



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ЕОК/ЕОА
по диагностике и лечению дислипидемий 2016

Влияние никотиновой кислоты
на подфракционный спектр липопротеидов

Совершенствование медицинской помощи
пациентам с нарушениями липидного обмена

Здоровье кардиологов: кто, если не они?

Совместный доступ к данным.

Новая редакционная инициатива международного
комитета редакторов медицинских журналов.

Последствия для сети редакторов

Результаты клинического исследования FOURIER.

Новые возможности лечения пациентов
очень высокого сердечно-сосудистого риска

В ФОКУСЕ:

Дислипидемии

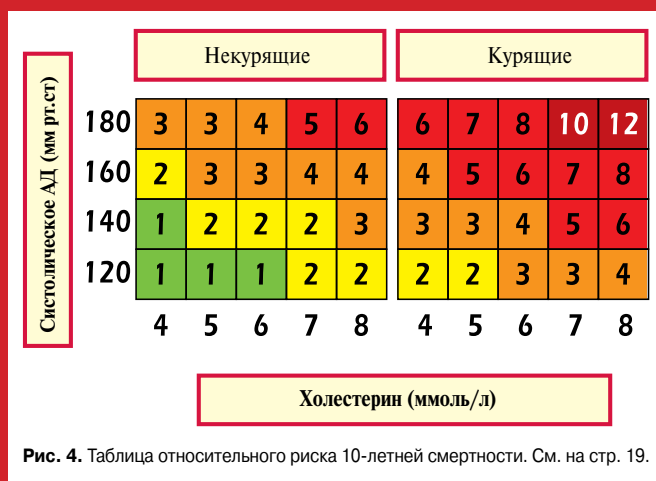


Рис. 4. Таблица относительного риска 10-летней смертности. См. на стр. 19.



I Московский Конгресс Кардиологов

21-22 Сентября 2017 г.

Тематическая выставочная экспозиция

Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе I Московского конгресса кардиологов, который состоится **21-22 сентября 2017 года** в Здании Правительства Москвы.

Конгресс проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» под руководством Департамента Здравоохранения города Москвы.

Цель конгресса:

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей кардиологов;
- обсуждение актуальных вопросов кардиологии с ведущими мировыми специалистами;
- совершенствование качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с кардиологическими заболеваниями как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе;
- обсуждение острых вопросов на стыке специальностей: неврологии, эндокринологии, гематологии и др.;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение.

Организационно-технический исполнитель:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные направления:

- кардиология в реальной клинической практике;
- вопросы фундаментальной кардиологии: от науки к практике;
- лечение инсультов: дружба кардиологов и неврологов;
- актуальные вопросы неотложной кардиологии.

Докладчики и аудитория:

В работе конгресса примут участие ведущие мировые, в том числе российские специалисты по клинической и фундаментальной кардиологии, а также по ряду смежных специальностей (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета:

Васильева Елена Юрьевна - д.м.н., профессор. Главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Выставочная экспозиция:

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

Время проведения:

21 и 22 сентября 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Адрес проведения:

Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36, Большой конференц-зал).

Посещение конгресса свободное.

Материалы Конгресса предоставляются при регистрации.

Вход по пригласительным билетам

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!

Координатор проекта: Мезенова Елена Александровна

Менеджеры проекта: Желтякова Ольга Александровна

Тихомирова Валерия Александровна



127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru
<http://www.imfd.ru>



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2015) 3,742
импакт-фактор (2015) 1,308

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (145) 2017

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галайчик А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Ежов М. В. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2015) 3,742
Impact-factor (2015) 1,308

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 5 (145) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Ezhov E. V. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий
Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016

7 *The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*
2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

ОФИЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

OFFICIAL INFORMATION

От имени целевой группы редакторов сети Европейского общества кардиологов
Совместный доступ к данным. Новая редакционная инициатива международного комитета редакторов медицинских журналов. Последствия для сети редакторов

78 *On behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force*
Data sharing: a new editorial initiative of the international committee of medical journal editors. Implications for the editors' network

Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
Результаты клинического исследования FOURIER.
Новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

85 *Advisory Board of Russian Society of Cardiology (RSC), Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP)*

Results of the clinical trial FOURIER. New opportunities for treatment of very high cardiovascular risk patients

