

Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, А.А. Степура, Д.А. Белый

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Статины снижают уровень холестерина в основном за счет влияния на его синтез в печени. Но на показатели липидного спектра крови также влияет скорость и полнота абсорбции холестерина в тонком кишечнике. Эзетимиб — один из первых препаратов, блокирующих этот процесс. Цель работы — исследовать безопасность и эффективность низкодозовой комбинированной гиполипидемической терапии в сравнении с агрессивной терапией статинами у больных острым инфарктом миокарда. Обследовано 70 пациентов с диагнозом острого инфаркта миокарда, госпитализированных в первые 24 ч (в среднем — $5,2 \pm 1,0$ ч) от развития симптоматики заболевания. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я — 35 больных, получавших низкодозовую комбинацию аторвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки (A10/Э10), 2-я — 35 больных, получавших аторвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (A40) на фоне базисной терапии. Комбинированная терапия с гиполипидемической эффективностью была подобна монотерапии аторвастатином, но оба режима позволяли достичь рекомендуемого снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности $< 2,6$ ммоль/л только примерно у $\frac{2}{3}$, а $< 1,8$ ммоль/л — у $\frac{1}{3}$ пациентов. Отмечено более значительное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови у пациентов, применявших комбинированную терапию (35 и 19,5% в группах A10/Э10 и A40 соответственно; $p < 0,05$). Комбинация A10/Э10 имела сходный с A40 противовоспалительный эффект и преимущества перед монотерапией A40 относительно влияния на функцию эндотелия сосудов. Применение A10/Э10 ассоциировалось с тенденцией к улучшению эндотелиальной функции уже через 7 дней терапии, а на 90-е сутки лечения прирост диаметра плечевой артерии в этой группе больных был достоверно выше, чем при монотерапии аторвастатином ($12,19 \pm 1,09$ и $9,25 \pm 1,16$ — в группах A10/Э10 и A40 соответственно; $p < 0,05$). Группы не отличались по частоте развития основных осложнений госпитального и раннего постгоспитального периодов заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гиполипидемическая терапия, аторвастатин, эзетимиб, эндотелиальная дисфункция.

Введение

В ряде исследований у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) доказано благоприятное влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы (статинов) на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Ridker P.M. et al., 1999; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Sever P.S. et al., 2003). Этот эффект связывают как непосредственно с гиполипидемическими, так и с дополнительными (плейотропными) свойствами статинов, среди которых большое значение уделяется их антитромботическому, противовоспалительному и нормализующему функцию эндотелия действиям (Anderson T.J. et al., 1995; Dupuis J. et al., 1999; Dangas G. et al., 2000; Ridker P.M. et al., 2000). Экспериментальные исследования показали, что статины также существенно уменьшают повреждение миокарда в условиях ишемии-реперфузии и обладают кардиопротекторными свойствами (Lefler A.M. et al., 1999). Особое значение указанные свойства приобретают после острого коронарного синдрома (ОКС), когда сохраняется высокая вероятность повторных ишемических событий.

В настоящее время завершено несколько крупных многоцентровых исследо-

ваний (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA-ACS, PTT, PACT и др.), результаты которых подтвердили эффективность раннего применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных ОКС (Kayikcioglu M. et al., 1999; Schwartz G.G. et al., 2001; Cannon C.P. et al., 2004; Thompson P.L. et al., 2004; Patti G. et al., 2007). На основании данных этих исследований разработаны основные положения по применению гиполипидемической терапии у этой категории пациентов, которые вошли в рекомендации Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины. В настоящее время применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендовано у всех пациентов с ОКС (без противопоказаний) независимо от уровня холестерина (ХС). Начинать терапию следует в течение первых 1–4 дней от развития ОКС, а целью терапии является снижение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $< 2,6$ (предпочтительно $< 1,8$) ммоль/л. Менее интенсивную терапию статинами следует проводить у пациентов с высоким риском побочных явлений (лица пожилого возраста, поражение почек, печени и т.д.) (van de Werf F. et al., 2008; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011; Hamm C.W. et al., 2011).

Внедрение данных рекомендаций позволило существенным образом повысить

частоту раннего назначения статинов у больных ОКС. Так, по данным Европейского регистра Acute Coronary Syndrome (ACS) Snapshot, в университетских клиниках Украины частота назначения статинов в ранние сроки острого инфаркта миокарда составляет 93,1% (госпитальный период) и 92,8% больных прием статинов рекомендуют при выписке (Пархоменко А.Н. и соавт., 2011). В то же время в целом в Украине назначение статинов при ОКС остается низким (достоверные статистические данные отсутствуют), также зачастую приходится сталкиваться с необоснованной отменой или снижением дозировки этих препаратов после выписки пациента из стационара. Недопустимо низким остается достижение целевых уровней ХС ЛПНП у больных острым инфарктом миокарда. В некоторой степени невозможность достижения целевых уровней липидов обусловлена недостаточной эффективностью статинов или невозможностью применения их в высоких дозах в связи с развитием побочных эффектов. В исследовании К.А. Foley и соавторов (2003) применение статинов в начальной дозе позволяло достичь рекомендуемых уровней ХС ЛПНП только у 48% пациентов высокого риска с исходной гиперлипидемией, а повышение дозы статинов — корригировать уровень липидов до рекомен-

