

# Оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® по данным МСКТ-коронарографии

А.А.Малов<sup>✉</sup>, Л.И.Фейсханова

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В статье оценивается эффективность терапии розувастатином, воспроизведенным препаратом Мертенил® производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия), назначенным в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение уровня липопротеидов низкой плотности – один из самых сильных факторов риска сердечной смерти. Сегодня терапия статинами используется как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки динамики атеросклеротического процесса у пациентов с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. Гиперхолестеринемия» без визуальной верификации поражения проксимального коронарного русла используется мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с вычислением коронарного кальциевого индекса.

**Ключевые слова:** Мертенил, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, коронарный кальциевый индекс.

<sup>✉</sup>malov\_aleksei@inbox.ru

**Для цитирования:** Малов А.А., Фейсханова Л.И. Оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® по данным МСКТ-коронарографии. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 24–27.

## Assessment of efficiency and safety of application of the reproduced drug of Mertenil® according to MSCT-coronary angiography

A.A.Malov<sup>✉</sup>, L.I.Feiskhanova

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

In article possibility of an assessment of efficiency of therapy by the reproduced drug Mertenil of production of JSC Gideon Richter (Hungary) appointed for the purpose of primary prevention of the cardiovascular diseases. Increase of level of lipoprotein of the low density is one of the most powerful risk factors of death. Today therapy of a statin is carried out both for secondary and for primary prevention of cardiovascular diseases. For an assessment of dynamics of atherosclerotic process at patients with the diagnosis: CHD hypercholesterolemia without visual verification of defeat of the proximal coronary course possibility of use of a multispiral computer tomography of coronary arteries with calculation of a coronary calcic index is considered.

**Key words:** Mertenil, multispiral computer tomography of coronary arteries, coronary calcic index.

<sup>✉</sup>malov\_aleksei@inbox.ru

**For citation:** Malov A.A., Feiskhanova L.I. Assessment of efficiency and safety of application of the reproduced drug of Mertenil according to MSCT-coronary angiography. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 24–27.

### Введение

Статины используются в клинической практике с 1980-х годов, и к настоящему времени они зарекомендовали себя как ведущее средство первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является одним из наиболее мощных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1]. Среди нелипидных плеiotропных эффектов статинов обращают на себя внимание уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение тромбогенного потенциала крови, влияние на выраженность воспалительного процесса, улучшение микроциркуляторических свойств эритроцитов, снижение активности свободнорадикального окисления [2]. При длительном постоянном приеме статинов появляются значимые морфофункциональные изменения в коронарных, церебральных и других артериях, уменьшаются темпы прогрессирования атеросклероза, а также отмечается частичный регресс имевшихся атеросклеротических бляшек. Возможности розувастатина, назначаемого с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, изучались в исследовании Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [3]. Инструментальная оценка влияния розувастатина на характер и течение атеросклеротического процесса проведена в трех исследованиях, причем лишь в одном оценивалось влияние на течение коронарного атеросклероза. В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) изучалось влияние розувастатина на количественные параметры атеросклероза коронарной артерии с помощью внутрисосудистого

ультразвукового исследования [4]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima-media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) изучалось влияние терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут на атеросклеротический процесс в сонных артериях [5, 6]. В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) оценивали влияние терапии малыми (5 мг/сут) и большими (40 мг/сут) дозами розувастатина на течение атеросклероза сонных артерий. Эффект розувастатина оценивали методом магнитно-резонансной томографии высокого разрешения [5].

В целом исследования показали уменьшение темпов прогрессирования атеросклероза и снижение количества нестабильных атеросклеротических бляшек. С целью выявления коронарного атеросклероза, прогнозирования риска коронарных событий, отслеживания прогрессирования заболевания, оценки эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения возможно использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца и коронарных артерий [7, 8]. Следует отметить, что в отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза МСКТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза [9]. Из морфологических исследований известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержит кальцинаты, с прогрессированием атеросклеротической бляшки возрастает доля кальция в объеме бляшки. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса – начиная с липидных полос. Важнейшим аспектом является возможность количественной оценки степени кальциноза, выражаемого в единицах

кальциевого индекса. Программное обеспечение томографа при условии электрокардиографической синхронизации позволяет определять как величину, так и плотность кальцифицированного участка и, соответственно, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена A.Agatston (1990 г.). В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывается, что скрининг коронарного кальция с помощью МСКТ является важным методом выявления коронарного атеросклероза [9, 10].

По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86–97 и 90–95% соответственно [9].

