

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А.К. КОЙИРОВ, С.И. ЭЛМУРОДОВ, С.Р. КЕНЖАЕВ, У.Ш. ГАНИЕВ, А.А. АЗИМОВ, Н.М. ЛАТИПОВ
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

THE EFFECTIVENESS OF COMBINED LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY REVASCULARIZATION

A.K. KOYIROV, S.I. ELMURODOV, S.R. KENJAYEV, U.SH. GANIEV, A.A. AZIMOV, N.M. LATIPOV
Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучение результатов лечения больных путем применения комбинированной гиполипидемической терапии после стентирования коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда ОИМ.

Пациенты. Отобраны 64 пациента, перенесшие реваскуляризацию коронарных артерий со стентированием. Больные были разделены на две группы: 1-я группа (32 больных) получала гиполипидемическую монотерапию (20 мг розувастатин), 2-я группа (32 больных) получала комбинированную гиполипидемическую терапию (20 мг розувастатин + 10 мг эзетимиб).

Результаты. У больных 1-й группы через 10 и 30 дней отмечалось некоторое улучшение показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до $2,39 \pm 0,60$ и $2,02 \pm 0,50$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й группе концентрация ХС ЛПНП составила $1,91 \pm 0,41$ и $1,68 \pm 0,33$ ммоль/л через 10 и 30 дней соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированная гиполипидемическая терапия (розувастатин + эзетимиб или розулип плюс) улучшила динамику клинических проявлений у больных с ИБС, показателей центральной и периферической гемодинамики после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реваскуляризация, стентирование коронарных артерий, гиполипидемическая терапия.

Aim. Studying the results of treatment of patients by using combined lipid-lowering therapy after coronary artery stenting in patients with acute myocardial infarction AMI.

Patients. A total of 64 patients underwent coronary artery revascularization with stenting were selected. The patients were divided into two groups: group 1 (32 patients) received lipid-lowering monotherapy (20 mg rosuvostatin), group 2 (32 patients) received combined lipid-lowering therapy (20 mg rosuvostatin + 10 mg ezetimibe).

Results. In Group 1 patients, after 10 and 30 days, there was a slight improvement in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) to 2.39 ± 0.60 and 2.02 ± 0.50 mmol/L, respectively ($p < 0.05$). In Group 2, LDL-C concentrations were 1.91 ± 0.41 and 1.68 ± 0.33 mmol/L after 10 and 30 days, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions: Combined lipid-lowering therapy (rosuvostatin + ezetemibe or rosulipplus) improved the dynamics of clinical manifestations in patients with coronary artery disease, indicators of central and peripheral hemodynamics after coronary artery stenting.

Key words: acute myocardial infarction, revascularization, coronary artery stenting, lipid-lowering therapy.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), оставаясь ведущей глобальной причиной смерти, ежегодно забирают жизни около 17,3 миллиона человек, и это число, как ожидается, вырастет до >23,6 млн к 2030 году [1, 2, 3]. ССЗ, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются самым распространенным заболеванием во всем мире, в том числе и в Узбекистане. Более 50% смертности выпадает на долю именно этой патологии. Среди населения Узбекистана ССЗ, являющиеся наиболее частой причиной смертности (59,7%) и инвалидизации (150 000), наносят ощутимый вред здоровью нации и бюджету государства [4].

В основе развития ишемической болезни сердца лежит, как правило, атеросклероз. Большой липидный пул, тонкая фиброзная крышка и выраженная воспалительная клеточная инфильтрация – важные характеристики атеросклеротических бляшек, указывающих на склонность к разрыву и высокий риск развития фатальных коронарных событий. За дестабилизацию бляшек отвечает не только изменение их липидного состава, но и инфильтрация иммуновоспалительными клетками и деградация внеклеточного матрикса сосудистой стенки, а также активная воспалительная реакция и неоваскуляризация бляшки [5, 6].

Применение стентирования позволило значительно снизить частоту осложнений эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. С началом эры использования стентов с лекарственным покрытием значительно снизилось количество рестенозов. Морфологическая основа стенокардии – атеросклероз коронарных артерий, поэтому даже при успешной реваскуляризации необходимо постоянное лечение с целью предотвращения прогрессирования атеросклероза и развития тромбоза [7].