двум значенням тільки у 18% із залишених хворих (Dembowski E., Davidson M.H., 2009). В дослідженні ACCESS у пацієнтів з ІБС і вихідної гиперліпидемією застосування аторвастатину в максимально переносимих дозах дозволяло досягти цільових рівнів тільки у 72% учасників (Ballantyne C.M. et al., 2001). Во многом це пов'язано з тим, що найбільш ефективною є початкова доза статинів, а її удвоєння дозволяє досягти додаткового зниження рівня ХС ЛПНП не більше ніж на 6% (так називається «правило шестерки») (Jones P.H. et al., 2003). Статини знижують рівень ХС в основному за рахунок впливу на його синтез в печінці. В той же час незначущим фактором, впливаючим на показники ліпідного спектра крові, є швидкість і повнота всасування екзогенного і виділеного з жовчю ХС в тонкому кишечнику (Dujovne S.A. et al., 2002).

Езетиміб — один із перших препаратів, впливаючих на цей процес. За рахунок селективного блокування ацилкоезим А-холестеролацилтрансферази цей препарат дозволяє заблокувати белок-переносник ХС (белок Ниманна — Пика типу С1) в ворсинках тонкого кишечника. Невисасування ХС зменшує його доставку в печінку, сприяє зменшенню депо ХС в гепатоцитах, підвищує експресію рецепторів до ЛПНП на клітках печінки, що призводить до зниження рівня ХС ЛПНП (Knorr R.H. et al., 2003; Altman S.W. et al., 2004). Езетиміб здатний знизити всасування ХС на 40–50% (Sudhor T. et al., 2002), що супроводжується зниженням рівня ХС ЛПНП приблизно на 15–18% (Ballantyne C.M. et al., 2003). Терапія статинами призводить до вторинного підвищення всасування ХС (по механізми зворотного зв'язку), тому ефективність езетимиба на фоні лікування статинами супроводжується більш вираженим ефектом і сприяє зниженню ХС ЛПНП на 18–25% (Genest J., 2006).

В той же час дані про клінічну ефективність комбінованої гіполіпідемічної терапії досить суперечливі, також залишається відкритим питання про наявність додаткових (плеотропних) ефектів у езетимиба, що особливо важливо при лікуванні пацієнтів з ОКС.

Мета нашої роботи — дослідження безпеки і ефективності (вираженості гіполіпідемічного, протизапального ефекту, впливу на функцію ендотелію) низькодозової комбінованої гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 10 мг/езетиміб 10 мг 1 раз в день — А10/Е10) порівняно з агресивною терапією статинами (аторвастатин в дозі 40 мг 1 раз в день — А40) у хворих з острым інфарктом міокарда.

Объект и методы исследования

Обследованы 70 больных (57 мужчин и 13 женщин) в возрасте 35–80 лет (в среднем — 57,4±0,9 года), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии ДУ ННЦ «Институт кардиоло-

гии имени академика Н.Д. Стражеско» с диагнозом острого инфаркта 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 и Ассоциации кардиологов Украины. При поступлении на электрокардиограмме у 46 (65,7%) пациентов отмечена элевация сегмента ST, у 32 (45,7%) — передняя локализация инфаркта миокарда. В исследование не включали пациентов с острыми интеркуррентными воспалительными заболеваниями, сердечной недостаточностью II–III стадии, инсультом, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями (онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность). Тромболитическая терапия проведена у 8 (11,4%) больных, первичная ангиопластика (больные с элевацией сегмента ST) со стентированием инфарктзависимой коронарной артерии — у 35 (50,0%) 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.

Случайным методом (метод конвертов) пациентов распределили на две группы. В 1-ю группу вошли 35 больных, которые в качестве гиполіпідемічної терапії отримували низькодозову комбінацію А10/Е10, во 2-ю групу — 35 больных, які отримували А40. Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

До поступления в стационар статины получали 9 (12,9%) пациентов.

Обследование пациентов проводили на 1; 7; 30 и 90-е сутки. Определяли уровень общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)

с последующим расчетом уровня ХС ЛПНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Противовоспалительный эффект оценивали на основании динамики маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Проба с реактивной гиперемией использовалась для оценки функции эндотелия.

Уровень общего ХС, ХС ЛПВП и ТГ определяли ферментативным методом (Allain C.C. et al., 1974; Fossati P., Prencipe L., 1982). Концентрацию СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического набора фирмы «BioSystems» на многофункциональном биохимическом анализаторе «Cobas Fara» (Otsuji S. et al., 1982; Price C.P. et al., 1987).

Тест с реактивной гиперемией проводился системой для ультразвуковой диагностики Imagic Agile (компания KONTRON Medical) при помощи линейного сосудистого датчика LA523K (4–13 MHz). На 1-е сутки после острого инфаркта миокарда минимум за 60 мин перед проведением пробы с реактивной гиперемией пациенту отменяли внутривенное введение нитропрепаратов, пролонгированные нитраты не применяли. При проведении пробы на 7-е и 90-е сутки пациенту за 1 сут отменяли нитропрепараты (исключая короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии). Пробу проводили утром, натощак, после 10-минутного отдыха в положении лежа. После измерения исходного диаметра плечевой артерии (среднее значение 4 измерений с расстоянием 1 см между точками), пациенту на плечо выше участка измерения накладывали манжету от манометра и создавали давление 200 мм рт. ст., которое удерживали в течение 5 мин. Через 80 с после декомпрессии проводили повторное измерение диаметра плечевой артерии и рассчитывали показатель эндотелийзависимой вазодилатации как процент прироста диаметра артерии от исходного размера (Corretti M.C. et al., 2002).