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Артемьева Н. В., Ежов М. В., Покровский С. Н.
Влияние никотиновой кислоты на подфракционный спектр липопротеидов промежуточной, низкой и высокой плотности у пациентов с гиперлипотеинемией(а)

91 *Utkina E. A., Afanasieva O. I., Artemyeva N. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.*
Influence of nicotinic acid on subfractional spectrum of low, intermediate and high density lipoproteins in patients with hyperlipoproteinemia(a)

Кожокар К. Г., Урванцева И. А.
Совершенствование медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена (на примере работы Липидного центра "Окружного кардиологического диспансера "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", г. Сургут)

97 *Kozhokar K. G., Urvantseva I. A.*
Improvement of medical care for the patients with lipid disorders (case of Lipid center of the "District cardiological dispensary "Center for diagnostics and cardiovascular surgery", Surgut city)

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П.
Анализ влияния традиционных факторов риска на развитие ишемической болезни сердца при семейной гиперхолестеринемии

104 *Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Tikhova G. P.*
Analysis of the traditional risk factors influence on development of ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia

Рагино Ю. И., Тимошенко Н. А., Чернявский А. М., Цымбал С. Ю., Шрамко В. С., Каштанова Е. В.
Ассоциации биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов с электрофизиологическими признаками метаболической кардиомиопатии при коронарном атеросклерозе и метаболическом синдроме

111 *Ragino Yu. I., Timoshenko N. A., Chernyavsky A. M., Tsybmal S. Yu., Shramko V. S., Kashtanova E. V.*
Secretory biomolecules of visceral adipocytes associations with electrophysiological signs of metabolic cardiomyopathy in coronary atherosclerosis and metabolic syndrome

Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В.,
Осокина А. В., Кондрикова Н. В., Байракова Ю. В.,
Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Факторы риска и критерии оценки прогрессирования
некоронарного атеросклероза у пациентов через год
после коронарного шунтирования

117 Bezdenzhnykh A. V., Sumin A. N., Kazachek Ya. V.,
Osokina A. V., Kondrikova N. V., Bayrakova Yu. V., Ivanov S. V.,
Barbarash O. L.

The risk factors and evaluation criteria for progression
of atherosclerosis in one year post coronary bypass

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Ротарь О. П., Орлов А. В., Бояринова М. А., Солнцев В. Н.,
Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В.

Здоровье кардиологов: кто, если не они?

126 Rotar O. P., Orlov A. V., Boyarinova M. A., Solntsev V. N.,
Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.

Health of the cardiologists: who if not they?

Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Остапенко В. С.
Комбинированная антигипертензивная терапия:
“недостаточно изученные” комбинации

132 Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Ostapenko V. S.
Combination antihypertension therapy: the “underresearched”
combinations

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Акимбаева Ж., Аканов Ж., Мейманалиев Т.
Динамика диабетической стопы. Клинические исходы
(диабетическая стопа) у больных с артериальной
гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа
до и после внедрения протоколов диагностики и лечения
в Казахстане

140 Akimbaeva Zh., Akanov Zh., Meimanaliyev T.
Dynamics of the diabetic foot. Clinical outcomes (diabetic
foot) in hypertensives with type 2 diabetes before and after
implementation of guidelines on management in Kazakhstan

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л.
Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация
миокарда с позиций доказательной медицины:
взгляд кардиолога. Часть 2

146 Bezdenzhnykh N. A., Sumin A. N., Barbarash O. L.
Diabetes patient and myocardial revascularization
from the evidence guided perspective: cardiologist opinion.
Part 2

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

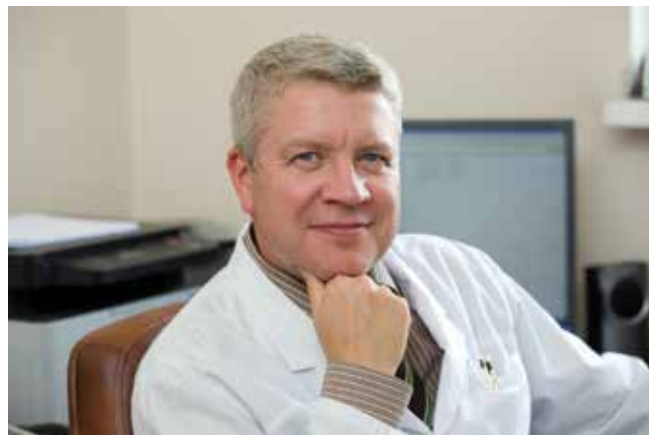
НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