После реваскуляризации миокарда пациенты должны соблюдать гиполипидемическую диету и обязательно принимать препараты, снижающие уровень холестерина. Терапевтические вмешательства, направленные на снижение уровня холестерина в крови в рамках как первичной, так и вторичной профилактики, приводят к значительному снижению частоты ишемической болезни сердца и инсульта. Комбинированная терапия нарушений липидного обмена позволяет решить задачи, которые не под силу монотерапии. Каждое из гиполипидемических средств влияет преимущественно на определенное звено метаболизма липидов и липопротеидов.

Эзетимиб – один из первых препаратов, влияющих на этот процесс. За счет избирательной блокады ацилкоэнзим А-холестеролацилтрансферазы этот препарат позволяет заблокировать белок – переносчик холестерина (ХС) (белок Ниманна-Пика типа С1) в ворсинках тонкого кишечника. Нарушение всасывания ХС уменьшает его доставку в печень, способствует истощению депо ХС в гепатоцитах, повышает экспрессию рецепторов к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на клетках печени, что приводит к снижению его уровня [8]. Эзетимиб способен снизить всасывание ХС на 40–50%, что сопровождается снижением уровня ХС ЛПНП приблизительно на 15–18% [9]. Терапия статинами приводит ко вторичному повышению всасывания ХС (по механизму обратной связи), поэтому эффективность эзетимиба на фоне лечения статинами сопровождается даже более выраженным эффектом и способствует снижению ХС ЛПНП на 18–25% [9].

В то же время данные по клинической эффективности комбинированной гиполипидемической терапии довольно противоречивы, также остается открытым вопрос о наличии дополнительных (плеотропных) эффектов у эзетимиба, что особенно важно при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании вышеуказанного нами была сформулирована цель исследования.

Цель. Оценка эффективности применения комбинированной гиполипидемической терапии после стентирования коронарных артерий у больных ОИМ.

Материал и методы

Для исследования были отобраны 64 пациента, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий со стентированием (51 мужчина и 13 женщин) в возрасте 35–80 лет (в среднем – 57,4±0,9 года), госпитализированных в кардиотерапевтическое реанимационное отделение РНЦЭМП с диагнозом «острый инфаркт миокарда». Включали пациентов, поступивших в течение первых 24 ч (в среднем – 5,2±1,0 ч) от развития симптоматики заболевания. Острый инфаркт миокарда диагностировали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических обследований в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. При поступлении на электрокардиограмме у 46 (65,7%) пациентов отмечена элевация сегмента ST, у 30 (46,8%) – передняя локализация инфаркта миокарда (табл. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики больных обследованных групп, n (%)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	56,3±1,4	58,5±1,6
Мужской пол	26 (81,2)	27 (84,3)
Артериальная гипертензия	25 (78,1)	24 (75,0)
Сахарный диабет	4 (12,5)	5 (15,6)
Курение	13 (40,6)	13 (40,6)
Стенокардия	15 (46,8)	10 (31,2)
Инфаркт миокарда	7 (21,8)	4 (12,5)
Реваскуляризация (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика + аортокоронарное шунтирование)	5 (15,6)	3 (9,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (6,2)	1 (3,1)
Характеристики инфаркта миокарда:		
– элевация сегмента ST	23 (71,8)	20 (62,5)
– передняя локализация	13 (40,6)	16 (50,0)
– время от начала симптоматики до госпитализации, ч	5,0±1,0	5,4±1,1
– тромболитическая терапия	4 (12,5)	4 (12,5)
– первичная ангиопластика	17 (50,0)	16 (46,8)

Тромболитическая терапия проведена у 8 (12,5%) больных, первичная ангиопластика (больные с элевацией сегмента ST) со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии – у 32 (50%) больных. Базисная терапия назначалась в соответствии с существующими рекомендациями: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, фондапаринукс натрия или низкомолекулярный гепарин, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, по показаниям – ингибиторы альдостерона, нитраты, мочегонные препараты и антиаритмическая терапия.

Методом случайной выборки определены две группы. Первую группу составили 32 больных, получивших гиполипидемическую монотерапию (20 мг розувастатин) на госпитальном и постгоспитальном этапах, остальные 32 больных, составивших вторую группу, получили комбинированную гиполипидемическую терапию (20 мг розувастатин+ 10 мг эзетимиб) на госпитальном и постгоспитальном этапах. Все больные получали стандартную базисную терапию по поводу ИБС. В последующем проведён сравнительный анализ всех больных в соответствии с клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования. Больные находились на стационарном лечении в РНЦЭМП и после выписки состояли на учете в консультативной поликлинике.

