

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (пилотное исследование)

О.В. Цыганкова^{1, 2}, О.В. Тимошенко², Л.Д. Латынцева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированного применения статинов с эзетимбом у пациентов различных нозологических групп высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Материал и методы.** Проспективное интервенционное нерандомизированное исследование включало 40 человек, средний возраст $60,7 \pm 9,5$ года, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не получали лечение статинами или принимали статины без достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Пациентам был рекомендован прием высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с эзетимбом на три месяца. Биохимические показатели определяли стандартными энзиматическими методами до начала комбинированной липид-корректирующей терапии и через три месяца. **Результаты.** У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска уровень общего ХС относительно исходного через три месяца после лечения снизился на 39,7 % (соответственно $6,8 \pm 2,5$ и $4,7 \pm 2,5$ ммоль/л; $p = 0,0001$), ХС ЛПНП – на 52,2 % (соответственно $4,6 \pm 2,4$ и $2,8 \pm 2,2$ ммоль/л; $p = 0,0001$), триглицеридов – на 26 % (соответственно $2,7 \pm 1,1$ и $2,0 \pm 1,0$ ммоль/л; $p = 0,008$). В группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска мы также отметили уменьшение содержания общего ХС (на 39,1 %, соответственно $6,4 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,2$ ммоль/л; $p = 0,0001$) и ХС ЛПНП (на 45,5 %, соответственно $4,4 \pm 1,4$ и $2,5 \pm 0,9$ ммоль/л; $p = 0,0001$). Статистически значимых изменений остальных липидных показателей не выявлено. Целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 64 % пациентов высокого и у 52 % очень высокого сердечно-сосудистого риска. Значимых изменений активности аланин- и аспаратаминотрансферазы, содержания креатинфосфокиназы, глюкозы и гликированного гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации не выявлено. **Заключение.** Стартовая комбинированная терапия статином с эзетимбом хорошо переносится и позволяет снижать уровень ХС ЛПНП в 2 раза в течение трех месяцев у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Финансирование.** Статья подготовлена в рамках выполнения поискового научного исследования № 121090800102-4 Минобрнауки России (2021 г.).

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, эзетимб, комбинированная липид-снижающая терапия, холестерин липопротеинов низкой плотности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д. Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (пилотное исследование). *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 66–73. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

Possibilities of combined hypolipidemic therapy in different categories of high and very high cardiovascular risk patients (a pilot study)

O.V. Tsygankova^{1,2}, O.V. Timoshchenko², L.D. Latyntseva²

¹ Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the combined use of statins with ezetimibe in patients of various nosological groups of high and very high cardiovascular risk. **Material and methods.** A prospective interventional non-randomized study included 40 people, mean age 60.7 ± 9.5 years, high and very high cardiovascular risk, who did not receive statin therapy or took statins without reaching the target low density lipoprotein (LDL) cholesterol values. Patients were recommended to receive high-intensity statin therapy in combination with ezetimibe for 3 months. Biochemical parameters were determined by standard enzymatic methods and the beginning of combined lipid-correcting therapy and after 3 months. **Results.** In patients with high cardiovascular risk, the level of total cholesterol decreased by 39.7 % 3 months after treatment (6.8 ± 2.5 and 4.7 ± 2.5 mmol/L; $p = 0.0001$), the level of LDL cholesterol by 52.2 % (4.6 ± 2.4 and 2.8 ± 2.2 mmol/L; $p = 0.0001$), the TG level by 26 % (2.7 ± 1.1 and 2.0 ± 1.0 mmol/L; $p = 0.008$). In the group of patients with very high cardiovascular risk, we also noted a decrease in the total cholesterol level by 39.1 % (6.4 ± 1.4 and 4.4 ± 1.2 mmol/L; $p = 0.0001$), the level of LDL cholesterol by 45.5 % (4.4 ± 1.4 and 2.5 ± 0.9 mmol/L; $p = 0.0001$). We did not find statistically significant changes in the remaining lipid parameters. LDL cholesterol targets were achieved in 64 % of patients with high and 52 % of very high cardiovascular risk. There were no significant changes in activity of alanine and aspartate amino transferases, content creatine phosphokinase, glucose and glycated hemoglobin, glomerular filtration rate. **Conclusions.** Initial combination therapy with statin and ezetimibe is well tolerated and can reduce LDL cholesterol levels by 2 times within 3 months in various categories of patients with high and very high cardiovascular risk. The article was prepared as part of the exploratory research study № 121090800102-4 of the Ministry of Education and Science of Russia (2021).

