

Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007

© М.В. Ежов, О.А. Погорелова, Б.М. Тамаева, А.Р. Заирова, М.И. Трипотень, И.А. Алексеева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552, Погорелова Ольга Александровна – ORCID 0000-0001-7897-4727, Тамаева Барият Мурадовна – ORCID 0000-0002-3266-881X, Заирова Алсу Рафхатовна – ORCID 0000-0001-8800-1160, Трипотень Мария Ильинична – ORCID 0000-0003-4462-3894, Алексеева Ирина Александровна – ORCID 0000-0001-9685-4569, Рогоза Анатолий Николаевич – ORCID 0000-0002-0543-3089, Балахонова Татьяна Валентиновна – ORCID 0000-0002-7273-6979. Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА). Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):73–83. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.

Абстракт

Целью данного исследования была оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на уровни липидов, С-реактивного белка крови и показатели артериальной жесткости у лиц с гиперлипидемией 2а типа.

Материалы и методы. В исследование включили 40 человек, завершили курс лечения 37 человек (59% женщин, средний возраст 57 ± 8 лет). Перед началом исследования и через 12 недель приема фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛВП, глюкозы, ферментов крови, С-реактивного белка. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) вычисляли по формуле Фридвальда. Для оценки артериальной жесткости применяли три метода: ультразвуковое исследование сонных артерий, аппланационная тонометрия, объемная сфигмография.

Результаты. На фоне терапии продемонстрировано значимое снижение общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Не отмечено изменения параметров артериальной жесткости при УЗИ: индекса жесткости β , коэффициентов растяжимости и податливости. В то же время выявлено снижение показателя артериальной жесткости по данным аппланационной тонометрии – каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны с $9,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,01$) на фоне значимого снижения уровня артериального давления, при этом антигипертензивная терапия не изменялась.

Заключение. В результате терапии комбинированным препаратом розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в течение 3 месяцев показано значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и улучшение показателя артериальной жесткости каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, фиксированная комбинация, артериальная жесткость.

The effect of fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe on the arterial stiffness

© M.V. Ezhov, O.A. Pogorelova, B.M. Tamaeva, A.R. Zakirova, M.I. Tripoten, I.A. Alekseeva, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova

FSBI "National Medical Research Center of Cardiology named after ac. E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*For citation: Ezhov Marat Vladislavovich – ORCID 0000-0002-1518-6552, Pogorelova Olga Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-7897-4727, Tamaeva Bariyat Muradovna – ORCID 0000-0002-3266-881X, Zairova Alsu Rafkhatovna – ORCID 0000-0001-8800-1160, Tripoten Maria Ilyinichna – ORCID 0000-0003-4462-3894, Alekseeva Irina Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-9685-4569, Rogoza Anatoly Nikolaevich – ORCID 0000-0002-0543-3089, Balakhonova Tatyana Valentinovna – ORCID 0000-0002-7273-6979. The effect of fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe on the arterial stiffness. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;3(56):73–83. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.*

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effect of fixed dose combination of rosuvastatin with ezetimibe on lipid levels, C-reactive blood protein and arterial stiffness in individuals with type 2a hyperlipidemia.

Materials and methods. *The study included 40 subjects, 37 of them completed the course of treatment (59% of women, mean age 57±8 years). Before the study and after 12 weeks of taking a fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe 20+10 mg, serum levels of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, glucose, blood enzymes, C-reactive protein were determined. The content of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) was calculated using the Friedewald formula. Three methods were used to assess arterial stiffness: ultrasound examination of the carotid arteries, applanation tonometry, and volumetric sphygmography.*

Results. *Against the background of therapy, a significant decrease in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, C-reactive protein, glucose was demonstrated by 41, 25, 56, 38 and 6%, respectively. There were no changes in the parameters of arterial stiffness during ultrasound: the stiffness index β , the coefficients of extensibility and compliance. At the same time, a decrease in arterial stiffness was revealed according to applanation tonometry - carotid-femoral pulse wave velocity decreased from 9.4±1.5 to 9.0±1.1 m/s ($p < 0.01$) against the background of a significant decrease in blood pressure, while antihypertensive therapy did not change.*

Conclusion. *As a result of therapy with the fixed dose combination of rosuvastatin with ezetimibe 20+10 mg for 3 months, a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and an improvement in arterial stiffness of the carotid-femoral pulse wave velocity was shown.*

Keywords: *hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, fixed dose combination, arterial stiffness.*

