

Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии

Д.м.н. А.В. Сусеков¹, к.м.н. З.Г. Лугинова², к.м.н. Н.Б. Горнякова³, д.м.н. Т.В. Балахонova⁴

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГАУ РС (Я) «РБ № 1 — НЦМ», Якутск

³ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

⁴ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Повышение уровня апоВ-содержащих липопротеинов в плазме крови — самый важный модифицируемый фактор риска атеросклероза и его осложнений. Первичная гиперхолестеринемия характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) >4,9 ммоль/л и, в соответствии с современными рекомендациями, требует интенсивного лечения статинами и/или назначения комбинированной гиполипидемической терапии. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 73 лет с первичной полигенной гиперхолестеринемией, ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом сонных, коронарных и периферических артерий, которая получала такое лечение последние 16 лет. В течение этого времени уровень ХС-ЛНП колебался в пределах 1,39–4,26 ммоль/л, на максимуме терапии оригинальным розувастатином и эзетимибом лечение переносилось хорошо. Динамический мониторинг данных ультразвуковой доплерографии сонных и периферических артерий позволил констатировать стабилизацию атеросклероза. За период наблюдения удалось взять под контроль течение ИБС, о чем свидетельствовали клинические данные и результаты серии тредмил-тестов. За 16 лет наблюдения была сделана плановая операция по стентированию критического стеноза в общей сонной артерии, однако серьезных осложнений (инфаркта, инсульта, острого коронарного синдрома) отмечено не было.

Ключевые слова: первичная гиперхолестеринемия, длительное наблюдение, розувастатин, эзетимиб, атеросклероз, стабилизация.
Для цитирования: Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Горнякова Н.Б., Балахонova Т.В. Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии. РМЖ. 2020;10:29–34.

ABSTRACT

Retarding progression of multifocal atherosclerosis in a patient with primary hypercholesterolemia in the setting of long-term hypolipidemic therapy (for 16 years)

A.V. Susekov¹, Z.G. Luginova², N.B. Gornyakova³, T.V. Balakhonova⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Republic Hospital No. 1 of the National Medical Center, Yakutsk

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

⁴Sechenov University, Moscow

Increasing the level of apoB-containing lipoproteins in blood plasma is the most important modifiable risk factor for atherosclerosis and its complications. Primary hypercholesterolemia is characterized by an increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 4.9 mmol/l and requires intensive statin treatment and/or combined lipid-lowering therapy in accordance with current guidelines. The article presents a clinical case of a 73-year-old female patient with primary polygenic hypercholesterolemia, coronary heart disease (CHD), carotid, coronary and peripheral artery atherosclerosis, who has received such treatment for the last 16 years. During this period, the level of LDL-C fluctuated in the range of 1.39–4.26 mmol/l; the treatment was well tolerated at the maximum intensity of therapy with original rosuvastatin and ezetimibe. Dynamic monitoring data by transcranial doppler ultrasound of carotid and peripheral arteries allowed to state the atherosclerosis stabilization. During the follow-up, it was possible to control the CHD course, as evidenced by clinical data and the results of treadmill tests series. Within 16 years of follow-up, planned stenting surgery was performed due to critical stenosis in the common carotid artery. There were no serious complications (heart attack, stroke, acute coronary syndrome).

Keywords: primary hypercholesterolemia, long-term follow-up, rosuvastatin, ezetimibe, atherosclerosis, stabilization.

For citation: Susekov A.V., Luginova Z.G., Gornyakova N.B., Balakhonova T.V. Retarding progression of multifocal atherosclerosis in a patient with primary hypercholesterolemia in the setting of long-term hypolipidemic therapy (for 16 years). RMJ. 2020;10:29–34.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) — самый важный модифицируемый

фактор риска коронарной болезни сердца и ее осложнений — внезапной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [1–4]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

(статины) — основной класс лекарственных средств, доказавших высокую эффективность в снижении уровня атерогенных липопротеинов в многочисленных рандомизированных исследованиях [5–8], метаанализах [9–11], в т. ч. при их комбинации с эзетимибом [12], ингибиторами проконвертазы PCSK9 [13–14] и этиловым эфиром эйкозапентаеновой кислоты [15]. Результаты рандомизированных исследований с применением статинов позволили подтвердить известную концепцию: чем ниже уровень атерогенных липидов, тем лучше, а также обосновать снижение уровня ХС-ЛНП до целевых значений не более 1,0 ммоль/л и снижение ХС-ЛНП более чем на 50% для групп экстремального сердечно-сосудистого (СС) риска [3, 4]. Ретроспективные анализы завершённых исследований и международные консенсусы продемонстрировали безопасность статинов и комбинированной липидснижающей терапии [16, 17].