Keywords: cardiovascular risk, statins, ezetimibe, combined lipid-lowering therapy, low-density lipoprotein cholesterol.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D. Possibilities of combined hypolipidemic therapy in different categories of high and very high cardiovascular risk patients (a pilot study). *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 66–73. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-66-73

В настоящее время статины являются одним из основных классов препаратов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Благоприятное влияние статинов на прогноз при ССЗ связано не только со снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и с их плеiotропными эффектами на различные звенья атеросклеротического процесса, которые носят универсальный характер и наблюдаются у лиц различного возраста, как у мужчин, так и у женщин [1–3].

У пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска целью гиполипидемической терапии считается уровень ХС ЛПНП менее 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно [1].

В реальной клинической практике, несмотря на значительный арсенал гиполипидемических средств и серьезную доказательную базу их эффективности, он не всегда достигается. Так, в российском исследовании ЭССЕ-РФ доля лиц высокого и очень высокого риска составила 31,3 %, в том числе 42,2 % у мужчин и 30,9 % у женщин. Принимали статины 7,0 % пациентов в этих категориях риска. Эффективность лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) у мужчин и женщин составила 14,4 и 4,8 % соответственно [4].

Пациентам, которым необходима дополнительная к статинам гиполипидемическая терапия для достижения целевых значений ХС ЛПНП, в качестве препарата первого шага для

интенсификации рекомендуется добавление эзетимиба, а в ряде случаев рассматривается и стартовая комбинированная терапия [1, 5].

В литературе активно обсуждается неблагоприятное воздействие статинов на показатели углеводного обмена в виде увеличения числа случаев сахарного диабета (СД), повышения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови как у пациентов с СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием [6–10]. Тем не менее польза от снижения риска сердечно-сосудистых событий при использовании статинов значительно превышает возможные риски ухудшения гликемического контроля или развития диабета [7].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность комбинированного применения статинов с эзетимибом у пациентов различных нозологических групп высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

Проспективное интервенционное нерандомизированное исследование выполнено в клинике НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Протокол его проведения одобрен локальным независимым этическим комитетом НИИТПМ — филиалом ИЦиГ СО РАН. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включено 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) старше 40 лет, средний возраст $60,7 \pm 9,5$ года (рис. 1). Критерии включения: некоторые группы пациентов высокого сердечно-сосудистого риска без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с факторами риска, наличие умеренной хронической болезни почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² и очень высокого сердечно-сосудистого риска (документированное атеросклеротическое ССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный острый коронарный синдром, стабильную стенокардию, операции реваскуляризации, инсульт/транзиторная ишемическая атака), которые не получают лечение статинами или получают статины без достижения целевых значений ХС ЛПНП [9]. Критерии исключения: пациенты умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска, пациенты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, у которых достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, СКФ менее 30 мл/мин, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или операции реваскуляризации коронарных артерий менее одного года до включения в исследование, выраженные нарушения функции печени, беременность, лактация, алкоголь, наркомания, эндокринопатии (помимо СД 2 типа). При отборе пациентов учитывались данные в предоставленной медицинской документации давностью не более 3 месяцев до включения в исследование.

Обследование выполнялось по единому протоколу, который предполагал два визита вклю-