Received/Поступила: 26.06.2024

Review received/Рецензия получена: 30.06.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире [1]. Согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации в 2022 г. составила 566,8 случая на 100 тыс. населения [2]. Гиперхолестеринемия (ГХС) является основным фактором риска развития атеросклеротических заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений. Современные клинические рекомендации говорят о необходимости применения комбинированной гиполипидемической терапии для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с его исходно высокими значениями [3]. Нарушение эндотелиальной функции является признаком инициации процесса атеросклероза, а увеличение сосудистой жесткости может служить важным биологическим маркером, отражающим состояние артериального русла человека. Благоприятное влияние терапии статинами на прогрессирование атеросклеротического процесса и улучшение артериальной жесткости было продемонстрировано многочисленными исследованиями [4], но влияние фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом на артериальную жесткость ранее не изучалось. В задачи данного исследования входила оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка, показатели артериальной жесткости.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 мужчин и женщин в возрасте 40–65 лет с ГХС. Критериями включения являлись отсутствие какой-либо гиполипидемической терапии в течение последних 12 недель, уровень общего холестерина 5–8 ммоль/л и/или уровень ХС ЛНП 3–5 ммоль/л. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, все пациенты подписали форму информированного согласия (Протокол №283 от 31.10.2022 г.). Критерии исключения:

- триглицериды >2,3 ммоль/л,
- неконтролируемая артериальная гипертензия,
- воспалительные и системные заболевания,
- семейная гиперхолестеринемия (СГХС),
- онкологические заболевания в течение последних 5 лет,
- доказанное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание,

- сахарный диабет,
- значимое нарушение функции печени, почек и щитовидной железы,
- хроническая сердечная недостаточность III–IV класса с фракцией выброса левого желудочка <40%,
- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше 3 верхних границ нормы,
- уровень креатинфосфокиназы (КФК) выше 4 верхних границ нормы,
- непереносимость розувастатина и эзетимиба,
- заядлое длительное курение,
- злоупотребление алкоголем,
- психические заболевания.

У всех пациентов учитывали наличие таких факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия, курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, гиперлипидемия, проводили физикальное исследование, определение роста (см) и массы тела (кг) с расчетом индекса массы тела. Перед началом исследования и через 12 недель лечения брали кровь после 12 часов воздержания от последнего приема пищи. В сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности ХС ЛВП, глюкозы крови, АСТ, АЛТ, КФК, С-реактивного белка. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда.

Исходно и через 12 недель лечения исследование артериальной жесткости оценивали тремя методами.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий с оценкой локальной артериальной жесткости проводилось с помощью ультразвуковой системы Siemens Acuson Sequoia (Германия) с линейным датчиком 5–10 мГц. Изображения в реальном времени синхронизировали с R-зубцом ЭКГ. Оценивали дистальную часть общей сонной артерии (ОСА) справа и слева в продольном сечении передним доступом. Локальную жесткость сонных артерий определяли по изменению систолического и диастолического диаметра ОСА в М-режиме и артериального давления (АД) в момент проведения исследования (рис. 1). Анализировали параметры локальной артериальной жесткости: индекс жесткости β , коэффициент растяжимости (DC – Distensibility Coefficient), коэффициент податливости (CC – Cross-sectional Compliance).

Расчет показателей локальной жесткости сонной артерии проводили по следующим формулам:

1. Коэффициент растяжимости (Distensibility Coefficient, DC)

$$DC = (2 \times \Delta D \times D_{dia} + \Delta D^2) / BP_{pul} \times D_{dia}^2 \text{ [Па}^{-1}\text{]}$$
2. Коэффициент податливости (Cross-sectional compliance, CC)

