

## Новые возможности профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ишемической болезнью сердца с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности: эффективность использования розувастатина и эзетимиба

Тарасов Н. И.<sup>1</sup>, Синькова М. Н.<sup>1</sup>, Исаков Л. К.<sup>1</sup>, Лебедева Н. Б.<sup>1</sup>, Шилов В. А.<sup>2</sup>, Тепляков А. Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Кемерово;

<sup>2</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по Кемеровской области». Кемерово; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии». Томск, Россия

**Цель.** Изучить эффективность комбинации розувастатина и эзетимиба у больных с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности.

**Материал и методы.** В исследование включены амбулаторные пациенты ( $n=70$ ) >40 лет с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA II), сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, признаками каротидного атеросклероза и гиперхолестеринемией. Пациенты рандомизированы в 2 группы, по 35 человек в каждой. В I группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут. в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 20 мг/сут., во II — с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут. В течение года наблюдения оценивались первичные конечные точки — смерть, инфаркт миокарда, инсульт, количество госпитализаций, и вторичные конечные точки — процент достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), изменение показателей липидограммы, С-реактивного белка (СРБ), толщины интимы-медия внутренней сонной артерии.

**Результаты.** Значимое снижение уровня ХС ЛНП, по сравнению с исходным, произошло в обеих группах к концу первого мес. от начала лечения и сохранялось до окончания исследования. Наиболее выраженное снижение ХС ЛНП (медиана >50%) произошло в I группе к 12 мес. исследования. При этом, начиная с 3 мес.

приема препаратов, наблюдали снижение уровня ХС ЛНП на >45%. Во II группе данный показатель не превышал 40%. Уменьшение значений СРБ отмечены через 12 мес. лечения только у пациентов I группы: медиана исходного значения 3,2 мг/л, медиана в конце исследования 2,2 мг/л, медиана изменения 31,25% ( $p=0,028$ ). Госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, составили для I группы 14,3%, для II группы 40% ( $p=0,032$ ).

**Заключение.** Назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином и эзетимибом в дозе 20 мг/сут. приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛНП в крови, уменьшению концентрации СРБ, количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 20 мг/сут.

**Ключевые слова:** розувастатин, эзетимиб, хроническая сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 20–24  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-20-24>

Поступила 09/06-2015

Принята к публикации 03/08-2015

### New opportunities for preventive therapy with statins during CHD patients' rehabilitation, with clinical signs of moderate CHF: effectiveness of rosuvastatin and ezetimibe

Tarasov N. I.<sup>1</sup>, Sinkova M. N.<sup>1</sup>, Isakov L. K.<sup>1</sup>, Lebedeva N. B.<sup>1</sup>, Shilov V. A.<sup>2</sup>, Teplyakov A. T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health. Kemerovo; <sup>2</sup>Medical-Sanitary Institution of IAM RF for Kemerovskaya Region. Kemerovo; <sup>3</sup>Scientific-Research Institute of Cardiology. Tomsk, Russia

**Aim.** To study the efficacy of rosuvastatin and ezetimibe combination in patients with moderate clinical signs of chronic heart failure.

**Material and methods.** We included outpatients ( $n=70$ ) >40 y.o. with clinical picture of moderate heart failure (functional class by NYHA II), with comorbid diabetes 2 type, carotid atherosclerosis and hypercholesterolemia. Patients were randomized to 2 groups, 35 persons in each. In the 1st group treatment was performed with rosuvastatin 20 mg daily, with ezetimibe 20 mg daily, in

the 2nd — only rosuvastatin 20 mg daily. During one year of study we collected primary endpoints: death, myocardial infarction, stroke, hospitalizations; and secondary endpoints: the amount of those reached target level of low density lipoproteins cholesterol (LDL), changes of lipidogram, C-reactive protein (CRP), intima-media thickness of internal carotid artery.

**Results.** Significant decrease of LDL comparing to baseline, occurred in both groups by the end of the first month and remained until the

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 048-73-31

e-mail: margov@inbox.ru; isakov@inbox.ru

[Тарасов Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Синькова М. Н.\* — к.м.н., ассистент кафедры, Исаков Л. К. — к.м.н., ассистент кафедры, Лебедева Н. Б. — д.м.н., профессор кафедры, Шилов В. А. — к.м.н., начальник МСЧ, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения сердечной недостаточности].

end of study. The most significant LDL decrease (mediana >50%) occurred in 1st group by 12 months of the study. Also, since the 3 month, we observed the decrease of LDL more than 45%. In the 2nd group this parameter was not more than 40%. The decrease of CRP by 12 months of the study was found only in the 1st group: mediana of baseline value 3,2 mg/L, end of study mediana 2,2 mg/L, mediana of changes 31,25% ( $p=0,028$ ). Hospitalizations related to cardiovascular diseases were at level 14,3% in 1 group, and 40% in the 2nd st ( $p=0,032$ ).