В Ваших руках очередной номер Российского кардиологического журнала, большинство работ в котором посвящено проблеме дислипидемии. Несомненно, нарушения липидного обмена и, в первую очередь, гиперхолестеринемия (ГХС), являются ключевым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения. 2016 год ознаменовался выпуском новых рекомендаций Европейского общества кардиологов, посвященных ведению дислипидемии. Перевод полной версии представлен в данном выпуске. Необходимо отметить ключевые моменты обновленной версии рекомендаций. Во-первых, сохранение прежних абсолютных значений целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), однако относительное снижение на 50% и более от исходных значений 1,8-3,5 ммоль/л у категории очень высокого сердечно-сосудистого риска подразумевает клиническую пользу и безопасность при достижении вплоть до 0,9 ммоль/л. Это убедительно доказывают результаты недавно завершеного исследования FOURIER, показавшего, что дополнительное к базовой терапии статинами и мощное снижение ХС-ЛНП на 60% с помощью ингибитора PCSK9 приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 15-20%. Таким образом, тезис “чем ниже уровень холестерина, тем лучше” получил новое подтверждение в крупном рандомизированном клиническом исследовании. Во-вторых, для нашей страны ключевыми гиполипидемическими средствами для нормализации липидов крови и минимизации сердечно-сосудистого риска являются статины и эзетимиб. Несомненно, что оба ингибитора PCSK9 эволокумаб и алирокумаб, зарегистрированные в России, тоже постепенно начнут использоваться в случаях непереносимости статинов, недостижения целевого ХС-ЛНП у лиц с прогрессирующим течением атеросклероза и при тяжелых формах семейной ГХС. В-третьих, следует отметить, что определение концентрации липопротеида(а) (Лп(а)), признанного фактора риска атеротромбоза, целесообразно не только при высоком и очень высоком, но и при умеренном риске развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящем номере представлено исследование Е.А. Уткиной и соавт. по влиянию никотиновой кислоты на подфракции липопротеидов у лиц с повышенным уровнем Лп(а). Работа выполнена на высоком методическом уровне и является предпосылкой для новых исследований, направленных на коррекцию Лп(а).

Безусловно, для выявления перечисленных выше особых категорий больных должна проводиться кропотливая организационно-методическая работа. Создание липидных центров (кабинетов) на базе име-

Ежов Марат Владиславович
д.м.н.



ющих учреждений (как стационарных, так и амбулаторных) являются важной вехой в достижении успеха. Пример работы такого центра в г. Сургуте представлен в статье Кожокар К. Г. и Урванцевой И. А. В заключении Совета Экспертов РКО, НОА и РосОКР обсуждаются не только вопросы терапии дислипидемии, но и маршрутизации пациентов очень высокого риска, а также актуальность создания и внедрения регистров таких больных. Повышенное внимание лицам с семейной ГХС давно уделяется в г. Петрозаводске, в статье В.А. Корневой и соавт. представлен углубленный анализ факторов риска атеросклероза и наличия мутации гена рецептора ЛНП у лиц с данным заболеванием. В работе Ю.И. Рагино и соавт., выполненной в Новосибирске, обсуждаются новые данные об участии некоторых биомаркеров воспаления в развитии коронарного атеросклероза на фоне метаболического синдрома. Сотрудники Кемеровского НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (статья А.В. Безденежных и соавт.) изучили состояние больных в течение года после операции коронарного шунтирования и установили, что факторами, ассоциированными с прогрессированием атеросклероза, являются наличие мультифокального атеросклероза, уровень общего холестерина и ХС-ЛНП. Следует обратить внимание на проблему, поднятую в статье О.А. Ротарь и соавт., касающуюся анализа факторов риска атеросклероза и приверженности лечебно-диагностическим мероприятиям среди врачей, принявших участие в Российском национальном конгрессе кардиологов в г. Екатеринбурге в сентябре 2016г. Отрадно отметить, что у врачей, посещающих научно-образовательные мероприятия, имеется более здоровый профиль факторов образа жизни в сравнении с общей популяцией.