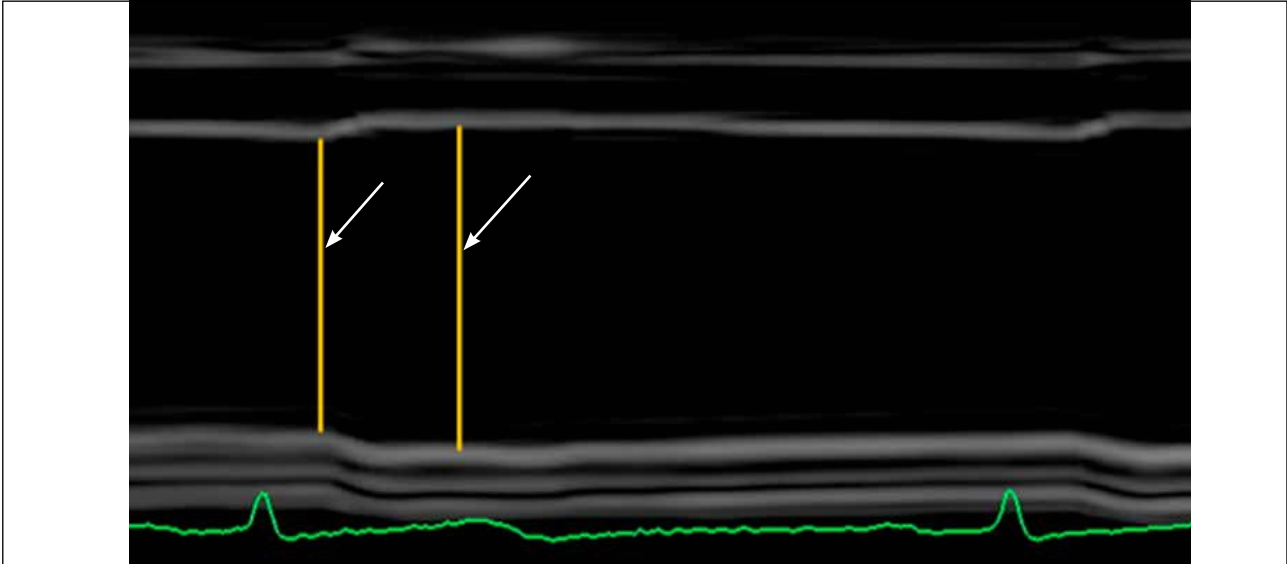
$$CC = (\pi \times (D_{sys}^2 - D_{dia}^2)) / 4 \times BP_{pul} \text{ [мм}^2\text{/кПа]}$$
3. Индекс жесткости β (Stiffness index β)

$$\beta = \ln(BP_{sys} / BP_{dia}) \times D_{dia} / \Delta D \text{ [без разм.]}$$

D_{sys} – диаметр сосуда в систолу (max)
 D_{dia} – диаметр сосуда в диастолу (min)
 P_{pul} – ПАД = САД–ДАД

$P_{s_{ys}}$ – САД
 $P_{d_{ia}}$ – ДАД
 $\pi = 3,14$ – константа.

Рисунок 1. Исследование локальной жесткости сонных артерий. Измерение систолического и диастолического диаметров общей сонной артерии в М-режиме ультразвукового сканирования при синхронизации с ЭКГ (отмечено стрелками)



Аппланационная тонометрия выполнялась на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) с оценкой артериальной жесткости от сонной до бедренной артерии (преимущественно жесткость аорты) по показателю каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (кфСПВ) (рис. 2).

Объемная сфигмография выполнялась на аппарате VaSera 1000 (Fukuda Denshi, Япония) с оценкой артериальной жесткости на уровне от аорты до лодыжки – интегральная жесткость аорты

и крупных магистральных артерий нижних конечностей по показателю сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – cardio-ankle vascular index). Одновременно проводилась оценка баланса АД на 4 конечностях (выявление асимметрии АД), оценка лодыжечно-плечевого индекса и «сосудистого возраста» (рис. 3). Показатель CAVI в отличие от СПВ не зависит от уровня АД в момент проведения исследования и, таким образом, характеризует «истинную артериальную жесткость».

Рисунок 2. Проведение исследования артериальной жесткости на аппарате SphygmoCor и результаты исследования на экране

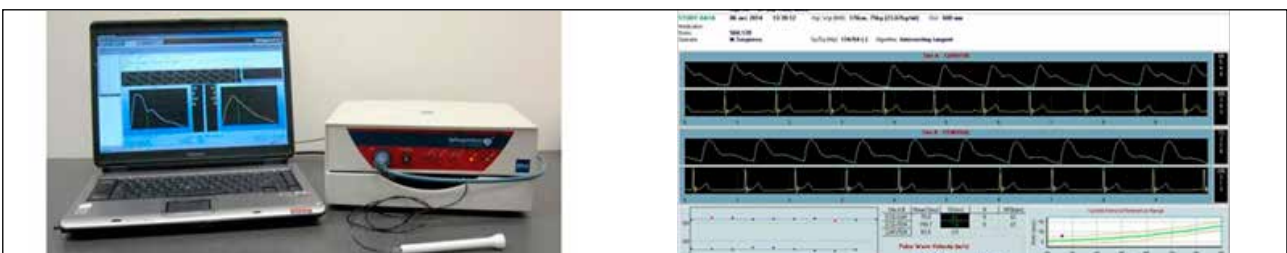
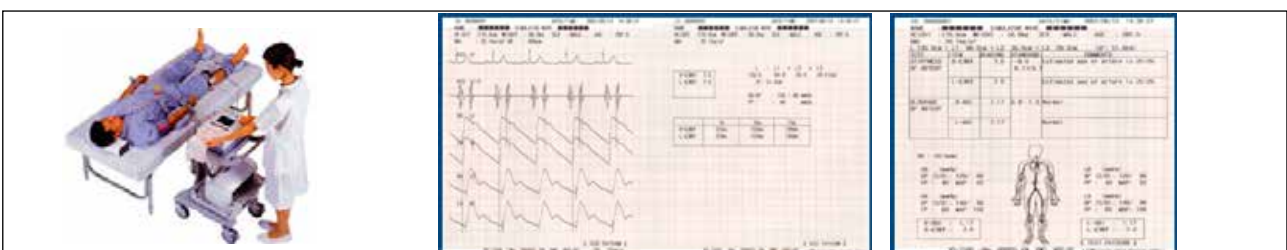


