



# Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска

Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гиполипидемическая терапия ассоциирована со снижением риска основных сердечно-сосудистых событий. Целевые показатели липидов, которых необходимо достичь на фоне терапии, зависят от изначального сердечно-сосудистого риска. При назначении статинов следует помнить о потенциальном повышении риска сахарного диабета 2-го типа. Открытым остается вопрос назначения статинов пациентам старше 75 лет в качестве первичной профилактики.

В рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-саммита (8–11 апреля 2019 г., Москва) эксперты обсудили вопросы снижения сердечно-сосудистого риска. Особый интерес практикующих врачей к данной теме обусловлен частым обращением пациентов за первичной медицинской помощью и трудностями коррекции липидных нарушений.

## Актуальность

Дислипидемия традиционно рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и вносит существенный вклад в общую смертность. По данным исследования NHANES, в США распространенность дислипидемии достигает 53%, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) отмечается в 27% случаев, триглицеридов – в 30%, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в 23%<sup>1</sup>. Согласно отечественным данным, распространенность гиперхолестеринемии в России – 58,4%, повышенный уровень ХС ЛПНП регистрируется в 59,7% случаев, сниженный уровень ХС ЛПВП – в 19,5%<sup>2</sup>.

Дислипидемия является важной экономической проблемой. По данным анализа 2018 г., совокупный экономический ущерб

от гиперхолестеринемии в Российской Федерации – не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% ВВП. При этом прямые расходы, в том числе затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составляют лишь 2,3% ущерба. В то же время 97,7% приходится на потери в экономике вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда<sup>3</sup>.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что максимальный вклад в риск внезапной смерти вносят три основных фактора риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия (дислипидемия) и курение.

## Определение сердечно-сосудистого риска

Врачу-клиницисту важно понимать, к какой категории риска относится пациент. Больные с документированными атеро-

склеротическими ССЗ, сахарным диабетом (СД) 1-го или 2-го типа, с очень высоким уровнем отдельных факторов риска или хронической болезнью почек (ХБП) автоматически относятся к группе очень высокого или высокого общего риска развития ССЗ. Как правило, у таких пациентов не определяют риск развития вероятных фатальных событий, а незамедлительно проводят активную коррекцию всех факторов риска. В остальных случаях для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использовать специальные системы, например шкалу SCORE. Дело в том, что у многих пациентов с несколькими факторами риска может определяться высокий сердечно-сосудистый риск. Как известно, по шкале SCORE оценивают вероятность развития в ближайшие десять лет первого фатального атеросклеротического события.

<sup>1</sup> Tóth P.P., Potter D., Ming E.E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006 // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 4. P. 325–330.

<sup>2</sup> Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19. № 1. С. 15–23.

<sup>3</sup> Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14. № 2. С. 156–166.

В сентябре 2019 г. были представлены обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского атеросклеротического общества по ведению пациентов с дислипидемией. В новых европейских рекомендациях представлена измененная шкала SCORE. В новой версии фигурирует возраст 70 лет, а также исключено значение общего холестерина 8 ммоль/л, поскольку его наличие уже подразумевает высокий риск<sup>4</sup>. Шкала SCORE позволяет разделить пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска – очень высокого, высокого, среднего и низкого. Так, очень высокий риск предполагает:

- зарегистрированное клиническое ССЗ;
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования);
- перенесенный ишемический инсульт или заболевание периферических сосудов;
- ССЗ, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стресс-эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий;
- СД с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или основным фактором риска – курением, артериальной гипертензией, дислипидемией;
- рано начавшийся СД 1-го типа, продолжающийся свыше 20 лет;
- ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- десятилетний риск фатального ССЗ по SCORE ≥ 10% и семейная гиперхолестеринемия с атеросклеротическими ССЗ или хотя бы одним большим фактором риска.

К категории высокого риска относят пациентов:

- с повышенным уровнем одного из факторов риска, в частности уровнем общего ХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л или артериального давления ≥ 180/110 мм рт. ст.;
- семейной гиперхолестеринемией без других больших факторов риска;
- СД, но без поражения органов-мишеней, а также с СД продолжительностью ≥ 10 лет и другим дополнительным фактором риска;
- умеренной ХБП (скорость клубочковой фильтрации – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- десятилетним риском фатального ССЗ по SCORE ≥ 5% и < 10%.

Категорию пациентов среднего риска составляют молодые пациенты с СД (< 35 лет для 1-го типа и до 50 лет – для 2-го типа) продолжительностью менее десяти лет без других факторов риска, а также пациенты с десятилетним риском фатального ССЗ по SCORE ≥ 1% и < 5%. К пациентам низкого риска относят лиц, у которых десятилетний риск фатального ССЗ по SCORE менее 1%<sup>4</sup>.