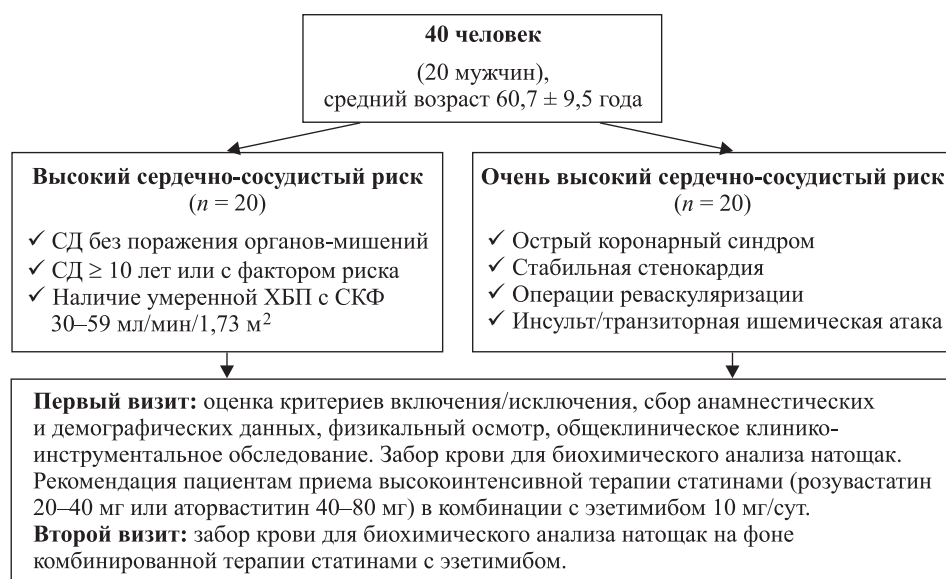


Рис. 1. Категории включенных пациентов

Fig. 1. Categories of included patients

ченных пациентов. На первом визите были собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе, медикаментозном лечении, употреблении алкоголя и курении, проведен физикальный осмотр, общеклиническое клинко-инструментальное обследование. Также на первом визите врачам-исследователям было рекомендовано назначать пациентам высокоинтенсивную терапию статинами (розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг) в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут. Забор крови для биохимического анализа проводился натощак дважды: перед назначением комбинированной терапии (визит 1) и через три месяца ее приема (визит 2). Выполнялась оценка содержания глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1C), креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, липидного спектра (концентрация общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ)); СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI.

Для оценки распределения признаков использован критерий Колмогорова – Смирнова. Данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины. При распределении признаков, отличном от нормального, результаты показаны в виде медианы (Me) с указанием

межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), переменные сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни. При нормальном распределении признаков показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), сравнения групп проводили с использованием t -критерия Стьюдента. При расчете объема выборки использовалась номограмма Альтмана, при стандартизованной разнице 0,5 и мощности 80 % объема выборки, что является сбалансированным сочетанием. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты

Мы проанализировали основные клинко-анамнестические характеристики пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Группы не различались по возрасту, гендерному составу, количеству употребляемого алкоголя, окружности талии, индексу массы тела, систолическому и диастолическому артериальному давлению (АД), частоте сердечных сокращений. Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска чаще курили, чем пациенты высокого сердечно-сосудистого риска (табл. 1). У всех обследованных диагностирована артериальная гипертензия.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинко-анамнестических данных пациентов

Table 1

Comparative characteristics of clinical and anamnestic data of patients

Параметр	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска	Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска	p
Количество, n (%)	20 (50)	20 (50)	—
Мужчины, n (%)	8 (40)	12 (60)	
Женщины, n (%)	12 (60)	8 (40)	
Возраст, лет	$59,8 \pm 9,3$	$61,6 \pm 9,7$	0,447
Курение (в настоящее время), n (%)	4 (20)	7 (35)	0,004
Количество алкоголя (длинков/неделю)	4	5,5	0,061
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	12 (60)	14 (70)	0,114
ОТ, см	$98,1 \pm 9,9$	$97,0 \pm 11,4$	0,923
ИМТ, кг/м ²	$31,4 \pm 5,1$	$31,7 \pm 5,6$	0,978
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 [132; 155]	150 [136; 160]	0,828
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 [75; 100]	90 [75; 98]	0,618
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68 [64; 73]	70 [69; 73]	0,650
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	—	12 (60 %)	—
Инсульт миокарда в анамнезе, n (%)	—	8 (40 %)	—
Реваскуляризация коронарных артерий, n (%)	—	10 (50 %)	—
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (100)	20 (100)	0,999
СД 2 типа, n (%)	17 (85)	—	—
ХБП, n (%)	9 (45)	7 (35)	0,082

Таблица 2

Прием статинов пациентами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Table 2