Однако исследование SERPHEUS, проведённое в Восточной Европе, показало, что только у 9,8% пациентов, получавших статины, удалось снизить содержание ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л и ниже [18]. Схожие результаты (достижение уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л лишь у 12% больных) были получены в исследовании DYSIS-I, в котором принимали участие российские пациенты [19].

Настоящая статья посвящена обсуждению клинического наблюдения пациентки из группы очень высокого СС-риска с первичной полигенной гиперхолестеринемией IIa типа и мультифокальным атеросклерозом, которая получает гиполипидемическую терапию (оригинальный розувастатин 20–40 мг/сут в монотерапии и в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут) длительное время (16 лет).

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 73 года, пенсионерка. Диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклероз аорты, коронарных сосудов, сонных артерий и артерий нижних конечностей. Первичная полигенная гиперхолестеринемия IIa типа. Варикозная болезнь нижних конечностей. Тромбофлебит нижних конечностей вне обострения. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Нейросенсорная тугоухость II степени. Состояние после ангиопластики со стентированием левой общей сонной артерии (ОСА), проведённым в 2013 г. Артериальная гипертензия I стадии, 1-й степени, риск 4 (очень высокий).

Впервые за консультацией кардиолога/липидолога пациентка обратилась в декабре 2004 г. (15,5 года назад). На тот момент она предъявляла жалобы на ощущение дискомфорта в грудной клетке продолжительностью 2–3 мин («щежит сердце») при эмоциональной и физической нагрузке с иррадиацией в правую кисть, возникающее 2–3 раза в неделю, а также приступы головокружений и снижение слуха.

Впервые боль за грудиной возникла в 2002 г. (в 55 лет). В анамнезе уровень общего ХС максимально повышался до 13 ммоль/л (со слов пациентки). С 2003 г. начала принимать симвастатин по 10–20 мг/сут, но на момент первичной консультации (декабрь 2004 г.) статины не получала, т. к. считала, что они не помогают. В мае 2004 г. после работы на даче внезапно на фоне полного здоровья появились онемение в правой руке (длительностью 15 мин), головная боль. К врачам не обращалась. Физическая активность низкая. Диету систематически не соблюдает. Работа в офисе, сидячая. Менопауза с 2003 г. Никогда не курила.

Семейный анамнез отягощен: мать в 60 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у отца дебют ИБС наступил до 50 лет, умер от инфаркта миокарда в 74 года, брат в 56 лет перенес ОНМК.

По данным исходного анализа крови (2 нед. без статинов, декабрь 2004 г.): аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаргатаминотрансфераза (АсАТ), креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, мочевины, креатинин, билирубин, натрий, калий — в норме, общий ХС 9,1 ммоль/л, триглицериды 1,81 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) 1,35 ммоль/л, ХС-ЛНП 6,93 ммоль/л. Уровень фибриногена повышен до 3,9 г/л. По результатам консультации был поставлен диагноз наследственной гиперлипидотеинемии (ГЛП) IIa типа и назначена начальная доза аторвастатина 20 мг/сут.

В феврале 2005 г. прошла амбулаторное обследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. При дуплексном сканировании были выявлены множественные стенозы в сонных артериях с максимальным стенозом 75% в области левой ОСА и множественные стенозы в сосудах нижних конечностей с максимальным стенозированием 40% в левой подколенной артерии. По результатам велоэргометрии (ВЭМ) на высоте нагрузки и в покое было зарегистрировано снижение сегмента ST в отведениях V4–V6 до 1,5 мм горизонтального характера. Проба была расценена как положительная, толерантность к физической нагрузке средняя. При суточном мониторинге электрокардиографии (ЭКГ) были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы (2091) и 22 эпизода депрессии ST на 1 мм общей продолжительностью 3 мин (по дневнику при нагрузке). При эхокардиографии (ЭхоКГ), ЭКГ и суточном мониторинге артериального давления (АД) существенных отклонений от нормы не выявлено за исключением уплотнения стенок аорты. Были назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, изосорбида динитрат 60 мг/сут для профилактики ангинозных болей, аторвастатин 20 мг/сут, рекомендовано продолжить лечение бетагистином 8 мг/сут и прийти на повторную консультацию через 6 мес. Также была рекомендована консультация ангиохирурга для определения показаний к хирургическому лечению стеноза левой сонной артерии. От оперативного лечения атеросклероза сонных артерий пациентка длительное время категорически отказывалась, было принято решение о медикаментозной терапии.