Согласно последним европейским рекомендациям, факторами, модифицирующими оценку риска по шкале SCORE, являются социальные лишения, ожирение и центральное ожирение (определенные с помощью индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии соответственно), гиподинамия, психосоциальный стресс, семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет), аутоиммунные и другие воспалительные заболевания, психические расстройства, лечение вируса иммунодефицита человека, фибрилляция предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка, ХБП, синдром обструктивного апноэ во сне. Впервые к этим фак-

торам добавлен еще один – неалкогольная жировая болезнь печени<sup>4</sup>.

### Новые цели гиполипидемической терапии

На конгрессе «Человек и лекарство» обсуждались вопросы первичной и вторичной профилактики в аспекте дислипидемии. В российских и зарубежных руководствах по уменьшению уровня ХС в крови для снижения атеросклеротического сердечно-сосудистого риска у взрослых подчеркивается важность коррекции уровня ХС ЛПНП для предотвращения ССЗ. Эта рекомендация основана на данных доказательной медицины. Так, согласно результатам метаанализа 27 рандомизированных исследований с участием 174 179 пациентов, снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировано со снижением на протяжении пяти лет больших сосудистых событий на 21%, больших коронарных событий на 24%, чрескожного коронарного вмешательства на 24%, инсульта любой этиологии на 15%, ишемического инсульта на 21%, криптогенного инсульта на 13%, сосудистой смерти на 12%, коронарной смерти на 20%, некоронарной сердечной смерти на 8%<sup>5</sup>.

Каких же целевых значений ХС ЛПНП следует добиваться у пациентов различного сердечно-сосудистого риска?

В европейских рекомендациях 2016 г. для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска в качестве целевого рассматривали уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Исходя из новых рекомендаций, уровень должен быть < 1,4 ммоль/л или снижен по меньшей мере на 50% от базового уровня. Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, но без семейной гиперхолестеринемии целевой показатель ХС ЛПНП должен быть < 1,4 ммоль/л или снижен на ≥ 50% от базового уровня. Если речь идет о первичной профилак-

<sup>4</sup> Mach F, Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. 2019.

<sup>5</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.



ке у лиц с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким риском, целевой уровень ХС ЛПНП также не должен превышать 1,4 ммоль/л. У пациентов с атеросклеротическими ССЗ, у которых в течение двух лет произошло второе сосудистое событие (не обязательно такого же типа, как первое), несмотря на максимально переносимую дозу статина, целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,0 ммоль/л. У пациентов высокого риска таргетный показатель ХС ЛПНП снизился с < 2,6 ммоль/л до < 1,8 ммоль/л, у пациентов среднего риска – с < 3 ммоль/л до < 2,6 ммоль/л. Изменения не коснулись целевого показателя ХС ЛПНП. Он составляет < 3 ммоль/л<sup>4</sup>.

Кроме того, профилактика ССЗ включает в себя:

- ✓ отказ от курения;
- ✓ диету с низким содержанием насыщенных жиров с упором на зерновые, овощи, фрукты и рыбу;
- ✓ 3,5–7 часов умеренной физической активности в неделю или 30–60 минут в день;
- ✓ ИМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины);
- ✓ уровень артериального давления < 140/90 мм рт. ст.;
- ✓ ХС-нелПВП (как дополнительная цель) < 2,2, 2,6 и 3,4 ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно;
- ✓ апопротеин В (апоВ) (как дополнительная цель) < 65, 80 и 100 мг/дл для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно;
- ✓ НbA1c < 7%<sup>4</sup>.

Триглицериды не являются целью терапии, но уровень < 1,7 ммоль/л определяет низкий риск, высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска<sup>4</sup>.

На конгрессе «Человек и лекарство» и III Кардио-саммите подробно обсуждались меры по модификации образа жизни, которые доказали свою эффективность как в общей популяции, так и у отдельных лиц высокого сердечно-сосудистого риска.

Концентрация апоВ может служить маркером атерогенности липопротеинов плазмы крови, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией и нормальными уровнями ХС ЛПНП, поскольку уровни апоВ выше 150 мг/дл тесно связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском.