Statin use in high and very high cardiovascular risk patients

Прием статина	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, $n = 20$			Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска, $n = 20$		
	Исходно	Визит 1	Визит 2	Исходно	Визит 1	Визит 2
Аторвастатин 10 мг	4	0	0	2	0	0
Аторвастатин 20 мг	6	0	0	5	0	0
Аторвастатин 40 мг	1	10 + эзетимиб	11+ эзетимиб	3	7 + эзетимиб	7 + эзетимиб
Аторвастатин 80 мг	0	1+ эзетимиб	0	0	3 + эзетимиб	3 + эзетимиб
Розувастатин 10 мг	7	0	0	9	0	0
Розувастатин 20 мг	2	7 + эзетимиб	7 + эзетимиб	1	9 + эзетимиб	9 + эзетимиб
Розувастатин 40 мг	0	2 + эзетимиб	2 + эзетимиб	0	1 + эзетимиб	1 + эзетимиб

Таблица 3

Биохимические показатели у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска до начала лечения и через три месяца комбинированной гиполипидемической терапии

Table 3

Biochemical parameters in patients with high and very high cardiovascular risk before treatment and after 3 months of combined lipid-lowering therapy

Показатель	Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска			Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска		
	Визит 1	Визит 2	p	Визит 1	Визит 2	p
Содержание ОХС, ммоль/л	$6,8 \pm 2,5$	$4,1 \pm 2,5$	0,0001	$6,4 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,2$	0,0001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,6 \pm 2,4$	$2,2 \pm 2,2$	0,0001	$4,4 \pm 1,4$	$2,0 \pm 0,9$	0,0001
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,98 \pm 0,3$	$0,90 \pm 0,3$	0,374	$1,1 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	0,409
Содержание ТГ, ммоль/л	$2,7 \pm 1,1$	$2,0 \pm 1,0$	0,008	$2,1 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,9$	0,367
Активность АЛТ, Ед/л	$44,9 \pm 32,6$	$45,4 \pm 33,2$	0,725	$38,9 \pm 30,2$	$29,9 \pm 19,3$	0,325
Активность АСТ, Ед/л	$31,2 \pm 17,8$	$34,9 \pm 21,8$	0,233	$33,4 \pm 27,4$	$22,6 \pm 7,8$	0,366
Содержание КФК, ммоль/л	$123,4 \pm 48,5$	$94,5 \pm 47,8$	0,382	$130,2 \pm 56,9$	$99,0 \pm 25,4$	0,560
Содержание глюкозы, ммоль/л	$7,9 \pm 3,3$	$7,1 \pm 2,1$	0,247	$4,1 \pm 1,7$	$4,0 \pm 2,5$	0,736
Содержание креатинина, мкмоль/л	$89,4 \pm 19,3$	$87,6 \pm 21,0$	0,199	$91,9 \pm 23,0$	$94,2 \pm 27,2$	0,591
СКФ, мл/мин	$71,2 \pm 17,1$	$76,4 \pm 16,9$	0,270	$72,1 \pm 16,9$	$66,0 \pm 14,5$	0,727
Содержание HbA1C, %	$7,8 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1,4$	0,370	$4,7 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,1$	0,710

На этапе скрининга пациенты принимали различные дозы аторвастатина и розувастатина без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Всего три человека с высоким сердечно-сосудистым риском и четыре человека с очень высоким сердечно-сосудистым риском получали статины в высокоинтенсивном режиме. Всем пациентам был рекомендован прием статинов в режиме высоких доз в комбинации с эзетимибом на три месяца (табл. 2): исходно принимавшим аторвастатин 10 мг — аторвастатин 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг, принимавшим аторвастатин 20 или 40 мг и розувастатин 10 или 20 мг — увеличить дозу статинов в 2 раза и добавить к терапии эзетимиб 10 мг. В группе лиц высокого сердечно-сосудистого риска пациент, которому был рекомендован прием аторвастати-

на 80 мг, не принимал данную дозовую форму, поскольку решил остаться на прежней (40 мг), но в сочетании с эзетимибом 10 мг. Остальные больные получали назначенную терапию на протяжении всего времени до второго визита.