Контроль безопасности терапии проводили путем определения уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Критерием снижения дозы/отмены гиполіпідемічних препаратів являлось підвищення

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

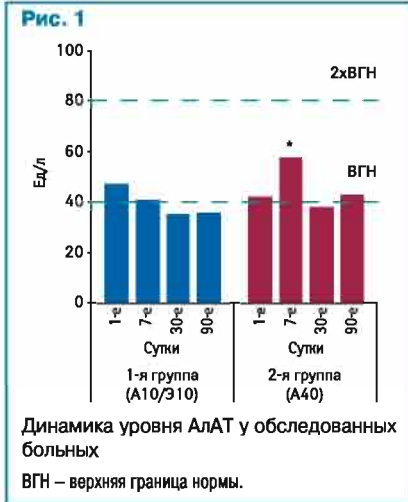
Показатель	1-я группа (А10/Е10)	2-я группа (А40)
Возраст, лет	56,3±1,4	58,5±1,6
Мужской пол	28 (80,0)	29 (82,9)
Артериальная гипертензия	27 (77,1)	26 (74,3)
Сахарный диабет	4 (11,4)	5 (14,3)
Курение	14 (40,0)	14 (40,0)
Стенокардия	16 (45,7)	11 (31,4)
Инфаркт миокарда	7 (20,0)	4 (11,4)
Реваскуляризация (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика + аортокоронарное шунтирование)	5 (14,3)	3 (8,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (8,6)	1 (2,9)
Характеристики инфаркта миокарда:		
- элевация сегмента ST	25 (71,4)	21 (60,0)
- передняя локализация	14 (40,0)	18 (51,4)
- время от начала симптоматики до госпитализации, ч	5,0±1,0	5,4±1,1
- тромболитическая терапия	4 (11,4)	4 (11,4)
- первичная ангиопластика	18 (51,4)	17 (48,6)

уровня указанных ферментов в ≥ 3 раза верхней границы нормы.

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц «Microsoft® Excel 2010» и статистических программ SPSS (версия 12, США). Достоверность отличий определяли на основе t-критерия Стьюдента. Для сравнения показателей относительных долей в группах использовали парный критерий Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ считали достоверным. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

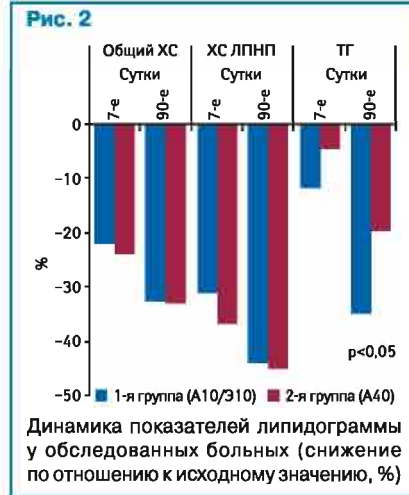
Оба режима гиполипидемической терапии хорошо переносились. Однако уровень АлАТ на 7-е сутки во 2-й группе (А40) был достоверно выше, чем в 1-й (А10/Э10) (рис. 1).



У 2 пациентов 2-й группы на протяжении исследования доза аторвастатина была снижена до 20 мг 1 раз в сутки в связи с повышением АлАТ и/или АСАТ в > 3 раза от верхней границы нормы. У 1 из этих пациентов возникла необходимость последующего снижения дозы аторвастатина до 10 мг 1 раз в сутки для стабилизации уровня печеночных ферментов. В группе комбинированной терапии повышение уровня печеночных ферментов выше допустимых значений не наблюдали. Повышение уровня КФК или АлАТ выше чем в 5 раз от верхней границы нормы не отмечалось, миалгия не зарегистрирована ни в одной из групп.

Динамика уровня липидов крови представлена в табл. 2.

По влиянию на уровень общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП на 7; 30 и 90-е сутки отличий между группами не выявлено. Отмечено более существенное снижение содержания ТГ в сыворотке крови пациентов, принимавших комбинированную гиполипидемическую терапию к 90-м суткам лечения. Динамика показателей липидного спектра крови по отношению к исходным значениям изображена на рис. 2. Несколько неожиданно в обеих группах зарегистрировано снижение уровня ХС ЛПВП в пределах 9–10%.

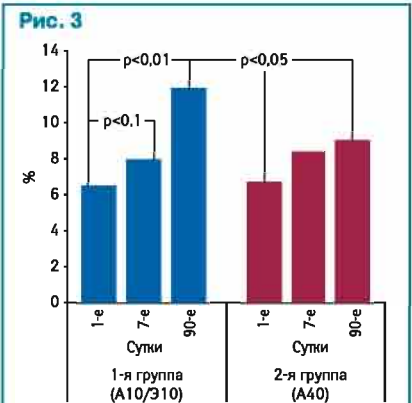


Тестируемые режимы гиполипидемической терапии позволили через 90 дней лечения достичь рекомендуемого уровня ХС ЛПНП ($< 2,6$ ммоль/л) у 26 (74,3%) и 27 (77,1%) больных 1-й и 2-й групп соответственно. В то же время более жесткие критерии снижения ХС ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) выполнены лишь у 1/3 больных (12 (34,3%) пациентов 1-й и 10 (28,6%) — 2-й групп).