В европейских рекомендациях 2016 г. оценка апоВ предусматривалась только в качестве альтернативного маркера риска преимущественно у пациентов с гипертриглицеридемией. В новых рекомендациях апоВ усилил свои позиции. Теперь его рекомендуют использовать в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов, у которых только с помощью ХС ЛПНП недооценивается риск. Имеются в виду пациенты с СД, ожирением, гипертриглицеридемией и очень низким уровнем ХС ЛПНП. В нескольких работах продемонстрировано, что для некоторых групп населения, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью адекватной гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – 60–80%. Этот риск определяют как резидуальный. По современным представлениям, одним из основных факторов, влияющих на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией, наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем ХС ЛПВП является липопротеин (а)<sup>6</sup>. В европейских реко-

мендациях 2019 г. указано на целесообразность измерения уровня липопротеина (а) хотя бы один раз в жизни у любого взрослого человека. У пациентов с экстремально высоким уровнем липопротеина (а) > 180 мг/дл (> 430 ммоль/л) риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий в течение жизни идентичен таковому у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. В 90% случаев очень высокий уровень липопротеина (а) имеет генетическую природу.

### «Подводные камни» гиполипидемической терапии

В одном из недавно опубликованных исследований был затронут вопрос достижения целевого уровня липидов на фоне статинотерапии. В проспективное когортное исследование были включены 165 411 пациентов, получавших статины в целях первичной сердечно-сосудистой профилактики. По данным анализа, оптимальное снижение показателя ХС ЛПНП в ответ на терапию статинами наблюдалось только у половины пациентов<sup>7</sup>.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» обсуждалась безопасность статинов, в том числе в контексте увеличения риска развития СД. В ряде эпидемиологических исследований показана связь между терапией статинами и развитием сахарного диабета. Так, в голландском популяционном исследовании с участием 9535 пациентов старше 45 лет без СД на момент включения в исследование применение статинов ассоциировалось с 38%-ным повышением риска развития СД 2-го типа. У пациентов с нарушенным гомеостазом глюкозы и лиц с избыточной массой тела/ожирением риск развития заболевания был выше<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P. et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) // Circulation. 2014. Vol. 129. № 6. P. 635–642.

<sup>7</sup> Akyea R.K., Kai J., Qureshi N. et al. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease // Heart. 2019. Vol. 105. № 13. P. 975–981.

<sup>8</sup> Ahmadizar F., Ochoa Rosales C., Glisic M. et al. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes // Br. J. Clin. Pharmacol. 2019. Vol. 85. № 5. P. 993–1002.



## Здравоохранение сегодня

В недавно опубликованном мета-анализе 20 исследований (18 когортных и два «случай – контроль») относительный риск развития СД у лиц, получавших статины, был достоверно выше на 44%<sup>9</sup>.

Согласно анализу Diabetes Prevention Program (DPP), риск новых случаев диабета повышается на 36% на фоне статинотерапии у пациентов с предиабетом. Длительность статинотерапии ассоциируется с риском диабета ( $p = 0,007$ ). При этом риск СД не зависит от уровня снижения ХС ЛПНП<sup>10</sup>.

На научных сессиях конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-

саммита эксперты проанализировали назначение гиполипидемической терапии пациентам старше 75 лет. В исследованиях ALLHAT-LLT и метаанализе двух крупных исследований JUPITER и HOPE-3 с участием пожилых пациентов польза от статинотерапии для первичной профилактики у лиц старше 75 лет поставлена под сомнение. В исследовании ALLHAT-LLT были включены 2867 пациентов старше 65 лет с гипертонией, но без указания на атеросклеротические ССЗ. Терапия правастатином не ассоциировалась с улучшением показателя общей смертности<sup>11</sup>.

В исследовании JUPITER изначально были включены 17 802 пациента обоего пола без ССЗ, причем 5695 участников в возрасте  $\geq 70$  лет. Терапия розувастатином 20 мг не влияла на достоверное снижение риска общей смерти. Зафиксирована высокая частота отказа от терапии розувастатином у лиц пожилого возраста – 17% в группе от 65 до < 70 лет и 21,6% – в группе  $\geq 70$  лет.

В исследовании HOPE-3 изучали эффективность розувастатина 10 мг у 12 705 лиц без ССЗ со средним сердечно-сосудистым риском. 3086 участников были в возрасте

<sup>9</sup> Casula M., Mozzanica F., Scotti L. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2017. Vol. 27. № 5. P. 396–406.

<sup>10</sup> Crandall J.P., Mather K., Rajpathak S.N. et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2017. Vol. 5. № 1. P. e000438.

<sup>11</sup> Han B.H., Sutin D., Williamson J.D. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial // JAMA Intern. Med. 2017. Vol. 177. № 7. P. 955–965.