Результаты объективного осмотра (2005 г.): тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. Ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 в минуту. АД 98/60 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Ксантом, ксантелазм, утолщения ахилловых сухожилий, липоидной дуги роговицы не выявлено.

В 2010 г. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Это эффективный неинвазивный скрининговый метод исследования коронарного русла (особенно у асимптомных пациентов), который широко используется в отечественной [20] и зарубежной клинической практике и включен в международные рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [3, 4]. Заключение: коронарный кальций (эквивалент Agatston Score) 40,6 ед. КТ-картина атеросклероза и кальциноза аорты и коронарных артерий. Стеноз передней межже-

лудочковой нисходящей артерии (ПНА) 40%. Фракция выброса 70%. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 8 мм, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 7 мм. Правый тип кровоснабжения миокарда. Нарушений сократимости миокарда левого желудочка не выявлено.

Повторная МСКТ проведена в 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Заключение: стеноз ПНА 50% на границе проксимальной и средней трети, кальцинированная бляшка. Комментарий: гемодинамически значимых стенозов не выявлено. По сравнению с данными МСКТ от 2010 г. динамики не отмечено.

За 15 лет наблюдения (в 2004, 2006, 2007, 2008, 2010, 2012 и 2020 гг.) пациентке был проведен ряд нагрузочных тестов (тредмил-тест) для неинвазивной оценки выраженности ишемии миокарда и толерантности к физической нагрузке. Как указано выше, исходно (в 2004 г.) на высоте нагрузки было выявлено снижение сегмента ST в отведениях V4–V6 до 1,5 мм горизонтального характера. Проба была расценена как положительная, толерантность к нагрузке средняя. Повторные тесты 2006–2008 гг. были положительными, а в 2010 г. впервые тест с нагрузкой показал отрицательный результат (отсутствие ишемии). Заключение по результатам тредмил-теста в 2010 г.: проба на наличие транзиторной ишемии миокарда отрицательная. Толерантность к нагрузке высокая. Реакция АД адекватная. Прекращение нагрузки по достижении субмаксимальной ЧСС (140 в минуту). Расчетное значение MET (метаболический эквивалент) 10,5. В марте 2020 г. проведена стресс-ЭхоКГ, по результатам которой также не было выявлено признаков ишемии. Заключение: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная. Исходно и на максимуме нагрузки зон нарушения локальной сократимости левого желудочка не отмечено. Толерантность к физической нагрузке средняя. Реакция АД на нагрузку по гипертоническому типу. На максимуме нагрузки пациентка жалоб не предъявляла.

В январе 2013 г. в нейрохирургическом отделении ФГБНУ НЦН выполнена операция на сонных артериях: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой внутренней сонной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Данные контрольного дуплексного сканирования сосудов магистральных артерий головы: стент равномерно и адекватно расправлен. После операции около полугода беспокоили пульсирующие боли в височной области. В течение года принимала клопидогрел 75 мг, который с февраля 2014 г. принимать перестала в связи с появлением гематом разной локализации. В ноябре 2014 г. при обследовании в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России при проведении ВЭМ проба положительная, на высоте нагрузки зарегистрировано горизонтальное снижение сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V5–V6, толерантность к нагрузке средняя. Было решено провести коронароангиографию. Заключение: ствол левой коронарной артерии имеет неровности контуров, в среднем сегменте определяется выраженный изгиб. Первая и вторая диагональные артерии с неровностями контуров. В устье интермедиарной ветви стеноз 50%. В огибающей артерии, первой артерии тупого края, правой коронарной артерии — неровности контуров. Показания к хирургическому лечению ИБС отсутствовали, и было решено продолжить консервативное лечение.