**Целью** исследования явилось установление атеросклеротического генеза сердечно-сосудистого заболевания и изучение возможности оценки эффективности проводимого консервативного лечения воспроизведенным препаратом розувастатина Мертенил® производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия), назначаемого с целью первичной профилактики у пациентов с диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК). Гиперхолестеринемия» без визуальной верификации поражения проксимального коронарного русла.

#### Материал и методы

Для исследования сформирована группа из 25 пациентов. **Критерии включения:** группу составили пациенты в возрасте от 50 до 65 лет,  $58,4 \pm 10,3$  ( $M \pm \sigma$ ), с первичной гиперхолестеринемией типа IIa, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (классификация гиперлипопропротеинемий по Фредриксону). Клинически пациенты имели типичные – 8 (32%) человек – и атипич-

ные – 17 (68%) симптомы стенокардии и относились к группе с высокой априорной вероятностью хронической ишемии миокарда; 15 (60%) пациентов анамнестически имели сопутствующую артериальную гипертензию I–II стадии с достижением целевого уровня артериального давления 130/70 мм рт. ст. на фоне проводимой антигипертензивной терапии. Все пациенты группы до назначения препарата Мертенил® не получали терапии статинами ввиду впервые установленного диагноза. Вычислялся риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE для определения стартовой дозировки терапии [11]. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, местный комитет по этике одобрил протокол исследования, было получено информированное согласие субъектов исследования.

Оценка эффективности проводимого лечения проходила в 2 этапа.

**Первый этап** включал проведение МСКТ-коронарографии (томограф Siemens Somatom Sensation 64) с внутривенным контрастированием препаратом йобитридол (Ксенетикс) 350 мг йода/мл с подсчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) до начала стартовой терапии препаратом Мертенил®. С целью снижения лучевой нагрузки использовалась проспективная электрокардиографическая синхронизация. Подготовка пациента к исследованию включала прием пропранолола в дозе 10–20 мг за 1 ч до исследования с целью урежения пульса до целевых 60–65 уд/мин и получения высокого качества изображений. Введение контрастного препарата осуществлялось болюсно с помощью автоматического инжектора со скоростью 5 мл/с. Объем вводимого контрастного вещества осуществлялся из расчета 1 мл/кг массы тела. Время задержки сканирования для получения артериальной фазы контрастирования рассчитывалось с использованием технологии болюс-трекинг (bolus tracking). Постпроцессорная обработка

включала реконструкцию изображений и их последующий анализ, определение типа кровоснабжения, построения криволинейных мультипланарных реконструкций коронарных артерий в режиме проекции максимальной интенсивности. Для постпроцессорной обработки использовалась рабочая станция Siemens syngo.via for Cardiovascular Care. Обработка включала использование следующих модулей данной программы: syngo.CT CaScoring (для подсчета ККИ), syngo.CT Coronary Analysis (для визуализации коронарных артерий) и syngo.CT Cardiac Function (для анализа параметров сократительной функции миокарда левого желудочка). Отсроченного контрастирования в низкодозовом режиме на всех этапах исследования не проводилось. На этом этапе также оценивались лабораторные параметры общего холестерина (ОХС), уровня ЛПНП, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень активности печеночных трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). До исследования проводилась комплексная оценка факторов риска развития контрастиндуцированной нефропатии (клиренс креатинина, возраст, наличие сопутствующих заболеваний).

*Критерии исключения пациентов из группы:*

- Отсутствие кальциноза коронарных артерий с нулевым значением ККИ в отсутствие концентрических мягких бляшек со стенозированием просвета.
- Наличие у пациентов в анамнезе сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, заболевания легких, пищевода, желудка и т.д. и высокого риска развития контрастиндуцированной нефропатии.
- Гиперчувствительность к Мертенилу или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, со стойким повышением активности печеночных трансаминаз, а также повышением уровня любой трансаминазы в плазме крови более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы.

Для определения стартовой дозировки препарата всем пациентам рассчитывался суммарный сердечно-сосудистый риск согласно шкале SCORE, результаты распределения пациентов приведены в табл. 1. С целью коррекции дозы и достижения целевого уровня ЛПНП оценивались данные биохимического анализа крови (активность АЛТ, АСТ, расчет клиренса креатинина) и липидного спектра с интервалом 1 мес и при изменении дозы по причине недостижения целевого уровня ЛПНП по данным контроля.

**Второй этап** исследования проводился через 5 мес и включал повторное проведение МСКТ-коронарографии с подсчетом ККИ, оценкой достигнутого уровня ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, анализ исследуемых лабораторных показателей. Осуществлялся сравнительный визуальный анализ криволинейных мультипланарных реконструкций до и после приема Мертенила.