Несомненно, очередной выпуск Российского кардиологического журнала будет интересен, как практикующим врачам, так и научным сотрудникам, вовлеченным в решение проблем атеросклероза на разных этапах и звеньях российского здравоохранения.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Для качественного прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых лиц до сих пор нет универсальной шкалы — имеющей оптимальную производительность и включающей что-то помимо атеросклеротической болезни сердца. По результатам крупного исследования MESA в соединении с DHS (n=8823) и более чем 10 лет наблюдения de Lemos, et al. (2017) сформулировали шкалу риска, включающую ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, кальций коронарных артерий, уровень NT-proBNP, высокочувствительные тропонин Т и С-реактивный белок. Шкала показала хорошую эффективность в оценке общего и атеросклеротического сердечно-сосудистого риска.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Циркулирующий фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) предлагается в качестве маркера ремоделирования миокарда после острого инфаркта. Reindl, et al. (2017) изучили этот показатель у 88 пациентов со STEMI после первичного коронарного вмешательства. Методом МРТ сердца изучалось ремоделирование миокарда на первый-третий день после события и спустя 4 месяца. Обнаружено, что у лиц с высоким уровнем ФРФ-23 развивалось ремоделирование: отношение шансов в сравнении с теми, кто имел низкий уровень ФРФ-23 и у кого не было изменений миокарда, составило 14,1. Этот показатель может быть маркером ремоделирования после STEMI и реперфузии.

(По данным: *Heart*, 2017)

Низкий социально-экономический статус является предиктором летальности при мерцательной аритмии. К такому выводу пришли американские авторы Kargoli, et al. (2017) после анализа данных 4,5 тысяч пациентов, наблюдая их в течение 4,5 лет в среднем. После многофакторного анализа и последовательной регрессии была обнаружена независимая связь между смертельным исходом и низким социально-экономическим статусом (госпитализация по поводу фибрилляции предсердий) с отношением шансов 1,3.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2017)

Поскольку бывают ситуации, когда нужно прервать антигипертензивную терапию даже при тяжёлой гипертензии, Beeftink, et al. (2017) изучили безопасность такого прерывания. Было включено 604 пациента с трудноконтролируемой АГ и данные 604 пациентов из когорты со сходными характеристиками. Была произведена отмена препаратов на 30 дней со сбором множества показателей, включая АД, самочувствие, жалобы. Показано, что у 62% не было жалоб в связи с отменой, у 24% был дискомфорт, не требующий вмешательства, для 14% потребовалось назначение гипотензивных препаратов в связи с плохим самочувствием

и появлением дискомфорта. Число неблагоприятных событий было равно 31,2 на 1000 пациенто-лет, тогда как в когорте сравнения 51,2 пациенто-лет. Авторы заключают, что отмена антигипертензивной терапии для диагностических целей не повышает риск острых событий и переносится хорошо, если тщательно мониторировать состояние пациентов.

(По данным: *Hypertension*, 2017)

Китайские исследователи Sun, et al. (2017) сообщают о разработке потенциальных новых ингибиторов фактора Ха на основе дериватов тетрагидропиразолопиридина: 1,3,4-триазола, триазиолметила и частично насыщенного гетероциклического соединения. *In vitro* они показали ингибирующее действие на фактор Ха.

(По данным: *Bioorg Med Chem*, 2017)

Steppich, et al. (2017) обратились к функции тромбоцитов на фоне хронического приёма ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана. Среди параметров они изучали растворимый Р-селектин, тромбоспондин, фактор фон Виллебранда, бета-тромбоглобулин. В их исследовании 90 пациентов не удалось показать каких-либо значимых изменений в активности тромбоцитов.

(По данным: *J Thromb Thrombolysis*, 2017)

Авторы Forsblom, et al. (2017) указывают на тромбоцитопению, связанную с бактериемией метициллин-чувствительным золотистым стафилококком (MSSA). Подсчёт тромбоцитов проводился в моменты взятия культуры крови в начале лечения, на 3-й и 7-й дни. Всего изучены показатели 495 пациентов. Тромбоцитопения в начале и на 3-й день была ассоциирована со снижением температуры тела и наличием эндокардита. Летальность к 90 дням была выше у пациентов с тромбоцитопенией в каждый из моментов сбора крови. После многофакторного анализа тромбоцитопения на 3-й день показывала слабую связь (тенденцию) с неблагоприятным исходом, а на 7-й день — была достоверно с ним связана (отношение рисков 3,64); с первым анализом связи не было.