Дозы лекарств титровали с 20 мг/сут целевой дозы – для розувастатина и 10 мг/сут целевой дозы – для эзетимиба.

Всем больным были проведены ЭКГ, ЭхоКГ, весь комплекс клинических и биохимических обследований, включая липидный спектр крови через 10 и 30 дней лечения.

Результаты и обсуждение

Исходные результаты исследования липидного спектра крови показали, что у обследованных больных, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий со стентированием, показатели ОХ в первой группе больных составили 5,6±0,4 ммоль/л, во второй группе – 5,5±0,5 ммоль/л, ТГ в первой группе – 1,6±0,1 ммоль/л, во второй группе – 1,9±0,3 ммоль/л. У больных как первой, так и второй группы отмечалось снижение показателей ХС ЛПВП, 1,3±0,6 ммоль/л на 1,2±0,8 ммоль/л соответственно. Показатели анализа ХС ЛПНП в первой группе составили 3,7±0,3 ммоль/л, а во второй группе – 3,8±0,1 ммоль/л (табл. 2).

На фоне комплексного лечения розувастатином у больных первой группы через десять дней и через месяц отмечалось некоторое улучшение показателей ХС ЛПНП до 2,39±0,60 и 2,02±0,50 ммоль/л соответственно (p<0,05).

У больных второй группы на фоне лечения комбинированной терапии розувастати-

Таблица 2. Сравнение исходных показателей липидного спектра крови у больных первой и второй групп, $M \pm SD$ ммоль/л

Показатель	1-я группа	2-я группа
ОХ (общий холестерин)	5,6 ± 0,4	5,5 ± 0,5
ТГ (триглицериды)	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,3
ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,8
ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)	3,7 ± 0,3	3,8 ± 0,1

Таблица 3. Сравнение показателей липидного спектра крови через 10 и 30 дней после лечения у больных первой и второй группы, $M \pm SD$ ммоль/л

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	10 дней	30 дней	10 дней	30 дней
ОХ (общий холестерин)	5,1 ± 0,2	4,6 ± 0,3*	5,3 ± 0,2	4,7 ± 0,5
ТГ (триглицериды)	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,1*
ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,8*
ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)	2,39 ± 0,60	2,02 ± 0,50 *	1,91 ± 0,41	1,68 ± 0,33*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с исходными данными.

на и эзетимиба показатели ХСЛНП составили $1,91 \pm 0,41$ и $1,68 \pm 0,33$ ммоль/л через десять и тридцать дней соответственно ($p < 0,05$). Как видно, комбинированное лечение было более эффективным в нормализации липидного профиля, чем монотерапия, и было отмечено достоверное нарастающее снижение ($-16,4\%$) в сравнении с монотерапией розувастатином (табл. 3).

Заключение

Основным показанием к применению комбинированной терапии с розувастатином и эзетимиба является необходимость дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП у больных после стентирования. Комбинация эзетимиба к терапии статинами у пациентов острым инфарктом миокарда, и с уровнями ЛПНП в пределах рекомендованных значений, способствует дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Снижение частоты событий согласовалось с предполагаемыми эффектами статинов, но нивелирования нежелательных явлений или токсических эффектов не наблюдалось. Комбинированная гиполипидемическая терапия (розувастатин+эзетимиб или розулипплюс) улучшило динамику клинических проявлений у больных с ИБС, показателей центральной и периферической гемодинамики после стентирования коронарных артерий.

Литература

1. Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации. Дис... канд. мед. наук. Москва, 2019; 187 с [Gerashimov A.A. Epidemiologicheskie aspekty infarkta miokarda v Rossiyskoy Federacii. Dis... kand. med. nauk. Moscva, 2019; 187 s. In Russian].
2. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж., и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (Часть I). Атеросклероз и Дислипидемии. 2010; 1(1):8–14 [Boyctsov S.A., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Urazalina S.Zh., et al. Problems of Identifying Persons with High Cardiovascular Risk and Possible Ways to Solve Them (Part I). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2010; 1(1):8–14. In Russian].
3. Hiro T., Kimura T., Morimoto T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol. 2009; 54(4):293–302.
4. Kumric M., Borovac J.A., Martinovic D., Ticinovic Kurir T., Bozic J. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossib-