**Таблица 1. Результаты оценки пациентов по шкале SCORE**

| Риск, %                                     | <1 | 1   | 2   | 3–4 | 5–9 | 10–14 | ≥15   |
|---------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|
| Пациенты                                    | 0  | 0   | 2   | 6   | 9   | 5     | 3     |
| Стартовая дозировка препарата Мертенил®, мг |    | 5   | 5   | 10  | 10  | 20    | 20–40 |
| Целевой уровень ЛПНП, ммоль/л               |    | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 2,5 | 1,8   | 1,8   |

**Таблица 2. Референсные значения ККИ в 1-й группе**

| 15 пациентов | Неидентифицируемая кальцификация | Минимальная кальцификация | Средняя кальцификация | Выраженная кальцификация | Значительная кальцификация |
|--------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|              | 0                                | 1–10                      | 11–100                | 101–400                  | ≥401                       |
| Пациенты     | 0                                | 0                         | 3                     | 10                       | 2                          |

**Таблица 3. Референсные значения ККИ во 2-й группе**

| 9 пациентов | Неидентифицируемая кальцификация | Минимальная кальцификация | Средняя кальцификация | Выраженная кальцификация | Значительная кальцификация |
|-------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|             | 0                                | 1–10                      | 11–100                | 101–400                  | ≥401                       |
| Пациенты    | 0                                | 3                         | 7                     | 1                        | 0                          |

**Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от референсных значений ККИ в 1-й группе до и после 5-месячного курса приема препарата Мертенил®**

| 13 пациентов             | Неидентифицируемая кальцификация | Минимальная кальцификация | Средняя кальцификация | Выраженная кальцификация | Значительная кальцификация |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                          | 0                                | 1–10                      | 11–100                | 101–400                  | ≥401                       |
| Пациенты до начала курса | 0                                | 0                         | 3                     | 10                       | 2                          |
| После 5-месячного курса  | 0                                | 0                         | 6                     | 6                        | 1                          |

**Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от референсных значений ККИ во 2-й группе до и после 5-месячного курса приема препарата Мертенил®**

| 9 пациентов              | Неидентифицируемая кальцификация | Минимальная кальцификация | Средняя кальцификация | Выраженная кальцификация | Значительная кальцификация |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                          | 0                                | 1–10                      | 11–100                | 101–400                  | 401 и более                |
| Пациенты до начала курса | 0                                | 2                         | 7                     | 2                        | 0                          |
| После 5-месячного курса  | 0                                | 5                         | 3                     | 1                        | 0                          |

Статистическую обработку данных проводили с помощью двухстороннего пакета программ Statistica 10 для Windows XP/Vista/7. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборок и непараметрическому критерию Манна-Уитни при изучении показателей с ненормальным распределением значений. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Достигнутая степень разрешения при всех проведенных исследованиях позволила визуализировать следующие коронарные артерии: ствол левой коронарной артерии, переднюю межжелудочковую ветвь, диагональную ветвь, огибающую ветвь, ветвь тупого края, правую коронарную артерию, заднюю боковую ветвь, заднюю межжелудочковую ветвь.

Проведенная МСКТ-коронарография позволила разделить пациентов на 2 группы: 1-ю – 15 (60%) пациентов – составили пациенты с выявленным мультифокальным поражением коронарных артерий: уплотнением стенки восходящего отдела аорты, множественными эксцентрическими кальцинированными бляшками, не суживающими просвет, в различных сочетаниях в просвете исследуемых артерий, а также концентрическими смешанными бляшками со стенозированием просвета в диапазоне 25–50%.

Распределение пациентов данной группы в зависимости от степени выраженности кальциноза коронарных артерий приведено в табл. 2.

Подсчет ККИ в ходе исследования проводился в режиме Total без учета локализации в конкретной коронарной артерии. Для его оценки в силу недостаточной точности расчета данного параметра использовалась шкала референсных значений. Динамику этого параметра оценивали по принципу step up, step down. За положительную динамику принималось его уменьшение на величину не менее 50 Ед.

Вторую группу – 10 (40%) пациентов – составили пациенты с выявленным кальцинозом в бассейне одной коронарной артерии: у 4 пациентов – в бассейне передней межжелудочковой ветви, у 6 пациентов – в бассейне огибающей ветви. Эта группа пациентов характеризовалась наличием единичных пролонгированных бляшек смешанного характера, стенозированием просвета в диапазоне 25–50%.

Распределение пациентов данной группы в зависимости от степени выраженности кальциноза коронарных артерий приведено в табл. 3.

В ходе проведенного исследования до начала приема Мертенила выявлено 2 пациента из 1-й и 1 пациент из 2-й сформированной группы с показаниями к оперативному вмешательству и стентированием стенозированных коронарных артерий. Данные пациенты исключались из дальнейшего анализа.