Уровень СРБ достоверно снижался в динамике наблюдения в обеих группах. Отличий между группами по уровням СРБ и фибриногена при поступлении, на 7; 30 и 90-е сутки терапии не отмечено (табл. 3). Первоначальное повышение уровня СРБ на 5–7-е сутки, вероятно, связано с системным ответом на резорбционно-некротический процесс после перенесенного инфаркта миокарда (% больных с Q-инфарктом миокарда). Уровень фибриногена в динамике наблюдения достоверно не менялся.

Большое значение в развитии и прогрессировании атеротромботических осложнений после ОКС имеет нарушение

функции сосудистой стенки и, в первую очередь, сосудистого эндотелия. Увеличение прироста диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией в динамике наблюдения отмечено в обеих исследуемых группах (рис. 3). Прием комбинированной терапии ассоциировался с тенденцией к улучшению функции эндотелия уже к 7-м суткам терапии. На 90-е сутки лечения прирост диаметра плечевой артерии был также достоверно выше при комбинированной терапии, чем при монотерапии аторвастатином.



Δ диаметра плечевой артерии, %	1-я группа (А10/Э10)	2-я группа (А40)
1-е сутки	6,58±0,75	6,81±0,91
7-е сутки	8,19±0,71	8,59±0,90
90-е сутки	12,19±1,09**	9,25±1,160*/#

Результаты пробы с реактивной гиперемией (прирост диаметра плечевой артерии в ответ на компрессию, %)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с 1-ми сутками; # $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Обе группы были сравнимы по частоте развития основных осложнений внутригоспитального и раннего постгоспитального периодов заболевания (табл. 4).

Основной проблемой при назначении статинов у больных ОКС является опасение врачей относительно безопасности их применения, в частности, возможное влияние на функцию печени. Показано, что повышение уровня АлАТ и АСАТ наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов и является дозозависимым классовым эффектом этой группы препаратов (Амосова Е.Н., 2008). У большинства больных в ранние сроки острого инфаркта миокарда отмечается преходящее повышение уровня печеночных ферментов крови, что, вероятно, связано с транзиторными нарушениями микроциркуляции в печени в условиях обширного повреждения миокарда, а также проведением агрессивной антитромботической, антиишемической, сопутствующей терапии (Пархоменко А.Н. и соавт., 2006). В проведенном нами исследовании низкодозовая комбинированная гиполипидемическая терапия характеризовалась более благоприятным профилем безопасности и переносимостью по сравнению с агрессивной монотерапией аторвастатином, в том числе при оценке уровня печеночных ферментов крови.

Выявленная нами гиполипидемическая эффективность низкодозовой комбинации

Таблица 2 Динамика показателей липидограммы у обследованных больных

Показатель, ммоль/л	1-я группа (А10/Э10)			2-я группа (А40)		
	исход	7 сут	90 сут	исход	7 сут	90 сут
Общий ХС	6,19±0,26	4,81±0,25**	4,17±0,19**	6,05±0,23	4,60±0,21	4,06±0,36**
ХС ЛПНП	4,08±0,23	2,82±0,22**	2,35±0,17**	4,21±0,26	2,66±0,20	2,38±0,32**
ХС ЛПВП	1,43±0,03	1,28±0,05*	1,28±0,04*	1,42±0,03	1,33±0,04*	1,23±0,05*
ХС ЛПОНП	0,88±0,14	0,62±0,07	0,65±0,11	0,65±0,13	0,57±0,05	0,55±0,09
ТГ	1,63±0,17	1,44±0,13	1,06±0,07**	1,31±0,15	1,25±0,10	1,05±0,11

В табл. 2 и 3: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 3 Динамика маркеров системного воспаления

Показатель	1-е сутки				7-е сутки				30-е сутки				90-е сутки			
	1-я группа (А10/Э10)		2-я группа (А40)		1-я группа (А10/Э10)		2-я группа (А40)		1-я группа (А10/Э10)		2-я группа (А40)		1-я группа (А10/Э10)		2-я группа (А40)	
СРБ, мг/л	5,58±0,54		5,49±0,39		7,27±1,52		6,86±1,04		3,80±0,27**		3,73±0,25**		4,13±0,25*		3,73±0,27**	
	3,11±0,19		3,36±0,16		3,19±0,18		3,54±0,39		-		-		2,96±0,08		3,09±0,09	

Таблица 4 Частота клинических осложнений внутриспитального и раннего постгоспитального периода, n (%)

Показатель	1-я группа (A10/Э10)	2-я группа (A40)
Внутриспитальный период		
Постинфарктная стенокардия	5 (14,3)	5 (14,3)
Рецидив инфаркта миокарда	—	1 (2,9)
Острая левожелудочковая недостаточность (Killip II–III)	Исход 4 (11,4) 2–7 сут 3 (8,6)	3 (8,6) 6 (17,1)
Фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия	—	3 (8,6)
Смерть	—	—
Ранний постгоспитальный период (выписка через 90 дней)		
Инфаркт миокарда	1(2,9%)	1(2,9%)
Смерть	—	1(2,9%)