**Conclusion.** Prescription of combination hypolipidemic therapy by rosuvastatin and ezetimibe at dose 20 mg/daily leads to more prominent decrease of LDL in blood, decrease of CRP, number of hospitalizations for cardiovascular diseases comparing to single use of rosuvastatin 20 mg/daily.

**Key words:** rosuvastatin, ezetimibe, chronic heart failure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 20–24  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-20-24>

АГ — артериальная гипертензия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СА — сонная артерия, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС — холестерин.

## Введение

Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов крови. Основными средствами, снижающими уровни холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП), являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы — статины [1–3].

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни является основной целью лечения статинами. Они оказывают выраженный гипохолестеринемический эффект, безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных. Рациональное применение статинов в клинической практике позволяет на 25–45% снизить частоту различных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы, связанные в первую очередь с коронарной патологией.

В России сохраняется довольно низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связано с различными причинами [4]:

- плохой приверженностью терапии — отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии;
- стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, т.к. такая терапия должна проводиться у больных постоянно;
- назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование включены амбулаторные пациенты ( $n=70$ ) обоего пола >40 лет с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности (ХСН) — функциональный класс (ФК) по NYHA II, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2), призна-

ками каротидного атеросклероза — толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) >0,9 мм и/или наличие атеросклеротической бляшки, гиперхолестеринемией — уровень ЛНП натошак от 160 мг/дл до 260 мг/дл, и не получавшие гиполлипидемические препараты в ближайшие 4 нед.

Всем пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т.ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациентов распределили на 2 группы, по 35 человек в каждой. В I группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут. в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 20 мг/сут., в II — с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут. На момент включения в исследование все пациенты статистически значимо не различались по возрасту, полу, основным факторам риска, исходному уровню липидов, С-реактивного белка (СРБ) и медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов составил  $61,8 \pm 8$  лет в I группе и  $59,1 \pm 7,9$  лет во II группе; >50% в обеих группах составляли мужчины. В анамнезе артериальная гипертензия (АГ) имела место у >90% больных обеих групп, ранее перенесенный инфаркт миокарда у 17,1% и 11,4% ( $p=0,308$ ) групп больных, соответственно, острое нарушение мозгового кровообращения у 8,6% и 5,7% ( $p=1,000$ ) больных, соответственно, курили >45% больных в обеих группах. Среднее значение ТИМ составила  $1,03 \pm 0,27$  мм в I группе и  $1,12 \pm 0,34$  мм во II группе ( $p=0,224$ ). Максимальный процент стенозирования сонных артерий (СА) в исследуемых группах не превышал 40%.

Среднее значение: общего ХС у пациентов обеих групп на момент включения в исследование составляло  $245,1 \pm 38,7$  мг/дл, ЛНП  $155,2 \pm 38,5$  мг/дл, липопротеидов высокой плотности (ЛВП)  $58,9 \pm 13,1$  мг/дл, триглицеридов (ТГ)  $142,9 \pm 74,8$  мг/дл и статистически значимо не различалось у пациентов обеих групп. При этом в каждой группе были больные с исходно низким уровнем ЛНП (<100 мг/дл), лица со значением ЛНП <75 мг/дл отсутствовали.

Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов.

Оценивали конечные точки.

Первичная конечная точка:

— частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, в сроке наблюдения до 12 мес.;

— общее количество и время развития от начала лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12 мес. наблюдения;

Таблица 1

## Динамика средних значение ЛНП в плазме крови (мг/дл)

Группы	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p 12 мес.
I группа	148,5±32,3	98,8±38,8 <sup>#</sup>	81,5±23,6 <sup>#</sup>	79,2±23,1	71,2±22,1	0,039
II группа	152,6±18,7	105,8±22,3 <sup>#</sup>	95,7±29,7*	92,5±24,6*	92,8±31,1*	

Примечание: данные представлены как  $M \pm SD$ , \* —  $p < 0,05$  для различий между группами, <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  для различий с предыдущим значением.