Мы проанализировали биохимические показатели пациентов до начала высокоинтенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом и через три месяца комбинированной гиполипидемической терапии. У лиц высокого сердечно-сосудистого риска уровень ОХС через три месяца после лечения снизился на 39,7 %, ХС ЛПНП — на 52,2 %, ТГ — на 26 %, в группе пациентов содержание ОХС и ХС ЛПНП также уменьшилось (на 39,1 и 45,5 % соответственно, табл. 3). Статистически значимых изменений величин остальных показателей липидного

спектра не выявлено. Целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 64 % пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (менее 1,8 ммоль/л) и у 52 % лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска (менее 1,4 ммоль/л). У пациентов как с высоким, так и с очень высоким сердечно-сосудистым риском спустя три месяца после начала лечения содержание КФК, глюкозы, HbA1C и креатинина, активность АЛТ, АСТ, а также СКФ не изменились (см. табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании изначально лишь три человека с высоким сердечно-сосудистым риском и четыре человека с очень высоким сердечно-сосудистым риском принимали высокодозовую терапию статинами, несмотря на отсутствие достижения целевых уровней ХС ЛПНП, что, возможно, связано с осторожностью как врачей, так и пациентов в отношении развития побочных эффектов и еще раз актуализирует необходимость стартовой комбинированной терапии, которая, согласно рандомизированным клиническим исследованиям, обладает лучшим профилем безопасности и большей эффективностью.

В российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена (2020 г.) указано,

что эзетимиб может назначаться в комбинации со статинами, когда монотерапия ими в максимальных или максимально переносимых дозах не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов на фоне их приема [1]. Согласно заключению Совета экспертов российского кардиологического общества (2019 г.) с учетом текущей удручающей ситуации по достижению целевых уровней ХС ЛПНП и взаимодополняющих механизмов действия статинов и эзетимиба рекомендовано добавление последнего к терапии статинами у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, минуя этап длительного постепенного титрования дозы статина, а также немедленное назначение комбинированной терапии при очень высоком уровне ХС ЛПНП (более 4,9 ммоль/л) [5]. Необходимость стартовой комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистым риском высоких градаций разделяют и ведущие мировые эксперты (рис. 2).

Стратегия стартового назначения комбинированной терапии уже принята для большинства больных артериальной гипертонией, для пациентов с СД 2 типа (даже при умеренной гипергликемии) — исследование VERIFY (A Study to Compare Combination Regimen With Vildagliptin



Рис. 2. Стратегия ранней комбинированной гиполипидемической терапии у больных с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском (адаптировано из [12])

Fig. 2. Strategy for early combination lipid-lowering therapy in patients with very high and extreme cardiovascular risk (Adapted from Ray K.K. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. European Heart Journal, 2021; 00: 1–4; doi:10.1093/eurheartj/ehab718)

& Metformin Versus Metformin in Treatment-naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) (вилдаглиптин и метформин) [11].

По данным литературы комбинированная терапия умеренными дозами статина в сочетании с эзетимбом может обеспечить такой же суммарный эффект, как и монотерапия статинами в высокой дозе — снижение уровня ХС ЛПНП на 45–65 % от исходных значений [5]. По результатам нашего исследования, у пациентов, которым, согласно протоколу, на первом визите были назначены высокие дозы статинов в комбинации с эзетимбом, после максимально рекомендованного срока для оценки эффективности гиполипидемической терапии, составляющего 12 недель [1], целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты в 52–64 % случаев. Таким образом, в последующем больные, не достигшие целевых значений, являются кандидатами на тройную гиполипидемическую терапию, включающую ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9.

По результатам крупных исследований по оценке эффективности комбинированной липидкорректирующей терапии, у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска проблема недостижения целевых значений ХС ЛПНП с течением лет не утрачивает своей актуальности. Так, исследование DA VINCI показало, что, в целом, комбинированная терапия была связана с более высоким уровнем достижения цели, чем монотерапия статинами. Целей ХС ЛПНП, основанных на оценке риска, достигали 37 % из тех, кто получал комбинированную терапию с эзетимбом и 14 % (95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ) 7–26 %), 16 % (95 % ДИ 13–18 %) и 22 % (95 % ДИ 19–25 %) из тех, кто получал низкодозовую и стратегию, и статинотерапию в режиме средней и высокой интенсивности соответственно [12].