A10/Э10 сравнима с таковой A40, а также соотносится с результатами ранее проведенных исследований, в которых применение A10/Э10 сопровождалось снижением уровня ХС ЛПНП на 45–55% (Ballantyne С.М. et al., 2003; Ostad M.A. et al., 2009; Лутай М.И., Голикова И.П., 2012). Снижение ХС ЛПНП в проведенном нами исследовании было несколько ниже (43% — A10/Э10 и 44% — A40), что, вероятно, обусловлено приемом частью (9 (12,6%)) пациентов статинов на догоспитальном этапе. Комбинированная терапия более существенно, чем A40, снижает содержание ТГ в сыворотке крови. Несколько неожиданно в обеих группах зарегистрировано снижение уровня ХС ЛПВП в пределах 9–10%, что требует дальнейшего изучения.

Большое значение в развитии и прогрессировании атеросклероза и атеротромбоза играет системное воспаление. Ранее показано, что монотерапия эзетимибом не приводила к существенному снижению уровня СРБ, а его добавление к терапии статинами сопровождалось дополнительным достоверным снижением данного маркера воспаления на 10%. В проведенном нами исследовании в группе комбинированной терапии снижение уровня СРБ составило 26%, что соответствует данным литературы (Ballantyne С.М. et al., 2003). Противовоспалительный эффект комбинированной терапии достоверно не отличался от эффекта A40.

Одним из наиболее используемых в настоящее время методов неинвазивной оценки функции эндотелия является проба с эндотелийзависимой вазодилатацией в ответ на пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Считается, что эндотелийзависимая вазодилатация, измеренная этим методом, отражает функцию эндотелия в коронарных артериях (Legman A., Zeiher A.M., 2005; Lind L. et al., 2005). В настоящее время имеются результаты нескольких небольших исследований, в которых изучалось влияние комбинированной гиполипидемической терапии, включавшей статины и эзетимиб, на функцию эндотелия. В исследовании D. Bulut и соавторов (2002) у больных с метаболическим синдромом переход с терапии A40 на комбинацию A10/Э10 приводил к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП и улучшению эндотелиальной функции. J.K. Olijhoek и соавторы (2008) выявили, что у этой же категории пациентов комбинация Э10 и симвастатина в дозе 10 мг лучше, чем симвастатин в дозе 80 мг, предотвращает развитие дисфункции эндоте-

лия в ответ на жировую нагрузку. В то же время в двух исследованиях у больных с сердечной недостаточностью только монотерапия статинами (в отличие от монотерапии эзетимибом) сопровождалась дополнительным улучшением функции эндотелия, а комбинированная терапия не изучалась (Landmesser U. et al., 2005; Gounari P. et al., 2010). При стабильной ИБС по влиянию на функцию эндотелия комбинированная гиполипидемическая терапия была сравнима с монотерапией статинами в высоких дозах, хотя результаты разных исследований отличаются (Fichtlscherer S. et al., 2006; Ostad M.A. et al., 2009; Курята А.В., Фролова Е.А., 2011). Эти отличия могут быть обусловлены как методологией проведения исследований, так и применением различных статинов в комбинации с эзетимибом. В июне 2012 г. опубликованы результаты метаанализа всех рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния низкодозовой комбинации статина и эзетимиба по сравнению с монотерапией статинами на функцию эндотелия (проба с реактивной гиперемией) (Ye Y. et al., 2012). В базах данных MEDLINE и EMBASE выбранным критериям соответствовали 6 исследований, в которые включено 213 пациентов. Каких-либо существенных отличий между двумя режимами гиполипидемической терапии по степени улучшения эндотелиальной функции не выявлено (средневзвешенная разность 0,22%; 95% доверительный интервал 0,85–1,29%; p=0,68).

Таким образом, монотерапия эзетимибом менее эффективна, а низкодозовая комбинация эзетимиба и статина как минимум столь же эффективна, а у некоторых категорий пациентов даже превосходит монотерапию статинами по влиянию на функцию эндотелия. В проведенном нами исследовании комбинация A10/Э10 приводила к более значимому улучшению функции эндотелия через 90 дней лечения по сравнению с терапией A40.

До сих пор неизвестно, связано ли влияние эзетимиба на эндотелий только с его гиполипидемическим действием или нет. Трудно предположить прямое действие препарата на эндотелий, поскольку только очень незначительная его часть всасывается и попадает в системный кровоток. В то же время механизмы, лежащие в основе реализации этого эффекта, могут быть связаны с влиянием комбинации эзетимиба и статина на метаболизм оксида азота (NO) (ключевого фактора в реализации функции эндотелия), функцию эндотелиальной NO-синтета-