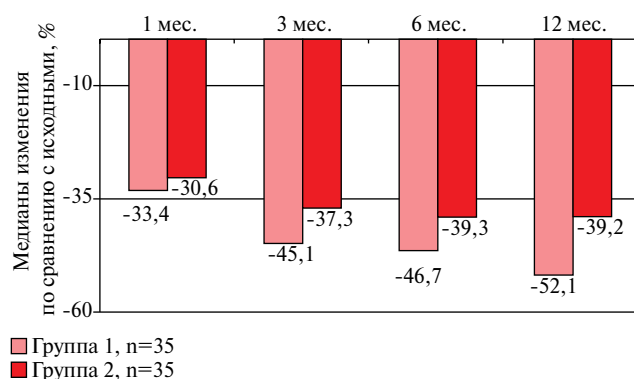


Рис. 1 Медианы изменения уровня ЛНП по сравнению с исходным значением.

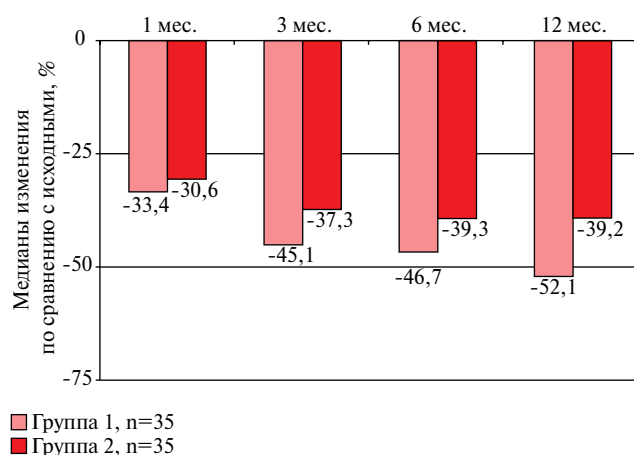


Рис. 2 Доля больных с ЛНП <100 мг/дл ( $p > 0,05$ ).

— количество госпитализаций в стационар к 12 мес. наблюдений — общее количество госпитализаций, госпитализации связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализации не связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

#### Вторичная конечная точка:

- процент пациентов, достигших уровень ЛНП <100 мг/дл к 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ЛНП в сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ЛВП, ТГ в сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня СРБ к 6 и 12 мес. наблюдения;
- динамика ТИМ внутренней СА (ВСА) к 12 мес. наблюдения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## Результаты

**Динамика уровня ЛНП и ТГ плазмы крови в ходе исследования.** В таблице 1 представлены данные об изменениях уровня ЛНП в ходе исследования. Статистически значимое снижение уровня ЛНП, по сравнению с исходным, произошло в обеих группах к концу первого мес. от начала лечения, и сохранялось до окончания исследования.

Статистически значимое снижение ЛНП в обеих группах произошло уже к концу первого мес. приема препаратов, различия по уровню ЛНП между исследуемыми группами были выявлены к концу третьего мес., и наблюдались до окончания исследования. Во II группе уровень ЛНП статистически значимо снизился через 1 мес. после начала приема препарата и в дальнейшем существенно не отличался на протяжении всего периода наблюдения. В I группе наблюдалось выраженное снижение уровня ЛНП в течение 3 мес. приема препаратов, однако в дальнейшем средние значения показателя существенно не отличались. Статистически значимое преимущество комбинированной терапии было получено к концу 3 мес. наблюдения и сохранялось до окончания исследования.

Наиболее выраженное снижение ЛНП (медиана >50%) произошло в I группе к 12 мес. исследования (рисунок 1). При этом, начиная с 3 мес. приема препаратов, наблюдалось снижение уровня ЛНП на >45%. Во II группе данный показатель не превышал 40% за весь период наблюдения.

Доля пациентов, достигших уровня ЛНП <100 мг/дл, представлена на рисунке 2. При использовании комбинированной гипوليлипемической терапии, доля пациентов, достигших целевого значения этого критерия, была выше, чем во II группе и составила к концу 12 мес. 77,1% vs 57,1%, соответственно ( $p > 0,05$ ), но в то же время статистически значимого различия по данному показателю достигнуто не было.

Данные об уровнях ЛВП и ТГ в ходе исследования представлены в таблице 2. В сроке 3, 6 и 12 мес.

Таблица 2

## Динамика средних значений ЛВП и ТГ в плазме крови (мг/дл)

Группы	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	% 12 мес.	p 12 мес.
<b>ЛВП</b>						
I группа	57,5±21,1	58,1±15,3	57,8±23,1	59,5±16,3	+3,5	0,646
II группа	58,4±11,3	57,2±18,3	58,9±31,1	57,9±12,5	-0,9	
<b>ТГ</b>						
I группа	142,0±71,3	121,3±45,1	117,7±32,4	119,5±38,7	-15,8	0,532
II группа	125,3±36,6	117,6±24,5	112,3±29,7	114,2±31,5	-8,9	

Примечания: данные представлены как  $M \pm SD$ , \* —  $p < 0,05$  для различий между группами, # —  $p < 0,05$  для различий с предыдущим значением.

Таблица 3

## Динамика уровня СРБ в плазме крови (мг/л)

Группы	Исходно	6 мес.	p 6 мес.	12 мес.	$\Delta$ % 12 мес.	p 12 мес.
I группа	3,2 (2,0; 7,0)	3,3 (1,8; 6,0)	0,541	2,2 (1,3; 4,7)*	-31,25	0,036
II группа	3,6 (1,6; 5,2)	3,4 (2,1; 4,1)		3,1 (2,3; 5,2)	-13,89	

Примечание: указаны медианы (в скобках 25 и 75 перцентили распределения показателя), \* —  $p < 0,05$  для различий с предыдущим значением.

Таблица 4

## Динамика ТИМ СА

Группы лечения	Правая СА, мм			Левая СА, мм		
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p
I группа	1,03±0,27	1,01±0,25	0,68	1,13±0,29	1,12 ±0,34	0,89
II группа	1,12±0,34	1,18±0,29	0,23	1,27±0,34	1,29±0,23	0,77

Примечание: данные представлены как  $M \pm SD$ .

Таблица 5

## Динамика ТИМ СА у больных, достигших целевого значения ЛНП &lt;100 мг/дл

Группы лечения	Правая СА (мм)			Левая СА (мм)		
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p
I группа	1,07±0,28	1,06±0,29	0,80	1,17±0,31	1,15±0,32	0,79
II группа	1,08±0,30	1,06±0,39	0,57	1,21±0,32	1,15±0,35	0,27

Примечание: данные представлены как  $M \pm SD$ .

Таблица 6

## Неблагоприятные цереброваскулярные события на момент окончания исследования

Показатель	I группа, n=35	II группа, n=35	p
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, % (n)	14,3 (5)	20,0 (7)	0,751
ИМ, % (n)	8,6 (3)	14,3 (5)	0,707
Инсульт, % (n)	2,9 (1)	-	1,000
Смерть, % (n)	2,9 (1)	5,7 (2)	1,000

Примечания: данные представлены как  $M \pm SD$ , ИМ — инфаркт миокарда.

не было получено статистически значимого увеличения концентрации ХС ЛВП в плазме крови как внутри групп, так и при сравнении исследуемых групп между собой. К концу 12 мес. наблюдения произошло уменьшение концентрации ТГ крови в I группе комбинированной терапии на 15,8%, во II группе на 8,9%. Но, указанные изменения были статистически незначимы, как при сравнении с исходным значением уровня ТГ так и при сравнении групп между собой на момент окончания исследования.

**Динамика уровня СРБ в ходе исследования.** Данные об уровнях СРБ в крови на 6 и 12 мес. исследо-

вания представлены в таблице 3. Статистически значимые изменения, уменьшение значений показателя от исходного значения, отмечены только через 12 мес. лечения у пациентов, получавших комбинированную терапию — медиана исходного значения 3,2 мг/л, медиана в конце исследования 2,2 мг/л, медиана изменения 31,25% ( $p=0,028$ ). К концу 12 мес. приема препаратов уровень СРБ в крови был выше в группе больных, получавших монотерапию.