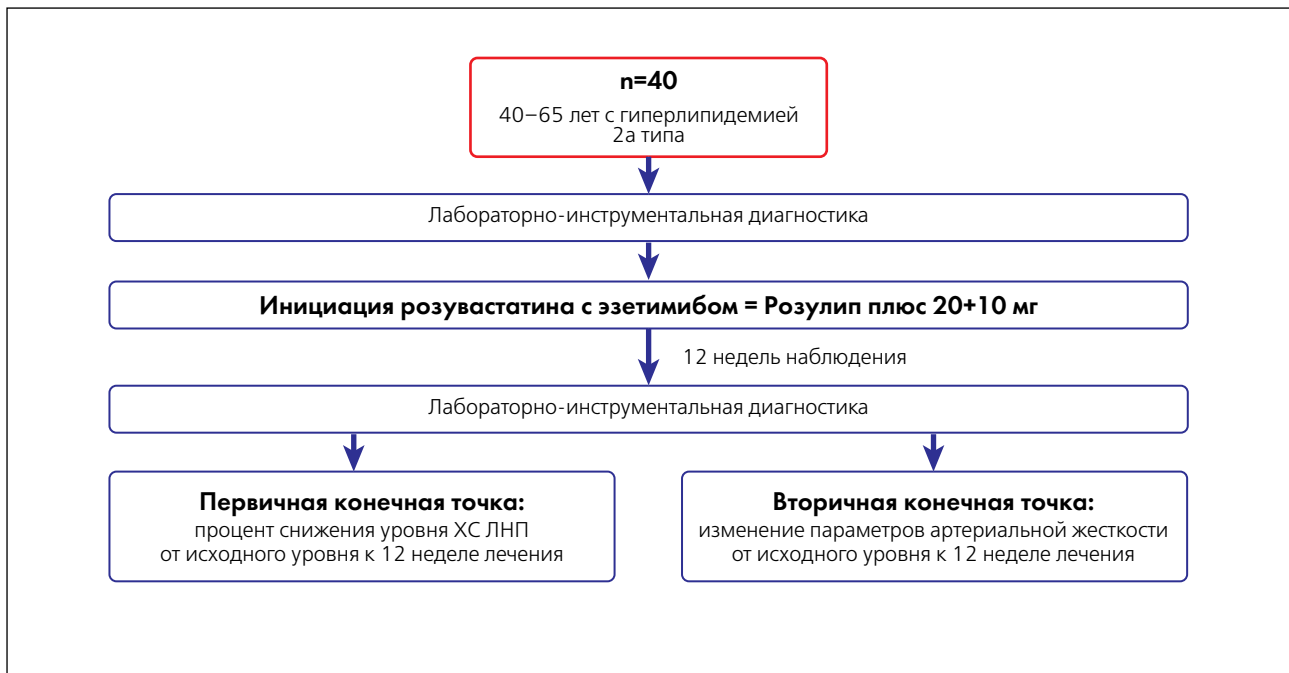
Рисунок 3. Проведение исследования артериальной жесткости на аппарате Vasera 1000 и пример протокола исследования



Первичной конечной точкой исследования явился процент снижения уровня ХС ЛНП от исходного и через 12 недель лечения. Вторичной конечной точкой служили значимые изменения параметров артериальной жесткости на фоне лечения по крайней мере одним из методов (рис. 4). Каждому пациенту было выдано по три упаковки (90 капсул) препарата Розулип Плюс, дозировкой 20+10 мг. Компанией ООО «Эгис Рус» были безвозмездно предоставлены 120 упаковок (3600 капсул) данной формы лекарственного препарата Розулип Плюс.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения MedCalc 20.106. (Бельгия). Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показатели представляли как средние значения со стандартными отклонениями ($M \pm SD$), при отличном от нормального распределения – в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении показателей между группами использовали парные t-критерии Стьюдента или Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рисунок 4. Дизайн исследования