(По данным: *Eur J Clin Microbiol Infect Disease*, 2017)

Roveran Genga, et al. (2017) рассматривали вопрос уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) при септическом шоке. Было включено 180 пациентов, госпитализированных в состоянии септического шока. Острое повреждение почек (KDIGO 2-3) и долгосрочная сниженная расчётная СКФ были достоверно ассоциированы с низким уровнем ЛВП. Отношение шансов острого повреждения почек при низких ЛВП было ОШ=2,8, а продолжительного снижения СКФ ОШ=5,45 для ситуации септического шока.

(По данным: *J Intern Med*, 2017)

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ 2016

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий

При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (EACPR)

Авторы/члены рабочей группы: Alberico L. Catapano* (Председатель) (Италия), Ian Graham* (Председатель) (Ирландия), Guy De Backer (Бельгия), Olov Wiklund (Швеция), M. John Chapman (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Catriona S. Jennings (Англия), Ulf Landmesser (Германия), Terje R. Pedersen (Норвегия), Željko Reiner (Хорватия), Gabriele Riccardi (Италия), Marja-Riitta Taskinen (Финляндия), Lale Tokgozoglu (Турция), W. M. Monique Verschuren (Нидерланды), Charalambos Vlachopoulos (Греция), David A. Wood (Англия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Дополнительный участник: Marie-Therese Cooney (Ирландия)

Рецензенты: Lina Badimon (CPG координатор рецензентов) (Испания), Christian Funck-Brentano (CPG координатор рецензентов) (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Jan Borén (Швеция), Eric Bruckert (Франция), Alberto Cordero (Испания), Alberto Corsini (Италия), Pantaleo Giannuzzi (Италия), François Gueyffier (Франция), Goran Krstić (Хорватия), Maddalena Lettino (Италия), Christos Lionis (Греция), Gregory Y.H. Lip (Англия), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Davor Milicic (Хорватия), Juan Pedro-Botet (Испания), Massimo F. Piepoli (Италия), Angelos G. Rigopoulos (Германия), Frank Ruschitzka (Швейцария), José Tuñón (Испания), Arnold von Eckardstein (Швейцария), Michal Vrablik (Чехия), Thomas W. Weiss (Австрия), Bryan Williams (Англия), Stephan Windecker (Швейцария) и Reuven Zimlichman (Израиль).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Автор, ответственный за переписку: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, Multimedica IRCCS (MI), Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, Email: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland, Tel: +353 87 2622946, Email: ian@grahams.net

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Рабочие группы ESC: Атеросклероз и Сосудистая биология, Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сосудистая Патопфизиология и Микроциркуляция, Е-кардиология, Заболевания миокарда и перикарда, Периферийная циркуляция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия

письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и EAS и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 7–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Ключевые слова: дислипидемии, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, апоБелок В, общий кардиоваскулярный риск, лечение, образ жизни, лекарства, приверженность.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016), 37 (39): 2999–3058, doi:10.1093/eurheartj/ehw272

Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество.

Научное редактирование перевода выполнено: Ежовым Маратом Владимировичем, д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ.