Главное медицинское управление УД Президента РФ  
Российское общество скорой медицинской помощи

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## Научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Председатели и научные руководители:

**Д.Н. Вербовой**  
заместитель управляющего делами -  
начальник ГМУ УД Президента РФ

**В.В. Бояринцев**  
заместитель начальника ГМУ УД Президента РФ,  
профессор, заведующий кафедрой скорой  
медицинской помощи, неотложной и экстремальной  
медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

**С.Ф. Багненко**  
профессор, академик РАН,  
ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»  
Минздрава России, главный внештатный консультант  
по скорой медицинской помощи УД Президента РФ

Программа и регистрация:  
[eventumc.com](http://eventumc.com)

Реклама

Здание правительства Москвы  
Новый Арбат, 36

02 ОКТЯБРЯ  
2020



70 лет или старше. Статинотерапия не приводила к статистически значимому снижению ни частоты достижения комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, ни общей смерти<sup>12</sup>.

Совсем недавно был опубликован метаанализ 28 исследований с участием 187 000 пациентов, 14 500 (8%) из них в возрасте 75 лет и старше. Показано, что у пациентов 75 лет и старше применение статинов в качестве первичной профилактики не приводит к достоверному снижению основных неблагоприятных сосудистых событий<sup>13</sup>.

Несколько ранее был опубликован крупный ретроспективный анализ, основанный на данных более 46 000 пациентов в возрасте 75 лет и старше без клинически значимых атеросклеротических ССЗ. Установлено, что у пациентов 75 лет и старше без диабета терапия статинами не приводит к снижению частоты развития атеросклеротических заболеваний и смертности от всех причин. Польза от статинотерапии отсутствует и у пациентов старше 85 лет с диабетом<sup>14</sup>.

#### Мониторинг лабораторных показателей на фоне гиполипидемической терапии

Перед назначением гиполипидемической терапии и во время ее проведения необходимо следить за показателями липидов и ферментов. Согласно последним рекомендациям по дислипидемии, перед началом гиполипидемической терапии необходимо как минимум дважды выполнить анализ с интервалом одна-две недели, за исключением состояний, требующих немедлен-

ного назначения лекарственных препаратов (например, развитие острого коронарного синдрома или наличие у пациентов очень высокого риска). Ответ на терапию нужно оценить через  $8 \pm 4$  недели после начала приема лекарственных средств, а также через  $8 \pm 4$  недели после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей<sup>4</sup>.

После достижения целевого или оптимального уровня ХС показатели липидного спектра контролируют один раз в год (за исключением случаев, когда возникают проблемы с соблюдением указаний врача или имеются иные причины для более частого выполнения анализов). Показатель аланинаминотрансферазы (АЛТ) целесообразно оценивать перед началом лечения, через 8–12 недель после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств. На фоне статинотерапии рутинный контроль АЛТ не показан. Традиционно показатели липидного обмена определяют натощак. Однако результаты недавно выполненных исследований демонстрируют, что для большинства показателей различия между измерением натощак или после еды очень малы. Например, во многих исследованиях уровень триглицеридов, измеренный не натощак, превосходил натощаковое значение на  $\sim 0,3$  ммоль/л. Для большинства пациентов такое повышение не является клинически значимым. Поэтому в ряде руководств предусмотрено определение триглицеридов не натощак. Рассчитанный уровень ХС ЛПНП следует интерпретировать с осторожностью в случае определения уровня липидов не натощак.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования связи между

сердечно-сосудистыми событиями и уровнем липидов, измеренных натощак и не натощак у одних и тех же пациентов<sup>15</sup>. В post-hoc проспективное исследование были включены пациенты, ранее участвовавшие в рандомизированном исследовании ASCOT-LLA. У участников исследования измеряли показатели липидов натощак и не натощак с интервалом четыре недели. В аспекте ассоциации с развитием коронарных и атеросклеротических сердечно-сосудистых событий результаты измерения уровня липидов натощак и не натощак были одинаковыми. При этом согласованность показателей липидов натощак и не натощак позволила должным образом отнести пациентов к категориям риска ССЗ (95% случаев).

#### Заключение

Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» состоялась апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи по гиперхолестеринемии, а также артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца, диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, табачной зависимости, сахарному диабету 2-го типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинопрофилактике. В настоящее время все одобренные алгоритмы доступны для использования в клинической практике. ☺

<sup>12</sup> Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P. et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials // *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 20. P. 1979–1981.

<sup>13</sup> Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Armitage J., Baigent C. et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials // *Lancet*. 2019. Vol. 393. № 10170. P. 407–415.

<sup>14</sup> Ramos R., Comas-Cufi M., Martí-Lluch R. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study // *BMJ*. 2018. Vol. 362. ID k3359.

<sup>15</sup> Mora S., Chang C.L., Moorthy M.V., Sever P.S. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm // *JAMA Intern. Med.* 2019. Vol. 179. № 7. P. 898–905.