Результаты

Исследование закончили 37 из 40 человек, трое не смогли посетить центр повторно в связи с личными обстоятельствами, поэтому окончательный анализ выполнен только среди полностью прошедших курс лечения (табл. 1). Почти 60% участников были женщины, средний возраст – 57 лет, около 40% имели артериальную гипертензию или курение в анамнезе, начальные проявления атеросклероза сонных артерий отмечены у 78% лиц. Базовую терапию составили в основном антигипертензивные препараты (табл. 2). Несмотря на то что на протяжении исследования терапия не менялась, наблюдалось небольшое, но значимое снижение АД. Исходные значения липидов и ряда других параметров крови, а также их динамика представлены в таблице 3.

На фоне терапии отмечено значимое снижение ОХС, ТГ, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Несмотря на отсутствие изменений терапии и полное

соблюдение методик проведения исследований по артериальной жесткости, определено значимое снижение систолического и диастолического АД (табл. 4-6). При этом не отмечено изменения параметров артериальной жесткости при УЗИ: индекс жесткости β , коэффициентов растяжимости и податливости. В то же время выявлено снижение показателя артериальной жесткости по данным аппланационной тонометрии – кфСПВ с $9,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,01$). Показатель артериальной жесткости по данным объемной сфигмографии САVI, скорректированный по уровню АД в момент проведения исследования, также имел тенденцию к снижению: с $7,9 \pm 1,0$ до $7,7 \pm 1,0$ ($p = 0,054$), как и показатель «сосудистый возраст»: с 53 ± 12 до 52 ± 12 лет ($p = 0,056$) (см. табл. 5, 6). Терапия Розулип Плюс 20+10 мг хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение, n=37	
Возраст, годы	57±8	
Женщины, n (%)	22 (59)	
Индекс массы тела, кг/м ²	27±4	
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (43)	
Курение, n (%)	Не курили	23 (63)
	В настоящее время	5 (13)
	В прошлом	9 (24)
Сахарный диабет, n (%)	2 (5)	
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	29 (78)	

Таблица 2. Терапия при включении и в течение исследования

Параметр, n (%)	Значение, n=37
Бета-адреноблокаторы	4 (11)
Антагонист кальция	1 (3)
Диуретик	1 (3)
Ацетилсалициловая кислота	3 (8)
Гипогликемическая терапия	1 (3)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	3 (8)
Блокаторы рецепторов ангиотензиногена	6 (16)

Таблица 3. Динамика липидов и других параметров на фоне проведения гиполипидемической терапии

Параметр	Без терапии	На терапии	p
Общий холестерин, ммоль/л	7,6±0,8	4,5±1,8	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	5,2±0,8	2,3±1,5	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,7±0,4	1,7±0,4	0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	1,2±0,5	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл	1,3 [1,0; 2,2]	0,8 [0,5; 1,7]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,5	5,0±0,6	<0,001
СОЭ, мм/час	16±12	13±12	0,2
Фибриноген, г/л	3,4±0,4	3,3±0,5	0,2

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4. Динамика локальной жесткости сонных артерий (n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
САД, мм рт.ст.	128±15	122±13	<0,01
ДАД, мм рт.ст.	76±9	72±10	<0,01
DC прОСА (Па-1)	19,4±5,8	18,7±5,3	0,4
β прОСА, безразм. величина	8,9±3,1	9,5±2,6	0,2
СС прОСА, мм ² /кПа	0,8±0,3	0,8±0,3	0,7
DC лОСА, Па-1	21,0±7,0	19,2±4,5	0,2
β лОСА, безразм. величина	8,1±2,5	9,1±2,3	0,06
СС лОСА, мм ² /кПа	0,9±0,3	0,8±0,2	0,2

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, DC прОСА – коэффициент растяжимости для правой ОСА, β прОСА – жесткость для правой ОСА, СС прОСА – коэффициент податливости для правой ОСА, DC лОСА – коэффициент растяжимости для левой ОСА, β лОСА – жесткость для левой ОСА, СС лОСА – коэффициент податливости для левой ОСА.

Таблица 5. Динамика артериальной жесткости и параметров артериального давления (метод объемной сфигмографии, n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
ЧСС, уд/мин	62±8	65±7	<0,01
САД, мм рт.ст.	137±13	131±13	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	87±7	83±9	<0,01
ПАД, мм рт.ст.	51±9	49±7	<0,01
срАД, мм рт.ст.	106±9	98±12	<0,001
CAVI	7,9±1,0	7,7±1,0	0,05
Сосудистый возраст, годы	53±12	52±12	0,06

Примечания: ЧСС – число сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, CAVI – cardio-ankle vascular index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, показатель артериальной жесткости.