2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 7–77

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Key words: dyslipidaemias, cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, apolipoprotein B, lipoprotein remnants, total cardiovascular risk, treatment, lifestyle, drugs, adherence.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	10
Предисловие	12
1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	13
1.1. Определение и обоснование	13
1.2. Разработка рекомендаций совместной рабочей группой	13
1.3. Экономическая эффективность профилактики	14
2. Общий риск сердечно-сосудистых заболеваний	15
2.1. Общая оценка сердечно-сосудистого риска	15
2.1.1. Обоснование для оценки общего риска ССЗ	15
2.1.2. Как использовать диаграммы оценки риска	20
2.2. Уровни риска	22
2.2.1. Стратегии вмешательства на основе оценки рисков	23
3. Лабораторное исследование липидного спектра	23
3.1. Исследование в состоянии натощак или после приема пищи?	24
3.2. Индивидуальные различия	25
3.3. Анализ уровня липидов и липопротеидов	25
3.3.1. Общий холестерин	26
3.3.2. Холестерин липопротеидов низкой плотности	26
3.3.3. Холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности	26
3.3.4. Холестерин липопротеидов высокой плотности	26
3.3.5. Триглицериды	27
3.3.6. Апобелки	27
3.3.7. Липопротеид(а)	27
3.3.8. Размер частиц липопротеидов	28
3.3.9. Генотипирование	28
4. Цели терапии	29
5. Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля	30
5.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности	32
5.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов	33
5.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности	33
5.4. Рекомендации по образу жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови	34
5.4.1. Масса тела и физическая активность	34
5.4.2. Пищевые жиры	35
5.4.3. Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон	35
5.4.4. Алкоголь	35
5.4.5. Курение	35
5.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемии	35
5.5.1. Фитостеролы	35
5.5.2. Монаколин и красный дрожжевой рис	36
5.5.3. Пищевые волокна	36
5.5.4. Соевый белок	36
5.5.5. Поликозанол и берберин	36
5.5.6. n-3 ненасыщенные жирные кислоты	36
5.6. Другие особенности здорового питания, способствующие предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний	37
6. Лекарственные препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии	37
6.1. Статины	37
6.1.1. Механизм действия	37
6.1.2. Эффективность профилактики ССЗ в клинических исследованиях	38

6.1.3. Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия	39
6.1.4. Лекарственные взаимодействия	40
6.2. Секвестранты желчных кислот	41
6.2.1. Механизм действия	41
6.2.2. Эффективность в клинических исследованиях	41
6.2.3. Побочные эффекты и взаимодействие	41
6.3. Ингибиторы всасывания холестерина	42
6.3.1. Механизм действия	42
6.3.2. Эффективность в клинических исследованиях	42
6.3.3. Побочные эффекты и взаимодействие	42
6.4. Ингибиторы PCSK9	42
6.4.1. Механизм действия	42
6.4.2. Эффективность в клинических исследованиях	43
6.4.3. Побочные эффекты и взаимодействие	43
6.5. Никотиновая кислота	43
6.6. Комбинации препаратов	43
6.6.1. Статины и ингибиторы всасывания холестерина	43
6.6.2. Статины и секвестранты желчных кислот	43
6.6.3. Другие комбинации	43
7. Препараты для лечения гипертриглицеридемии	44
7.1. Триглицериды и риск развития сердечно-сосудистой патологии	44
7.2. Определение гипертриглицеридемии	44
7.3. Стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы	44
7.4. Статины	45
7.5. Фибраты	45
7.5.1. Механизм действия	45
7.5.2. Эффективность в клинических исследованиях	45
7.5.3. Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие	46
7.6. Никотиновая кислота	46
7.6.1. Механизм действия	46
7.6.2. Эффективность в клинических исследованиях	46
7.7. n-3 жирные кислоты	47
7.7.1. Механизм действия	47
7.7.2. Эффективность в клинических исследованиях	47
7.7.3. Безопасность и лекарственное взаимодействие	47
8. Лекарственные препараты, влияющие на уровень липопротеидов высокой плотности (табл. 20)	47
8.1. Статины	48
8.2. Фибраты	48
8.3. Никотиновая кислота	48
8.4. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина	48
8.5. Дальнейшие перспективы	49
9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях	49
9.1. Наследственные дислипидемии	49
9.1.1. Комбинированная наследственная гиперлипидемия	49
9.1.2. Наследственная гиперхолестеринемия	49
9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия	49
9.1.2.2. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	51
9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей	51
9.1.3. Наследственная дисбеталипопротеидемия	52
9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии	52
9.1.4.1. Меры по предотвращению развития острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии	52
9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеидов (табл. 23)	53
9.2. Дети	53
9.3. Женщины	53
9.3.1. Первичная профилактика	54
9.3.2. Вторичная профилактика	54
9.3.3. Другие лекарственные препараты, снижающие уровень липидов	54
9.3.4. Гормональная терапия	54
9.4. Пациенты пожилого возраста	55
9.4.1. Первичная профилактика	55
9.4.2. Вторичная профилактика	55
9.4.3. Побочное действие, лекарственное взаимодействие и приверженность к лечению	56
9.5. Диабет и метаболический синдром	56
9.5.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и СД 2 типа (табл. 25)	57
9.5.2. