,5%,  $p < 0,001$ ). При этом частота побочных эффектов в группах была сопоставимой.

Ранее показано, что при присоединении эзетимиба к статинотерапии не увеличивается частота повышения уровня креатинфосфокиназы более того уровня, который отмечался в группе монотерапии статинами [26].

Что касается тактики назначения комбинированной терапии, возможны два основных варианта. Можно назначить статины до максимально переносимой дозы с присоединением эзетимиба в случае недостижения целевого показателя ХсЛПНП (< 1,4 ммоль/л) в группе очень высокого риска, а затем перевести на прием фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, если цель была достигнута, для удобства и повышения приверженности к терапии.

Возможен и другой вариант, когда при недостаточно эффективной монотерапии статинами назначается фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба, что и было сделано в описанном клиническом случае. Переход на комбинированную терапию вместо увеличения дозы розувастатина до 40 мг представляется более целесообразным. Согласно клиническим исследованиям, при удвоении доз статинов, например розувастатина с 20 мг до 40 мг, уровень ХсЛПНП дополнительно уменьшается на 5–6%, а при присоединении второго липид-снижающего препарата эзетимиба —

на 15–20%, а нередко и более значительно [22]. Подобная тактика оказалась вполне успешной у нашего пациента.

## ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛИПИД-СНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Не менее важным представляется вопрос переносимости и безопасности липид-снижающей терапии, которые коррелируют с приверженностью к лечению. В целом статинотерапия характеризуется высокой безопасностью и хорошей переносимостью, однако с увеличением дозы статинов возрастает вероятность нежелательных эффектов (повышения активности трансаминаз, нарушения углеводного обмена и др.).

Здесь также очевидны преимущества комбинированной липид-снижающей терапии: при значительно возросшем липид-снижающем эффекте сохраняется безопасность терапии. Следует напомнить, что лечение эзетимибом хорошо переносится. Наш пациент хорошо переносил терапию фиксированной комбинацией розувастатина и эзетимиба, жалоб или изменения анализов нет.

После назначения липид-снижающей терапии с достижением целевого уровня ХсЛПНП следующей важной задачей амбулаторного лечения ИБС является сохранение приверженности. В рекомендациях европейских экспертов ESC/EAS указывается, что, несмотря на большое количество доказательств эффективности и безопасности статинов в первичной и вторичной профилактике, низкая приверженность остается постоянным барьером с показателями < 50% в ряде исследований [11]. Особенно уменьшается приверженность при длительном лечении. Между тем нет сомнений в том, что нарушения предписанного режима лечения повышают заболеваемость и смертность [15, 21].

В одном из наших исследований показано, что приверженность к терапии статинами в течение первого года наблюдения после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией статистически значимо связана с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и фатальных исходов при продолжении приема через 5 лет после вмешательства [27].

В других российских исследованиях также установлено, что статины назначаются недостаточно часто, их дозы были небольшими и не позволяли достичь целевых значений ХсЛПНП, однако и такая терапия продолжается даже после перенесенного ИМ только несколько месяцев [19, 20, 28].

Международное исследование EUROASPIRE, которое началось почти два десятилетия назад, в недавнем пятом анализе продемонстрировало, что количество больных стабильной ИБС, принимающих статины, в последние годы значительно увеличилось, а частота достижения целевого уровня ХсЛПНП < 1,8 ммоль/л остается низкой (табл. 3) [29].

Назначение более эффективных и удобных, с хорошей переносимостью алгоритмов лечения, в частности фиксированных комбинаций липид-снижающих препаратов (розувастатин + эзетимиб), будет способствовать формированию нового порядка приема лекарственных препаратов и приведет к снижению заболеваемости и смертности пациентов с различными вариантами течения ИБС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемию следует корригировать с использованием фармакологических вмешательств, а также с помощью модификации образа жизни. Пациенты с установленным диагнозом ИБС имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых

**Исследование EUROASPIRE: доля пациентов с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности < 1,8 ммоль/л на фоне липид-снижающей терапии, % [29]**  
**EUROASPIRE trial: patients with LDL cholesterol levels of < 1.8 mmol/L with lipid-lowering therapy, % [29]**

| Страны / Country                    | EUROASPIRE IV (2012–2015) | EUROASPIRE V (2016–2018) | Динамика /Dynamics |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Чешская Республика / Czech Republic | 23                        | 39                       | +15                |
| Финляндия / Finland                 | 33                        | 50                       | +17                |
| Германия / Germany                  | 12                        | 25                       | +13                |
| Греция / Greece                     | 14                        | 25                       | +12                |
| Латвия / Latvia                     | 30                        | 32                       | +2                 |
| Литва / Lithuania                   | 5                         | 9                        | +4                 |
| Нидерланды / Netherlands            | 21                        | 36                       | +15                |
| Польша / Poland                     | 23                        | 41                       | +18                |
| <b>Россия / Russia</b>              | <b>16</b>                 | <b>29</b>                | <b>+13</b>         |
| Словения / Slovenia                 | 34                        | 41                       | +8                 |
| Испания / Spain                     | 41                        | 57                       | +17                |
| Швеция / Sweden                     | 20                        | 41                       | +21                |
| Турция / Turkey                     | 10                        | 19                       | +9                 |
| Украина / Ukraine                   | 15                        | 20                       | +5                 |
| Великобритания / Great Britain      | 31                        | 42                       | +11                |
| Всего / Total                       | 20,1                      | 30,6                     | +10,5 (p < 0,0001) |

осложнений, поэтому у них рекомендуется добиваться значительного снижения уровня атерогенных фракций холестерина, холестерина ЛПНП (ХсЛПНП) менее 1,4 ммоль/л, согласно новым рекомендациям европейских и российских экспертов. Низкий и очень низкий уровень ХсЛПНП хорошо переносится и ассоциируется с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий.

С помощью комбинации препаратов, особенно в фиксированных дозировках, с механизмами действия, дополня-

ющими друг друга, можно в значительной степени усилить их гиполипидемическое действие, что позволит у подавляющего большинства пациентов достичь целевого показателя.

Показан отличный клинический и лабораторный результат применения новой фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба, а в качестве дополнительных аргументов в ее пользу можно привести уменьшение стоимости терапии и удобство приема с увеличением приверженности пациентов к лечению.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Чазов Е.И., Карпов Ю.А., ред. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2014; 28–36. [Chazov E.I., Karpov Yu.A., eds. Sustainable drug therapy of cardiovascular diseases: practical guidance. M.: Litterra; 2014; 28–36. (in Russian)]
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Ferrari R., Camici P.G., Crea F., Danchin N., Fox K., Maggioni A.P. et al. Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nat. Rev. Cardiol. 2018; 15: 120–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.131
4. Здравоохранение в России 2017: статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Health service in Russia in 2017: statistical book. M.: Rosstat; 2017. 170 p. (in Russian)]
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994; 344(8943): 1383–9.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350(15): 1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
7. Grundy S.M., Cleeman J.I., Baird Merz C.N., Brewer H.B. Jr, Clark L.T., Hunninghake D.B. et al. Implications of recent clinical trials for

- the NCEP Adults Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110(2): 227–39. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
8. Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J. Clin. Pharm. Ther. 2010; 35(2): 139–51. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
9. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. Circ. Cardiovasc. Genet. 2012; 5(2): 257–64. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
10. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2015; 372(25): 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
11. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
12. Mombelli G., Castelnuovo S., Pavanello C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. Res. Rep. Clin. Cardiol. 2015; 2015(6): 73–86. DOI: 10.2147/RRCC.S52961
13. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N. Engl. J. Med. 2018; 379(22): 2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
14. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients

- with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18): 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
15. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
  16. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P., Hingorani A.D., Casas J.P. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
  17. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M. et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(14): 1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
  18. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(5): 485–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
  19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15(4): 29–37. [Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the Study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016; 15(4): 29–37. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
  20. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9(1): 4–14. [Boyctsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Nikulina N.N., Zagrebely A.V. et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013; 9(1): 4–14. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14
  21. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации (VI пересмотр).* М.; 2017. 44 с. [Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhedzanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boyctsov S.A. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for atherosclerosis prevention and treatment. *Russian recommendations (revision VI).* М.; 2017. 44 p. (in Russian)]
  22. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tershakovec A.M. et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108(4): 523–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079
  23. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99(5): 673–680. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
  24. Kim K.J., Kim S.H., Yoon Y.W., Rha S.-W., Hong S.J., Kwak C.H. et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZEtimibe). *Cardiovasc. Ther.* 2016; 34(5): 371–82. DOI: 10.1111/1755-5922.12213
  25. Hong S.J., Jeong H.S., Ahn J.C., Cha D.H., Won K.H., Kim W. et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin. Ther.* 2018; 40(2): 226–41.e224. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018
  26. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 415–27. DOI: 10.2147/VHRM.S33664
  27. Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии. *Кардиология.* 2018; 58(5): 65–71. [Tomilova D.I., Karpov Yu.A., Lopukhova V.V. Long-term statin adherence in patients with stable angina after coronary stenting. *Cardiology.* 2018; 58(5): 65–71. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10123
  28. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11(3): 253–60. [Akhedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO STUDY): Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11(3): 253–60. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
  29. De Backer G., Jankowskib P., Kotseva K., Mirrakhimov E., Reinere Ž., Rydénf L. et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019; 285: 135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

Поступила / Received: 15.06.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.07.2020