Таблица 6. Динамика артериальной жесткости и параметров артериального давления (метод аппланационной тонометрии, n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
ЧСС, уд/мин	61±7	63±6	0,07
ПСАД, мм рт.ст.	138±12	131±11	<0,001
ПДАД, мм рт.ст.	81±7	79±9	0,1
ПсрАД, мм рт.ст.	101±8	97±9	<0,01
ЦСАД, мм рт.ст.	128±12	121±11	<0,001
ЦДАД, мм рт.ст.	82±7	80±9	0,1
ЦсрАД, мм рт.ст.	97±8	94±9	<0,01
кфСПВ, м/с	9,4±1,5	9,0±1,1	<0,01

Примечания: ЧСС – число сердечных сокращений, ПСАД – периферическое систолическое артериальное давление, ПДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПсрАД – периферическое среднее артериальное давление, ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление, ЦДАД – центральное диастолическое артериальное давление, ЦсрАД – центральное среднее артериальное давление, кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны.

Обсуждение

В краткосрочном небольшом одноцентровом нерандомизированном несравнительном исследовании нами впервые продемонстрировано, что терапия фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом 20+10 мг у лиц с ГХС, но без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) приводит к значимому снижению ОХС, ТГ, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно.

В последние десятилетия изучено множество факторов, предположительно связанных с развитием атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистыми осложнениями. В различных исследованиях было показано, что некоторые из них, такие как артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция и иммуновоспалительные маркеры, ассоциированы с неблагоприятным клиническим исходом.

Артериальная жесткость определяется как снижение способности артериальной стенки расширяться и сокращаться в ответ на изменение внутрисосудового давления и является одним из самых ранних признаков структурных и функциональных изменений артериальной стенки. В основе данных изменений лежат воспалительные реакции, окислительный дисбаланс, снижение биодоступности оксида азота и повышенное напряжение сдвига, вызванное такими факторами риска, как гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Помимо естественной трансформации в результате старения организма, преждевременные изменения артериальной жесткости формируются при атеросклеротическом поражении артерий в сочетании с различными факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, ожирение, хроническую болезнь почек и хронические воспалительные заболевания. Вследствие вышеописанного происходят патологические структурные и функциональные изменения артериальной стенки, приводящие к снижению ее растяжимости. Существует множество параметров для оценки сосудистой жесткости, наиболее распространенными являются СРВ, индекс CAVI, коэффициент растяжимости, индекс жесткости, коэффициент податливости. Вместе с тем среди различных параметров жесткости, CAVI и кфСПВ, являются наиболее используемыми методами, а эти параметры являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов, причем независимо от традиционных факторов риска [5, 6]. Функциональные параметры, являющиеся независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, подходят как для скрининга пациентов, так и для последующего мониторинга эффективности лечения.

Ряд исследований продемонстрировал наличие положительной связи между повышением

жесткости артерий и повышенным уровнем ОХС и/или ХС ЛНП [7]. Пациенты с СГХС имеют чрезвычайно высокий риск развития атеросклероза и раннего старения сосудов, о чем можно судить по увеличению жесткости артерий. В частности, в исследовании Kovács et al. было продемонстрировано существенное повышение показателей жесткости артерий у пациентов с СГХС [8].

Также за последние годы большое количество исследований прояснило роль воспаления в атерогенезе, для клинических целей наиболее распространенным биомаркером воспаления является СРБ, а различные популяционные исследования показали, что повышенный уровень СРБ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Также у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями было продемонстрировано развитие ранней дисфункции артериальной стенки [9, 10]. Дисфункция артериальной стенки и связанное с ней хроническое воспаление характеризуются изменением уровня различных воспалительных белков, вместе с тем именно ГХС и особенно повышенный уровень окисленно-модифицированных ЛНП оказывают дополнительное неатероматозное воздействие на артериальную стенку, приводя к ее уплотнению и усилению окислительного стресса, что может привести к прямому повреждению эластина – основного эластичного элемента артериальной стенки. Кроме того, окисленные ЛНП обладают провоспалительным действием, характеризующимся повышением уровня СРБ в сыворотке крови [11]. Было показано, что ригидность сосудов при семейной ГХС ассоциировалась с повышенным СРБ и высоким ОХС и ХС ЛНП, то есть показатели сосудистой жесткости сонных артерий у пациентов с семейной ГХС оказались выше у пациентов с повышенным вЧСРБ, чем без него [12].