В течение всего периода амбулаторного наблюдения пациентка непрерывно получала лечение симва-, аторва- или розувастатином в качестве монотерапии или, больший период времени, комбинацию статина с эзетимибом 10 мг/сут (с 2013 г. по настоящее время принимает оригинальный розувастатин 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом).

Пациентка наблюдалась и продолжает наблюдаться амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в течение последних 16 лет. В табл. 1–3 представлены данные исследований липидного профиля и некоторых биохимических

Таблица 1. Динамика уровня липидов, липопротеинов крови и некоторых биохимических показателей крови за 16 лет наблюдения

Показатель	2002 г.	2004 г. (исходно)	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2010 г.	2011 г.
Общий ХС, ммоль/л	13,6	9,1	6,4	6,3	4,24	4,37	6,48	5,17
Триглицериды, ммоль/л	—	1,81	1,26	1,56	0,97	1,30	1,17	1,25
ХС-ЛНП, ммоль/л	—	6,93	4,43	4,26	2,09	1,91	4,41	2,9
ХС-ЛВП, ммоль/л	—	1,35	1,40	1,34	1,65	1,66	1,55	1,70
КФК, Ед/л	—	53	89	45	95	73	97	82
АсАТ, Ед/л	—	18	15	28	28	20	26	23
АлАТ, Ед/л	—	18	16	17	37	21	23	28
Лечение	—	Без статинов	A-20	C-10 Э-10	P-20 Э-10	P-20 Э-10	P-20	P-40
Показатель	2012 г.	2013 г.	2014 г.*	2015 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Общий ХС, ммоль/л	5,87	4,6	6,81	5,21	5,47	4,63	4,42	4,38
Триглицериды, ммоль/л	1,07	1,20	1,38	1,22	1,26	1,40	0,91	1,09
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,87	1,39	4,71	3,52	3,47	2,74	2,51	2,4
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,51	2,51	1,47	1,33	1,43	1,35	1,49	1,49
КФК, Ед/л	—	—	111	92	—	—	—	112
АсАТ, Ед/л	—	28	22	24	26	—	28	24
АлАТ, Ед/л	—	24	28	27	34	—	32	29
Липопротеин(а), г/дл	—	—	—	—	0,39	—	0,48	—
Лечение	P-20/40	P-40 Э-10	P-40	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10

Примечание. Если анализов в течение года было несколько, в таблице представлено максимальное значение показателя. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин, Э – эзетимиб. * На фоне Р-40, но без эзетимиба в течение 2 нед.

Таблица 2. Динамика выраженности стенозов в сонных артериях за время наблюдения

Сосуд	2005 г.	2008 г.	2012 г.	2013 г.	2017 г.	2020 г.
Правая подключичная артерия	35%	30%	30%	35%	40%	40–45%
Правая ОСА:						
дистальная треть	30%	1,2 мм*	1,2 мм*	25%	20%	25%
средняя треть	40%	55%	50%	45%	50%	45%
Бифуркация левой ОСА, средняя треть	75%	75%	70%	Стент	Стент	Стент
Линейная скорость кровотока, м/с	1,7	1,8	2,5	2,3	0,7	0,6
Переход в устье наружной сонной артерии	30%	35%	30%	25%	30%	35%

Примечание. ОСА – общая сонная артерия. * Толщина комплекса интима-медиа.

Таблица 3. Показатели выраженности стенозов в артериях нижних конечностей в динамике наблюдения

Сосуд	2005 г.	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2013 г.	2017 г.	2020 г.
Правая общая бедренная артерия	25%	30%	25%	30%	30%	30%	40%
Левая общая бедренная артерия	30%	30%	35%	35%	30%	35%	35%
Поверхностная бедренная артерия:							
справа	20%	30%	35%	35%	30%	35%	35%
слева	20%	25%	30%	40%	40%	40%	40%
Подколенная артерия:							
справа	40%	50%	50%	35%	50%	60%	60%
слева	35%	35%	35%	35%	35%	45%	45%

параметров в динамике наблюдения (за исключением 2009 и 2016 гг.), а также результаты тестов дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей. Все ультразвуковые исследования выполнялись на ультразвуковых системах экспертного класса линейными датчиками с частотой от 9 до 17 МГц (большая часть исследований выполнена на аппарате iU-22, Philips, одним экспертом).

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего периода наблюдения пациентка была высококомплаентна, перерывов в приеме статинов практически не было.