- le? Biomolecules. 2021; 11(6):881. doi:10.3390/biom11060881.
- Mills E.J., Rachlis B., Wu P., Devereaux P.J., Aroora P., Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(22):1769–1781.
 - Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295(13):1556–1565.
 - Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(9):1071–1080.
 - Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лебедева С.В., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Апалько С.В. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021; 3(1):104–130 [Shcherbak S.G., Kamilova T.A., Lebedeva S.V., Vologzhanin D.A., Golota A.S., Makarenko S.V., Apalko S.V. Biomarkers of carotid stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021; 3(1):104–130. In Russian].
 - Takayama T., Hiro T., Yamagishi M., Daida H., Hirayama A., Saito S., et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J.* 2009; 73(11):2110–2117.

КОРОНАР АРТЕРИЯЛАР РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯСИДАН КЕЙИНГИ БЕМОРЛАРДА КОМБИНИРЛАНГАН ГИПОЛИПИДЕМИК ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

А.К. КОЙИРОВ, С.И. ЭЛМУРОДОВ, С.Р. КЕНЖАЕВ, У.Ш. ГАНИЕВ, А.А. АЗИМОВ

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақсад. Ўткир миокард инфаркти бўлган беморларда коронар артерия стентланишидан кейин комбинацияланган липидларни камайтирадиган терапия ёрдамида беморларни даволаш натижаларини ўрганиш.

Беморлар. Ўткир миокард инфаркти бўйича коронар артерия реваскуляризацияси ва стентлаш амалиёти ўтказган 64 нафар бемор танланди. Биринчи гуруҳ гиполипидемик монотерапия (20 мг розувостатин) олган 32 нафар бемордан, иккинчи гуруҳни ташкил этган қолган 32 нафар бемор комбинацияланган гиполипидемик терапия (20 мг розувостатин + 10 мг эзетимиб) дан иборат эди.

Натижалар. Биринчи гуруҳ беморларида росувостатин билан комплекс даволаш фониди, ўн кун ва бир ойдан сўнг, паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) холестерин қийматларида мос равишда $2,39 \pm 0,60$ ва $2,02 \pm 0,50$ ммол/л ($p < 0,05$) биров яхшиланди. Иккинчи гуруҳ беморларида росувостатин ва эзетимибнинг комбинацияланган терапияси билан даволаш фониди ПЗЛП мос равишда ўн ва ўттиз кундан кейин $1,91 \pm 0,41$ ва $1,68 \pm 0,33$ ммол/л ни ташкил етди ($p < 0,05$).

Хулоса. Комбинацияланган липидларни камайтирадиган терапия (розувостатин + эзетимиб ёки росулипплус) коронар артерия касаллиги бўлган беморларда клиник кўриниш динамикасини, коронар артерияни стентлашдан кейин марказий ва периферик гемодинамикани яхшилади.

Калит сўзлар: ўткир миокард инфаркти, реваскуляризация, коронар артерия стентланиши, липидларни туширувчи терапия.

Сведения об авторах:

Койиров Акмал Камбарович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиотерапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. E-mail: akmal75@bk.ru

Information about authors:

Koyirov Akmal Kambarovich – PhD, Head of the Department of Cardiac and Therapeutic Intensive Care RRCEM. E-mail: akmal75@bk.ru

Элмуродов Сухроб Иzzатуллаевич – врач-ординатор кардиотерапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Кенжаев Сирожиддин Рашидович – доктор медицинских наук, врач-ординатор кардиотерапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Ганиев Улугбек Шухратович – PhD, врач-ординатор кардиотерапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Азимов Абдугаффор Абдусаттарович – базовый докторант Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Латипов Низом Мажидович – врач-ординатор кардиотерапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Поступила в редакцию: 30.03.2024

Elmuradov Sukhrob Izzatullaevich – physician of the Department of Cardiac and Therapeutic Intensive Care RRCEM

Kenjaev Sirojiddin Rashidovich – PhD, physician of the Department of Cardiac and Therapeutic Intensive Care RRCEM

Ganiev Ulugbek Shuhratovich – PhD, physician of the Department of Cardiac and Therapeutic Intensive Care RRCEM

Azimov Abdugaffor Abdusattarovich – basic doctoral student of RRCEM

Latipov Nizom Majidovich – physician of the Department of Cardiac and Therapeutic Intensive Care RRCEM

Received: 30.03.2024