зы (eNOS), количество и активность эндотелиальных клеток-предшественниц, выраженность системного воспаления и/или оксидативного стресса. В исследованиях у больных с почечной дисфункцией и дислипидемией эзетимиб значительно снижал уровень асимметричного диметиларгинина (эндогенный ингибитор NO-синтетазы), причем этот эффект напрямую не зависел от снижения ХС (Nakamura T. et al., 2009). В то же время большинство исследователей сходятся во мнении, что влияние эзетимиба на активность eNOS незначительно и опосредуется его гиполипидемическими свойствами (Kuhlencordt P.J. et al., 2009; Nakagami H. et al., 2009). В отличие от статинов, монотерапия эзетимибом не увеличивает количества эндотелиальных клеток-предшественников (Landmesser U. et al., 2005). В то же время низкодозовая комбинация статина и эзетимиба приводит к увеличению их количества в периферическом кровотоке в той же степени, что и высокие дозы статинов (Westerweel P.E. et al., 2008). Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о дополнительных антиоксидантных свойствах эзетимиба и его комбинации со статинами, что может объяснить его влияние на функцию эндотелия (Mäki-Petäjä K.M. et al., 2007; Hussein O. et al., 2008; Nakamura T. et al., 2009; Undas A. et al., 2011). Безусловную роль в уменьшении эндотелиальной дисфункции играет и найденный у комбинации статина и эзетимиба противовоспалительный эффект.

Накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой гиполипидемической эффективности комбинированной терапии, а также о наличии у комбинации эзетимиба и статина дополнительных противовоспалительных, антиоксидантных и нормализующих функцию эндотелия свойств. Однако, будет ли такая комбинация эффективна для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС — неизвестно. В 2011 г. проведен ретроспективный анализ Национальной страховой базы данных Тайваня за 2 года (2006–2007). Выявлен 1001 пациент, который в течение минимум 1 года после выписки по поводу ОКС принимал комбинацию статина и эзетимиба. Для сравнения на основании анализа той же базы создана группа контроля — 1001 пациент, идентичный по основным клинико-анамнестическим характеристикам и исходному уровню липидов исследуемой группе, однако получавший в течение 1 года монотерапию статинами. Комбинированная терапия ассоциировалась со значительно меньшей вероятностью повторных госпитализаций по поводу ОКС (отношение рисков 0,62, 95% доверительный интервал 0,53–0,73), а также необходимости в проведении реваскуляризирующих процедур (Lin C.F. et al., 2011).

К настоящему времени закончено несколько многоцентровых исследований, в которых изучали влияние комбинированной терапии на клинические конечные точки. В исследовании SEAS у 1873 пациентов с бессимптомным аортальным стенозом применение симвастатина и эзетимиба в течение 52,2 мес не предотвращало про-

грессирования клапанного порока и не предупреждало развития сердечно-сосудистых осложнений (Rossebø A.B. et al., 2008). В то же время у пациентов с хронической болезнью почек (9270 лиц) без предшествующего инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации в исследовании SHARP комбинированная гиполипидемическая терапия (симвастатин в дозе 20 мг/ezetимиб в дозе 10 мг) приводила к снижению основных атеросклеротических событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, негеморрагический инсульт, артериальная реваскуляризация) на 17% по сравнению с плацебо. Эффект терапии в основном был обусловлен предупреждением развития инсульта и проведения реваскуляризации без существенного влияния на уровень сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда (Sharp Collaborative Group, 2010). В 2013 г. ожидаются результаты исследования IMPROVE-IT, в котором было включено более 18 тыс. больных ОКС. Это исследование позволит определить место комбинированной терапии (ezetимиб и статины) у данной категории больных (Califf R.M. et al., 2010).

Выводы

1. Низкодозовая комбинированная гиполипидемическая терапия А10/Э10 по гиполипидемической эффективности сравнима с агрессивной монотерапией А40. В то же время оба тестируемых режима позволили достичь рекомендуемого снижения уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л только примерно у 1/3, а <1,8 ммоль/л — у 1/5 пациентов.
2. Комбинация А10/Э10 обладала сравнимым с А40 противовоспалительным эффектом и имела преимущества перед монотерапией аторвастатином по влиянию на функцию эндотелия.
3. Учитывая более благоприятный профиль безопасности и переносимости низкодозовая гиполипидемическая терапия может быть использована в качестве альтернативы монотерапии статинами у пациентов с развитием и/или высоким риском развития побочных явлений.
4. Клиническая эффективность комбинированной гиполипидемической терапии требует дальнейшего изучения во многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

Список использованной литературы

Амосова Е.Н. (2008) Статины — от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин. Серце і судини, 1: 94–97.

Курята А.В., Фролова Е.А. (2011) Липидный спектр и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек III стадии. Эффективность применения комбинированной терапии ezetimib/аторвастатин. Укр. мед. часопис, 6(86): 71–73 (<http://www.umj.com.ua/article/21576>).

Лукай М.И., Голикова И.П. (2012) Возможности комбинированной гиполипидемической терапии. Здоровье Украины (<http://www.azi-ator.com/files/file/aziator.pdf>).

Пархоменко А.Н., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. (2006) Раннее назначение симвастатина у больных с острым инфарктом миокарда: влияние

на клиническое течение и размер поражения. Часть 1. Укр. кардиол. журн., 4: 7–13.

Пархоменко А.Н., Лукай Я.М., Даншан Н. (2011) Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная. Укр. мед. часопис, 1(81): 20–24 (<http://www.umj.com.ua/article/9895>).

Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S. et al. (1974) Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem., 20(4): 470–475.

Altmann S.W., Davis H.R. Jr., Zhu L.J. et al. (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science, 303(5661): 1201–1204.

Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. (1995) The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N. Engl. J. Med., 332(8): 488–493.

Ballantyne C.M., Andrews T.C., Hsia J.A. et al.; ACCESS Study Group. Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (2001) Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. Am. J. Cardiol., 88(3): 265–269.

Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al.; Ezetimibe Study Group (2003) Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation, 107(19): 2409–2415.

Bulut D., Hanefeld C., Bulut-Streich N. et al. (2005) Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome — effect of different lipid-lowering regimens. Cardiology, 104(4): 176–180.

Califf R.M., Lokhnygina Y., Cannon C.P. et al. (2010) An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am. Heart J., 159(5): 705–709.

Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 350(15): 1495–1504.

Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.; International Brachial Artery Reactivity Task Force (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J. Am. Coll. Cardiol., 39(2): 257–265.

Dangas G., Smith D.A., Unger A.H. et al. (2000) Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. Thromb. Haemost., 83(5): 688–692.

Dembowski E., Davidson M.H. (2009) Statin and ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., 16(2): 183–188.

Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNear J.F. et al.; Ezetimibe Study Group (2002) Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol., 90(10): 1092–1097.

Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Thérault P. (1999) Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation, 99(25): 3227–3233.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

Fichtlscherer S., Schmidt-Lucke C., Bojunga S. et al. (2006) Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. Eur. Heart J., 27(10): 1182–1190.

Foley K.A., Simpson R.J. Jr., Crouse J.R. 3rd et al. (2003) Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. Am. J. Cardiol., 92(1): 79–81.

Fossati P., Prencipe L. (1982) Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clin. Chem., 28(10): 2077–2080.

Genest J. (2006) Combination of statin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemias and the prevention of coronary artery disease. Can. J. Cardiol., 22(10): 863–868.

Gounari P., Tousoulis D., Antoniadis C. et al. (2010) Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. Int. J. Cardiol., 142(1): 87–91.

Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 32(23): 2999–3054.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 360(9326): 7–22.

Hussein O., Minasian L., Itzkovich Y. et al. (2008) Ezetimibe's effect on platelet aggregation and LDL tendency to peroxidation in hypercholesterolemia as monotherapy or in addition to simvastatin. Br. J. Clin. Pharmacol., 65(5): 637–645.

Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am. J. Cardiol., 92(2): 152–160.

Kayikcioglu M., Turkoglu K., Kultursay H. et al. (1999) The short-term results of combined use of pravastatin with thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Circulation, 18(suppl 2): 303.

Knopp R.H., Gitter H., Truitt T. et al.; Ezetimibe Study Group (2003) Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur. Heart J., 24(8): 729–741.

Kuhlencordt P.J., Padmapriya P., Rützel S. et al. (2009) Ezetimibe potentially reduces vascular inflammation and arteriosclerosis in eNOS-deficient ApoE ko mice. Atherosclerosis, 202(1): 48–57.

Landmesser U., Bahlmann F., Mueller M. et al. (2005) Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. Circulation, 111(18): 2356–2363.

Lefer A.M., Campbell B., Shin Y.K. et al. (1999) Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. Circulation, 100(2): 178–184.

Lerman A., Zeiher A.M. (2005) Endothelial function: cardiac events. Circulation, 111(3): 363–368.

Lin C.F., Gau C.S., Wu F.L. et al. (2011) Impact of ezetimibe coadministered with statins on cardiovascular events following acute coronary syndrome: a 3-year population-based retrospective cohort study in Taiwan. Clin. Ther., 33(9): 1120–1131.

Lind L., Fors N., Hall J. et al. (2005) A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25(11): 2368–2375.

Mäki-Petäjä K.M., Booth A.D., Hall F.C. et al. (2007) Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve

endothelial function in rheumatoid arthritis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50(9): 852–858.

Nakagami H., Osako M.K., Takami Y. et al. (2009) Vascular protective effects of ezetimibe in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 203(1): 51–58.

Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. (2009) Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol. Res.*, 60(6): 525–528.

Olijhoek J.K., Hajer G.R., van der Graaf Y. et al. (2008) The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin alone on post-fat load endothelial function in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind crossover trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 52(2): 145–150.

Ostad M.A., Eggeling S., Tschentscher P. et al. (2009) Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis*, 205(1): 227–232.

Otsuji S., Shibata H., Umeda M. (1982) Turbidimetric immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin. Chem.*, 28(10): 2121–2124.

Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. (2007) Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49(12): 1272–1278.

Price C.P., Trull A.K., Berry D., Gorman E.G. (1987) Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J. Immunol. Methods*, 99(2): 205–211.

Ridker P.M., Rifai N., Miles J.S. et al. (2000) Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TextCAPS. *Circulation*, 102: 11833.

Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. (1999) Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. *Circulation*, 100(3): 230–235.

Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al.; **SEAS Investigators** (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 359(13): 1343–1356.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344(8934): 1383–1389.

Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al.; **Mycardial 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*, 285(13): 1711–1718.

Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al.; **ASCOT investigators** (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364): 1149–1158.

Sharp Collaborative Group (2010) Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.*, 160(5): 785–794.

Sudhop T., Lütjohann D., Kodal A. et al. (2002) Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 106(15): 1943–1948.

Thompson P.L., Meredith I., Amerena J. et al.; **Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Investigators** (2004) Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable

angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am. Heart J.*, 148(1): e2.