Повышение уровня ХС-ЛНП — самый сильный независимый фактор риска развития атеросклероза [1–4]. У пациентки в анамнезе имело место повышение уровня общего ХС до 13 ммоль/л, что характерно для семейной (наследственной) ГЛП IIa типа. С учетом отягощенного семейного анамнеза, исходного уровня ХС-ЛНП 6,93 ммоль/л диагноз «семейная (наследственная) ГЛП» вполне вероятен, поскольку оценка по алгоритму Dutch Lipid Clinic Network Score составила 8 баллов (вероятная семейная ГЛП) [3]. Так как ДНК-диагностика на предмет семейной гетерозиготной ГЛП не проводилась и при осмотре не выявлено утолщений ахилловых сухожилий, ксантоматоза и липоидной дуги роговицы, было принято решение поставить диагноз первичной полигенной гиперхолестеринемии IIa типа. Полигенная форма семейной ГЛП фенотипически может не отличаться от моногенных форм [21, 22], и такая диагностическая тактика более оправдана, если нет данных за моногенную семейную гиперхолестеринемии [23].

С 2004 г. опубликовано четыре пересмотра Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий, включая последнюю версию 2019 г. [3]. В этом документе в категорию «очень высокий СС-риск» введено дополнение: наличие бляшек в сонных артериях и артериях нижних конечностей по данным ультразвукового ис-

следования и диагноз «семейная гиперхолестеринемия». Для этой категории больных установлены целевые уровни ХС-ЛНП не более 1,4 ммоль/л и снижение уровня ХС-ЛНП более чем на 50% от исходных значений [3]. Содержание ХС-ЛНП за весь период наблюдения с учетом и низких (1,39 ммоль/л в 2013 г. после операции стентирования), и высоких (4,41 ммоль/л в 2010 г.) значений в среднем составило 3,14 ммоль/л, среднее снижение уровня ХС-ЛНП — 55% от исходного значения 6,93 ммоль/л. В последние годы на комбинированной терапии оригинальным розувастатином 40 мг/сут и эзетимибом был достигнут уровень ХС-ЛНП в пределах 2,4–2,74 ммоль/л, что выше существующих целевых значений для лиц очень высокого СС-риска [3]. Из дополнительных факторов риска у этой пациентки в два раза был повышен уровень липопротеина(а), что является независимым фактором атеросклероза, особенно у больных с наследственной дислипидемией [3, 24]. Наряду с повышением уровня триглицеридов высокое содержание липопротеина(а) — один из основных резидуальных факторов риска при терапии статинами [24]. При повышении уровня липопротеина(а) контроль гиперхолестеринемии должен быть еще более жестким, по принципу: чем меньше уровень ЛНП, тем лучше [3].

Ведение пациентки в течение длительного времени (2004–2013 гг.) было осложнено ее отказом (из-за боязни осложнений операции и смерти) от коронароангиографии и оперативного лечения выраженного стеноза. В декабре 2012 г. из-за значительного увеличения линейной скорости кровотока с 1,8 до 2,5 м/с в области стеноза 75% в бифуркации левой ОСА, по совокупности клинических данных консиллиумом врачей было принято решение о необходимости стентирования сонной артерии в области стеноза 75%.

На первичной консультации в декабре 2004 г. больная предъявляла жалобы на редкие загрудинные боли, характерные для стенокардии напряжения, принимала нитраты, результаты серии тредмил-тестов в 2004–2008 гг. были положительными. В 2010 г. тредмил-тест показал субмакси-

мальную ЧСС 140 в минуту (10,5 МЕТ) без болевых ощущений. Два исследования МСКТ коронарных артерий в 2010 и 2012 гг., а также коронароангиография выявили наличие одного стеноза в интермедиарной артерии и неровности контуров в других коронарных артериях. Особенность этого клинического наблюдения заключается в том, что ретроспективно удалось проанализировать ультразвуковую динамику стенозов в сонных и периферических артериях (исследования выполнялись одним и тем же исследователем на одном и том же оборудовании; см. табл. 2 и 3). С учетом того, что критерием прогрессии/регрессии атеросклеротических поражений считается изменение диаметра стеноза $\pm 15\%$ от исходных значений, можно с высокой долей уверенности говорить о том, что за 16 лет наблюдения длительная и интенсивная (в последние 8–10 лет) гиполипидемическая терапия позволила замедлить прогрессирование атеросклероза в трех сосудистых бассейнах — сонных, коронарных и периферических артериях.