Стратегии лечения, направленные на улучшение эластичности артерий, в большинстве основаны на применении гипотензивных препаратов, вместе с тем многочисленные исследования выявили защитное действие статинов в отношении сосудистой жесткости. Хорошо известно, что помимо непосредственного гиполипидемического эффекта, у статинов и, в частности у розувастатина, описан ряд плеiotропных эффектов, включая их противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, приводящие к улучшению функции эндотелия. Таким же эффектом обладает другой гиполипидемический препарат – эзетимиб, а фиксированную комбинацию розувастатина с эзетимибом можно считать средством выбора у пациентов с ГХС и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском как с клинической, так и с экономической точки зрения [13]. Метаанализ 6 исследований с применением различных статинов показал, что терапия статинами оказывала положительное влияние на жесткость артерий [4].

Также имеются данные о благоприятном влиянии терапии розувастатином на показатели артериальной жесткости у пациентов с ГХС. Так, Сапера М. et al. изучали кратковременный эффект терапии розувастатином на жесткость артерий у пациентов с гетерозиготной семейной ГХС. Через 3 месяца наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 46% ($p < 0,0001$). Одновременно наблюдалось достоверное снижение СПВ на 14% ($p < 0,0001$), которое сохранялось после поправки на среднее АД и частоту сердечных сокращений во время оценки СПВ. Был сделан вывод, что у пациентов с семейной ГХС трехмесячный период терапии розувастатином приводил к значимому снижению жесткости артерий, возможно, за счет плеiotропного сосудистого эффекта препарата, помимо снижения уровня холестерина в плазме [14]. Также в исследовании Mitsiou E. et al. у 40 пациентов с оптимально контролируемой артериальной гипертензией оценили влияние низкой дозы (5 мг/сут) по сравнению с высокой дозой (20–40 мг/сут) розувастатина на эластичность аорты и центральную гемодинамику. Спустя 6 месяцев наблюдения было показано, что, помимо влияния на уровень липидов крови, обе дозы розувастатина снижали центральное пульсовое давление и СПВ, при этом высокая доза розувастатина была более эффективной в снижении СПВ и центральной гемодинамики [15]. Аналогично в исследовании Liu B. et al. у 36 пациентов с ИБС оценили влияние приема в течение 8 недель розувастатина (10 мг/сут) или симвастатина/эзетимиба (10/10 мг/сут) на показатели липидного спектра, уровень вЧСРБ и артериальной жесткости. Было показано, что обе схемы лечения значительно снизили уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛНП и вЧСРБ ($p < 0,05$). Вместе с тем СПВ значительно улучшилась в группе розувастатина по сравнению в терапией симвастатином/эзетимибом ($p < 0,05$) [16].

Необходимо отметить, что исследований с применением фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом на показатели артериальной жесткости ранее не проводилось. В краткосрочном небольшом одноцентровом нерандомизированном несравнительном исследовании нами впервые продемонстрировано, что терапия фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом 20+10 мг у лиц высокого риска приводит к значимому снижению общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Кроме того, отмечено снижение таких показателей артериальной жесткости, как скорость каротидно-феморальной СПВ ($p < 0,01$) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ($p = 0,054$), а также сосудистого возраста на 1 год ($p = 0,056$).

Известна взаимосвязь показателей артериальной жесткости и липидного обмена, а также улучшение показателей артериальной жесткости на фоне гиполипидемической терапии [18, 19]. В нашей работе отмечено значимое снижение

показателя артериальной жесткости, оцениваемого экспертами как золотой стандарт – кфСПВ на фоне проводимого лечения. Однако этот эффект сопровождался значимым снижением уровня АД, что делает неоднозначным трактовку полученного результата. В этой ситуации особо ценной являются динамика индекса жесткости CAVI по данным объемной сфигмографии и индекса жесткости β при ультразвуковом исследовании сонных артерий, параметров, скорректированных по уровню АД в момент проведения исследования [20]. Объемная сфигмография выявила тенденцию к снижению как CAVI ($p = 0,054$), так и показателя «сосудистый возраст» ($p = 0,056$). Возможно, большее число наблюдений позволило бы выявить значимую динамику этих показателей. В некоторых работах снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами связывают с улучшением показателей артериальной жесткости, включая CAVI, что может служить дополнительным критерием её эффективности [21, 22]. Ранее экспертами ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» рассматривался вопрос об использовании CAVI как простого и удобного скринингового показателя в качестве маркера резидуального риска у больных ССЗ на фоне многокомпонентной медикаментозной терапии, включающей гиполипидемические препараты [23]. Актуальность такого подхода подтверждается и тем, что в ряде работ зарубежных авторов и российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ при 5-летнем наблюдении продемонстрирована независимая прогностическая значимость CAVI в развитии кардиальных осложнений [24, 25].