Undas A., Machnik A., Potaczek D.P. et al. (2011) Ezetimibe combined with simvastatin compared with simvastatin alone results in a greater suppression of oxidative stress and enhanced fibrinolysis in patients after acute coronary events. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 58(2): 167–172.

van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.; **ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)** (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 29(23): 2909–2945.

Westerweel P.E., Visseren F.L., Hajer G.R. et al. (2008) Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ezetimibe combination therapy. *Eur. Heart J.*, 29(22): 2808–2817.

Ye Y., Zhao X., Zhai G. et al. (2012) Effect of High-Dose Statin Versus Low-Dose Statin Plus Ezetimibe on Endothelial Function: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, Jun. 18 [Epub ahead of print].

Нові підходи до гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, А.О. Степура, Д.О. Білий

Резюме. Статини знижують рівень холестерину в основному за рахунок впливу на його синтез у печінці. Але на показники ліпідного спектру крові також впливає швидкість і повнота абсорбції холестерину в тонкому кишечнику. Езетиміб — один із перших препаратів, які блокують цей процес. Мета роботи — дослідити безпеку та ефективність низькодозової комбінованої гіполіпідемічної терапії порівняно з агресивною терапією статинами у хворих на гострий інфаркт міокарда. Обстежено 70 пацієнтів із діагнозом гострого інфаркту міокарда, госпіталізованих у перші 24 год (в середньому — 5,2±1,0 год) від розвитку симптоматики захворювання. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: 1-ша — 35 хворих, які отримували низькодозову комбінацію аторвастатин 10 мг/езетиміб 10 мг 1 раз на добу (A10/E10), 2-га — 35 хворих, які отримували аторвастатин в дозі 40 мг 1 раз на добу (A40) на фоні базисної терапії. Комбінована терапія за гіполіпідемічною ефективністю була подібна до монотерапії аторвастатином, але обидва режими дозволяли досягти рекомендованого зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності <2,6 ммоль/л лише приблизно у 2/3, а <1,8 ммоль/л — лише у 1/3 пацієнтів. Відмічено більш суттєве зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові у пацієнтів, які приймали комбіновану терапію (35 та 19,5% у групах A10/E10 та A40 відповідно; $p < 0,05$). Комбінація A10/E10 мала подібний до A40 протизапальний ефект та переваги перед монотерапією A40 щодо впливу на функцію ендотелію судин. Застосування A10/E10 асоціювалося з тенденцією до покращення ендотеліальної функції вже через 7 днів терапії, а на 90-ту добу лікування приріст діаметра плечової артерії у цій групі хворих був достовірною

вищим, ніж при монотерапії аторвастатином (12,19±1,09 та 9,25±1,16 — у групах A10/E10 та A40 відповідно; $p < 0,05$). Групи не відрізнялися за частотою розвитку основних ускладнень госпітального та раннього постгоспітального періодів захворювання.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, гіполіпідемічна терапія, аторвастатин, есетиміб, ендотеліальна дисфункція.

New approaches to lipid-lowering therapy in patients with acute myocardial infarction

A.N. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, A.A. Stepura, D.A. Belyi

Summary. Statins reduce cholesterol levels, mainly due to the impact on its synthesis in the liver. But the rate and completeness of absorption of cholesterol in the intestine are also affected on the lipid spectrum of blood. Ezetimibe is one of the first drugs that block this process. The objective was to examine the safety and efficacy of low-dose combined lipid-lowering therapy compared with aggressive statin therapy in patients with acute myocardial infarction. A total of 70 patients with acute myocardial infarction admitted within the first 24 hours (mean 5.2±1.0 hours) of the development of symptoms of the disease. Patients were randomized into two groups: 1-st — 35 patients receiving low-dose combination of atorvastatin 10 mg/ezetimibe 10 mg 1 p/day (A10/E10), 2-nd — 35 patients treated with atorvastatin 40 mg 1 p/day (A40) on the background of basic therapy. Combined therapy was similar with lipid-lowering efficacy to atorvastatin monotherapy, but both modes allow to achieve the recommended reduction in low-density lipoprotein cholesterol level <2,6 mmol/l only approximately in 2/3 and <1,8 mmol/l — in 1/3 patients. A significant decrease in serum triglyceride level in patients treated with combined therapy (35 and 19.5% in the A10/E10 and A40, respectively; $p < 0.05$) was noted. Anti-inflammatory effect of the A10/E10 combination was similar to the A40 and advantaged monotherapy A40 in the effect on the vascular endothelium function. A10/E10 application associated with a tendency to the endothelial function improvement after 7 days of treatment and the increase in brachial artery diameter in this group after 90 days of treatment was significantly higher than with atorvastatin monotherapy (12.19±1.09 and 9.25±1.16 in groups A10/E10 and A40, respectively; $p < 0.05$). The incidence between groups of major complications in hospital and early post-hospital periods of the disease did not differ.

Key words: acute myocardial infarction, lipid-lowering therapy, atorvastatin, ezetimibe, endothelial dysfunction.

Адрес для переписки:

Пархоменко Александр Николаевич
03151, Киев, ул. Народного ополчення, 5
ГУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка Н.Д. Стражеско»
НАМН України», відділ реанімації
і інтенсивної терапії