Необходимо отметить, что наша работа приближена к реальной клинической практике, мы не включали пациентов с недавними сердечно-сосудистыми событиями, которые нуждаются в максимальных дозах статинов и максимально быстром достижении целевых значений ХС ЛПНП. При оценке безопасности комбинированного применения статинов с эзетимбом у различных категорий лиц высокого и очень высокого СС риска, в том числе у пациентов с СД 2 типа и ХБП, в течение трех месяцев мы не выявили значимого изменения активности АЛТ и АСТ, содержания глюкозы, HbA1C и КФК, СКФ.

Показано негативное воздействие высоких доз статинов на параметры углеводного обмена. Так, одним из крупных рандомизированных

клинических исследований, продемонстрировавших риск развития новых случаев СД, явилось исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В нем отмечено увеличение частоты впервые возникших случаев СД у пациентов, получавших розувастатин 20 мг/сут, по сравнению с группой контроля (отношение шансов 1,26, 95 % ДИ 1,04–1,51) при отсутствии различий между группами в уровне глюкозы натощак, но при повышении содержания HbA1C (соответственно 5,9 и 5,8 %; $p = 0,001$) [8]. В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) установлено увеличение частоты впервые возникшего СД на 32 % в группе пациентов, принимавших правастатин 40 мг/сут, по сравнению с контролем (отношение шансов 1,32, 95 % ДИ 1,03–1,69) [9]. Анализ результатов исследования PROVEIT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) показывает существенное повышение концентрации HbA1C более 6 % у пациентов с СД и без такового при терапии статинами [10].

По данным крупного метаанализа 2012 г. частота нежелательных эффектов при монотерапии статинами и комбинированной терапии с эзетимбом примерно одинакова, таким образом, добавление эзетимба является абсолютно безопасным [13]. В то же время возможность достижения целевых значений ХС ЛПНП без использования максимальных доз статинов на протяжении длительного времени, в целом снижает число нежелательных явлений, что особенно актуально для категорий риска: пожилые пациенты, субтильные женщины, наличие некомпенсированного гипотиреоза, ХБП и т.д. [5]. Таким образом, учитывая низкую приверженность к терапии высокими дозами статинов как пациентов, так и врачей [14], представляется предпочтительной инициация комбинированной гиполипидемической терапии статином с эзетимбом у пациентов с сердечно-сосудистым риском высоких градаций с позиций эффективности и безопасности [4–6].

Выводы

1. Комбинированная терапия аторва- и розувастатином в режиме высоких доз в сочетании с эзетимбом хорошо переносится пациентами.
2. Совместный прием статина с эзетимбом позволяет снижать уровень ХС ЛПНП в 2 раза в течение трех месяцев у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (СД 2 типа, ХБП, ССЗ).

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*, 2020; 1: 7–40.
2. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2017; 13 (4): 42–46. doi: 10.15372/ATER20170407
3. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья*, 2013; 8 (4): 50–59.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; (4): 29–37. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
5. Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Сусеков А.В. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. *Кардиология*, 2019; 59 (5S): doi: 10.18087/cardio.n581
6. Zaharan N.L., Williams D., Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 75: 1118–1124. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x
7. Lim S., Oh P.C., Sakuma I., Koh K.K. How to balance cardiorenometabolic benefits and risks of statins. *Atherosclerosis*, 2014; 235: 644–648. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.001
8. Mora S., Glynn R.J., Hsia J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*, 2010; 121: 1069Y1077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479
9. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 1623Y1630.
10. Ahmed S., Cannon C.P., Murohy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2323–2329. doi: 10.1093/eurheartj/ehl220
11. Matthews D., Del Prato S., Mohan V. et al. Insights from VERIFY: Early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther.*, 2020; 11 (11): 2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7
12. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M. et al. 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): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047. PMID: 33580789
13. Toth P.P., Morrone D., Weintraub W.S. et al. Safety profile of statins alone or combined with ezetimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22,000 patients treated for 6–24 weeks. *Int. J. Clin. Pract.*, 2012; 66 (8) 800–813. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02964.x
14. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина*, 2012; 15 (1): 26–31.

Сведения об авторах:

Оксана Васильевна Цыганкова, д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Ольга Владимировна Тимошенко, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, doctor of medical sciences, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timochshenko, research assistant laboratories for molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: lentis@yandex.ru

Lyudmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, senior scientist laboratories of emergency cardiology, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Статья поступила 29.11.2021

Принята к печати 11.12.2021

Received 29.11.2021

Accepted 11.12.2021