В ходе всего курса приема препарата побочных реакций со стороны лабораторных показателей (значимое повышение уровня АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы) не зарегистрировано в исследуемых группах пациентов.

К концу 5-го месяца приема препарата целевого уровня ОХС  $< 4,5$  ммоль/л достигли 18 (78,2%) пациентов, целевого уровня ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л (1,8 ммоль/л и менее для пациентов высокого риска) – 15 (65,2%) человек, включенных в исследование. Снижение содержания ТГ  $< 1,7$  ммоль/л имело место у 13 (60,8%) пациентов. В среднем по группе наблюдалось достоверное снижение уровня ОХС, ЛПНП через 5 мес приема препарата по отношению к исходному уровню  $p < 0,05$ .

Сравнительная характеристика степени кальциноза коронарных артерий до и после терапии препаратом Мертенил® для 1 и 2-й групп пациентов приведена в табл. 4 и 5 соответственно.

Помимо подсчета ККИ визуально оценивалось состояние коронарного русла при повторном исследовании.

В группе с мультифокальным поражением коронарных артерий после анализа данных значимое уменьшение ККИ наблюдалось у 5 (38,4%) пациентов с достигнутым целевым уровнем ЛПНП. Темпов прогрессирования коронарного атеросклероза по данному параметру ни у одного пациента группы не отмечено. Во 2-й группе значимое уменьшение ККИ наблюдалось у 6 (66,6%) пациентов.

При визуальной оценке просвета коронарного русла с использованием мультипланарных реконструкций выявление новых значимых стенозов и дальнейшее уменьшение просвета коронарных артерий в установленных ранее местах локализации концентрических бляшек не выявлено у пациентов обеих групп.

## Выводы

Исследование показывает возможность использования МСКТ-коронарографии с подсчетом ККИ для изучения и оценки эффективности проводимого консервативного лечения статинами. В ходе изучения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® при оценке ККИ и с визуальным анализом просвета коронарных артерий в исследованных группах не было отмечено темпов прогрессирования коронарного атеросклероза и появления новых атеросклеротических бляшек при достижении целевых уровней ОХС, ЛПНП, ТГ. Наиболее значимое снижение ККИ наблюдалось в группе с поражением одной коронарной артерии у 6 (66,6%) пациентов, тогда как в группе с мультифокальным поражением коронарных артерий значимое уменьшение ККИ наблюдалось лишь у 5 (38,4%) человек. В ходе проведенного исследования ни у одного пациента не было зарегистрировано значимого повышения уровня печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы.

## Литература/References

- Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. EHJ 2012; 33: 1635–701.
- Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М. и др. Fundamental Research 2013; 5: 46–9. / Bozina E.E., Klyasheva Yu.M., Klyashev S.M. et al. Fundamental Research 2013; 5: 46–9. [in Russian]
- Пиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. и др. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 4: 3–13. / Giliarevskii S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M. et al. Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya. 2012; 4: 3–13. [in Russian]
- Schuster H. Cardiovasc. Ther 2007; 5 (2): 177–93.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I et al. JAMA 2006; 295 (13): 1556–65.
- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA. JAMA 2007; 297: 1344–53.
- Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Невмешательная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003. / Ternovoi S.K., Sinitsyn V.E., Gagarina N.V. Neinvazivnaya diagnostika ateroskleroza i kalfitsinoza koronarnykh arterii. M.: Atmosfera, 2003. [in Russian]
- Arad Y, Goodman KJ, Roth M et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005; 46 (1): 158–65.
- Синицын В.Е., Устюжанин Д.Ю. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1 (1). / Sinitsyn V.E., Ustiuzhanin D.Yu. Multispiral'naya komp'yuternaia tomografiya: issledovanie koronarnykh arterii. Bolezni serdtsa i sosudov. 2006; 1 (1). [in Russian]
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. М., 2009. / Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendatsii, IV pere-smotr. M., 2009. [in Russian]
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (2): 105–12. / Kobalava Zh.D., Villeva'de S.V., Shavarova E.K. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2007; 6 (2): 105–12. [in Russian]
- Underhill HR, Yuan Ch, Zhao X-Q et al. Am Heart J 2008; 1: e1–e8.
- Тарловская Е.И. Рус. мед. журн. 2008; 5: 333–7. / Tarlovskaya E.I. Rus. med. zhurn. 2008; 5: 333–7. [in Russian]
- Brass LM, Alberts MJ, Sparks L. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl. 8A): 86C–89C.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малов Алексей Анатольевич – интерн каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: malov\_aleksei@inbox.ru

Фейсханова Люция Исхаковна – канд. мед. наук, доц., ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: ljuts@rambler.ru