Выявленное на первичной консультации значительное повышение уровня ХС-ЛНП (6,93 ммоль/л) — основной и, пожалуй, единственный значительный модифицируемый фактор риска развития атеросклероза. За 16 лет уровень АД был в пределах нормы, отсутствуют такие факторы СС-риска, как сахарный диабет, курение, ожирение (индекс массы тела в течение 16 лет находился в диапазоне 24,4–25,3 кг/м²). К мягким реклассификаторам СС-риска можно отнести менопаузу [4] и повышенное содержание липопротеина(а) [3, 24]. Влияние длительной интенсивной терапии статинами на состояние атеросклероза

в сонных и коронарных артериях хорошо изучено в различных «регрессионных» исследованиях с проведением мониторинга толщины комплекса интима-медиа [25, 26], повторной количественной коронароангиографии [27], внутрисосудистого ультразвукового исследования [28–32], магнитно-резонансной томографии [33], а также оптической когерентной томографии [34–38]. В частности, ряд исследований показал, что за 24 мес. интенсивной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут или в комбинации с i-PCSK9) возможно добиться замедления прогрессирования каротидного [26, 33] и коронарного [28–32] атеросклероза. Механизмы замедления прогрессии атеромы при интенсивном лечении статинами или использовании комбинированной терапии хорошо изучены и включают делипидирование бляшек, их последующую кальцификацию, снижение активности воспаления, количества макрофагов, уменьшение концентрации цитокинов, интерлейкинов 1 и 6, снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [35–37].

В исследовании ASTEROID через 24 мес. лечения розувастатином 40 мг/сут у большинства (78%) пациентов удалось нормализовать общий объем бляшек и объем бляшек в наиболее пораженных сегментах, среднее снижение ХС-ЛНП составило 53% [29]. В другом исследовании, SATURN, по изучению возможности замедления прогрессии коронарного атеросклероза розувастатин в дозе 40 мг/сут имел преимущество перед аторвастатином 80 мг/сут по процентному изменению общего объема атеромы [30]. Согласно данным [34] всего за 13 мес.




КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения*

КРЕСТОР — первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН
КРЕСТОР®
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

КРЕСТОР®, КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П11015644/01, ЛП-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип Iа, включая семейную гипертриглицеридемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IV) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Вторичная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, высокая концентрация ХС-ЛПНП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).
Противопоказания. Дозы таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациенты, предрасположенные к развитию миопатических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Дозы таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояние, которое могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Дозы таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечены повышение плазменной концентрации розувастатина (азиатской расы), одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; спазм; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Дозы таблеток 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; спазм; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (<11,0, <11,0) относятся: головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе, мигрень, астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протинурия. В большинстве случаев протинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего острого заболевания почек.
* — Полюс родички развара. * Побочное действие: острого и легкого артериального давления. Дата утверждения — 08/02/2016.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь полностью с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
* По данным исследований статистически достоверно уменьшен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], аторвастатин — MISCOPCS [2], аторвастатин — ASCOT-LIA [3]).
1. Ridker P. et al. N. Engl. J. Med. 2008;359: 2108-2117.
2. Simes J. et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.
3. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter MR, et al. Lancet. 2005 Apr 9; 366(9364):1149-58.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс», Россия, 125115 г. Москва, 14 Красноговардский проезд, д. 21, стр. 1, офис «ОКО», 30 этаж. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

лечения розувастатином 40 мг/сут у 83 пациентов после инфаркта миокарда удалось добиться достоверного увеличения толщины покрышки атеромы в неинфарктных артериях с 64,9 до 87,9 мкм ($p=0,008$) и уменьшить крутизну арки макрофагов (уменьшение интенсивности воспаления) с $9,6^\circ$ до $6,4^\circ$ ($p<0,0001$) [34]. Согласно недавно полученным данным высокие дозы розувастатина способствуют повышению оттока ХС из периферических тканей в печень через белок АТФ-binding cassette A1 (ABCA1; АТФ-связывающий кассетный транспортер А1) независимо от снижения уровня липидов [39]. Как уже указано, у больных с ишемическим инсультом / транзиторной ишемической атакой в анамнезе и в подгруппе больных с каротидным атеросклерозом интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут хорошо переносилась и позволила улучшить прогноз (исследование SPARCL [6]).