**Динамика ТИМ ВСА.** Результаты о динамике ТИМ ВСА представлены в таблице 4. Как показали полученные результаты, ни один из режимов гипо-

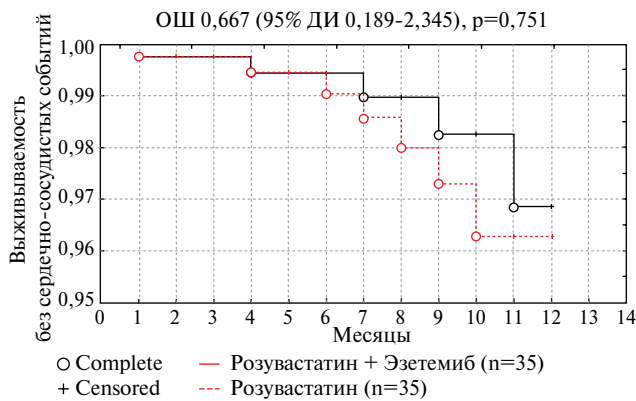


Рис. 3 Кривые выживаемости без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в сроке до 12 мес.

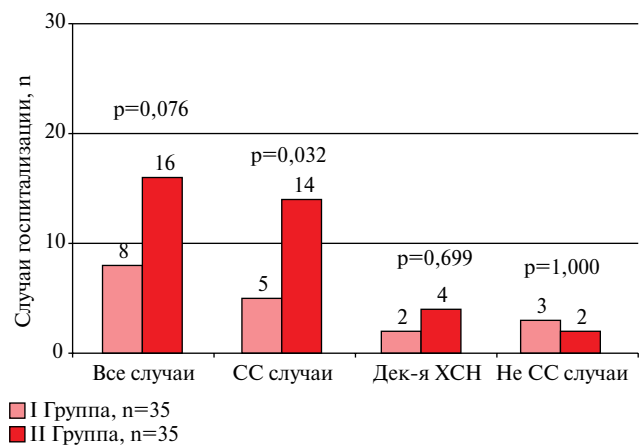


Рис. 4 Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения.

липидемической терапии не сопровождался уменьшением ТИМ СА.

Дополнительно был выполнен анализ динамики ТИМ у больных, достигших целевого значения ЛНП <100 мг/дл, где также не было получено статистически значимых различий в обеих группах (таблица 5).

**Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.** Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12 мес. исследования у пациентов I и II группы представлены в таблице 6. На момент окончания исследования группы статистически значимо не отличались как по общему количеству неблагоприятных цереброваскулярных событий — 14,3% и 20,0%, соответственно ( $p=0,751$ ), так и по их составляющим, таким как летальные исходы — 2,9% и 5,7%, соответственно ( $p=1,000$ ), инфаркты миокарда — 8,6% и 14,3%, соответственно ( $p=0,707$ ), инсульты — 2,9% и 5,7%, соответственно ( $p=1,000$ ).

Кривые выживаемости пациентов обеих групп без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Каплана-Майера в сроке наблюдения до 12 мес. представлены на рисунке 3.

**Случаи госпитализаций пациентов к 12 мес. наблюдения.** Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения представлены на рисунке 4. В обеих группах преобладали госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и составили для группы комбинированной терапии 14,3%, для группы изолированной гиполипидемической терапии 40% ( $p=0,032$ ).

Госпитализации, обусловленные декомпенсацией ХСН, составили 5,7% и 14,4%, но статистически значимой разницы получено не было ( $p=0,699$ ). Госпитализации, вызванные иными причинами, составили не более 8,6% в обеих группах, и были представлены: заболеваниями опорно-двигательного аппарата, бронхо-легочной патологией, заболеваниями репродуктивной системы у женщин, в одном случае госпитализация была обусловлена полученной травмой.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что в группе больных >40 лет с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД-2 назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином+эзетимибом в дозе 20 мг/сут. приводит к следующим положительным эффектам по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 20 мг/сут. в сроке наблюдения до 12 мес.:

- снижению уровня в крови ЛНП;
- уменьшению концентрации СРБ;
- уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В то же время, добавление эзетимиба к розувастатину не позволяет добиться регресса каротидного атеросклероза статистически значимого снижения количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

## Литература

- Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease. 2nd ed. M. Triada-X 2009. Russian (Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х, 2009. 248 с).
- Bubnova MG. New possibilities in the treatment of patients at high cardiovascular risk. Rosuvastatin and prospects for its use in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6(6): 75-82. Russian (Бубнова М. Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения к клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6): 75-82).
- Marcevic Sju, Kutishenko NP. Primary prevention of cardiovascular disease: the role of statins. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2009; 4: 80-84. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4: 80-84).
- Boytsov SA, Susekov AV, Aronov DM. Topical issues of statin therapy in clinical practice. Meeting of the Board of Experts. Atherosclerosis and Dyslipidemia 2011; 1: 65-6. Russian (Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемия 2011; 1: 65-6).