В результате терапии комбинированным препаратом розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в течение 3 месяцев показано значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и улучшение показателя артериальной жесткости каротидно-феморальной скорости пульсовой волны.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Обследование пациентов выполнено в рамках НИР, утвержденной Госзаданием Минздрава России: «Разработка оптимального комплекса качественных и количественных ультразвуковых характеристик атеросклеротической бляшки сонных артерий для стратификации риска сердечно-сосудистых событий», рег. №НИОКТР 121030900361-0. Лекарственный препарат Розулип Плюс был безвозмездно предоставлен компанией ООО «Эгис Рус».

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The examination of patients was carried out within the framework of research work approved by the State Task of the Ministry of Health of Russia: "Development of an optimal set of qualitative and quantitative

ultrasound characteristics of atherosclerotic plaque of the carotid arteries for stratification of the risk of cardiovascular events," reg. No. NIOKTR 121030900361-0. The drug Rosulip Plus was provided free of charge by Egis Rus LLC.

Список литературы / References

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (дата обращения: 24.06.2024).
2. *Healthcare in Russia 2023: statistical coll.* М.: Rosstat, 2023. P. 179 In Russian. *Здравоохранение в России 2023: статистич. сб.* М.: Росстат, 2023. С. 179).
3. Ezbov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansbeles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелев А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruwongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338-341. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
5. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
6. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *J RSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
7. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens*. 1995;13:1718-1723. doi: 10.1097/00004872-199512010-00038.
8. Kovacs B, Csepregi O, Diyszegi E, Lengyel S, Maroda L, Paragh G, et al. The Importance of Arterial Stiffness Assessment in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11(10):2872. doi: 10.3390/jcm11102872.
9. Boos CJ, Lip GY. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? *J Hum Hypertens*. 2005;19(7):511-513. doi: 10.1038/sj.jhh.1001858.
10. Zanolini L. Arterial stiffness is a vascular biomarker of chronic inflammation. *Biomark Med*. 2019;13(16):1335-1337. doi: 10.2217/bmm-2019-0394.
11. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:969-974. doi: 10.1161/01.ATV.zbq0504.0173.
12. Cheng HM, Ye ZX, Chiou KR, Lin SJ, Chang MJ. Vascular stiffness in familial hypercholesterolemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:197-206. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01772.x.
13. Kolmakova TE, Alekseeva IA, Tmoyan NA, Ezbov MV. Combined lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2024;18(5):22-29. doi: 10.21518/ms2024-124. In Russian. (Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(5):22-29). doi: 10.21518/ms2024-124.
14. Canepa M, Artom N, Ameri P, Carbone F, Montecucco F, Ghigliotti G, et al. Short-term effect of rosuvastatin treatment on arterial stiffness in individuals with newly-diagnosed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2018;255:215-220. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.051.
15. Mitsiou E, Boutari C, Kotsis V, Georgiou E, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(4):393-400. doi: 10.2174/1570161115666170630122833.

16. Liu B, Che W, Yan H, Zhu W, Wang H. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2013;52(24):2715-2719. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0731.
17. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
18. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Sbkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19. In Russian. (Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19). doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
19. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19(Suppl B):B4-B10. doi: 10.1093/eurheartj/suw058.
20. Saiki A, Watanabe Y, Yamaguchi T, Obira M, Nagayama D, Sato N, et al. CAVI-Lowering Effect of Pitavastatin May Be Involved in the Prevention of Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP. *J Open Access.* 2021;28(10):1083-1094. doi: 10.5551/jat.60343.
21. Vlachopoulos CH, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of Estimated PulseWave Velocity With Survival A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open.* 2019;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
22. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sabekkar A. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5548310. doi: 10.1155/2021/5548310.
23. Zairova AR, Rogoza AN, Kaminnyaya VI, Zubareva MYu, Chubykina UV, Shuvalova YuA, et al. Arterial stiffness in patients with atherosclerosis and dyslipidemia on the background of drug therapy as a possible marker of residual risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2022;3(48):29-40. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Каминная В.И., Зубарева М.Ю., Чубыкина У.В., Шувалова Ю.А. и др. Артериальная жесткость у больных с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии как возможный маркер резидуального риска. Атеросклероз и дислипидемия. 2022;3(48):29-40). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0004.
24. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(1):16-24. doi: 10.1111/jcb.13425.
25. Zairova AR, Rogoza AN, Oschepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2967. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Оценкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А. и др. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс - CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):202-213). doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.