За весь период наблюдения не было отмечено ни одного эпизода плохой переносимости или клинически значимых отклонений от нормы лабораторных показателей (АсАТ, АлАТ, КФК, билирубина, глюкозы; см. табл. 1). Два международных консенсуса по безопасности статинов свидетельствуют об их хорошей переносимости и безопасности по всему диапазону зарегистрированных доз со стороны нервной системы, печени, почек, мышц, глаз и др. [16, 17]. Вместе с тем розувастатин имеет преимущество в снижении уровня ХС-ЛНП (анализ базы данных исследования VOYAGER) и лучший профиль безопасности в сравнении с другими статинами (особенно по сравнению с аторвастатином) в начальных и высоких дозах [40–43]. С учетом хорошей текущей переносимости комбинированной гиполлипидемической терапии пациентка сдавала анализы на липиды и показатели безопасности 1 раз в год, как и указано в Рекомендациях EAS/EAS 2019 [3].

Из сопутствующих заболеваний у пациентки отмечены: многолетняя язва двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, нейросенсорная тугоухость, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей. В течение длительного времени пациентка курсами принимала троксерутин, омега-3 в 2–3 раза в год капельницы с цитиколином натрия и этилметилгидроксипиридина сукцинатом — с хорошим эффектом и переносимостью.

На момент консультации в марте 2020 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Остаются жалобы на головокружение, снижение слуха и онемение рук, больше в ночное время. АД по дневнику самоконтроля — 105/55 мм рт. ст., но в последнее время бывает повышение АД до 135/65 мм рт. ст. и 145/75 мм рт. ст. Степень физической активности высокая — 8–12 тыс. шагов 4–5 раз в неделю. Продолжает терапию оригинальным розувастатином в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, к лечению рекомендовано добавить метопролола сукцинат 50 мг под контролем АД и пульса. По данным очередной ультразвуковой доплерографии сонных и периферических артерий по сравнению с тестами 2017 г. прогрессии атеросклероза не отмечено. Результат стресс-ЭхоКГ на предмет ишемии миокарда отрицательный. Рекомендовано продолжить текущую терапию и чаще контролировать АД в домашних условиях.

Основным результатом длительного наблюдения и лечения пациентки можно считать отсутствие серьезных осложнений (инфарктов, внеплановых госпитализаций, транзиторной ишемической атаки и инсультов, за исключением

плановой операции стентирования левой ОСА в 2013 г., показания к которой имелись с 2004 г.). За весь период наблюдения удалось замедлить прогрессирование атеросклероза в трех сосудистых бассейнах, избежать прогрессирования стенокардии. Значительно улучшилось качество жизни, расширился режим физической активности (скандинавская ходьба и бассейн). Из текущих проблем в 2020 г. предстоит уточнение диагноза, обследование и подбор терапии по поводу частых эпизодов повышения АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной кардиологии и липидологии, расширение диагностических и лечебных возможностей ведения пациентов очень высокого СС-риска во всем мире, и в частности в России, в клинической практике не удается полностью соответствовать рекомендациям международных организаций [3, 4], в т. ч. в части достижения целевого уровня липидов [19, 20, 44–48]. За последнее десятилетие было завершено много клинических исследований комбинированной терапии (статины + эзетимиб, i-PCSK9, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), в которых показана возможность дальнейшего снижения СС-риска при достижении пороговых значений ХС-ЛНП в 0,5–0,7 ммоль/л [12–15].

В рамках представленного клинического наблюдения мы постарались обсудить важные вопросы повседневной рутинной клинической практики, касающиеся диагностики и долговременной интенсивной липидснижающей терапии у пациентов с первичной (наследственной) дислипидемией, роли неинвазивных методов исследования сосудов у таких больных, замедления/регрессии стабильной стенокардии напряжения при терапии статинами, возможных механизмов стабилизации/регрессии атеросклероза, а также использования современных международных рекомендаций при лечении конкретного пациента. Оптимизация терапии статинами в нашей стране — не только насущная необходимость, но и, пожалуй, единственная возможность значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в самое ближайшее время.

Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. I Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;pii: ehz962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey C. et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000698>.
5. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711–1718.
6. Amarencu P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2007;38(12):3198–204. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493106.
7. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>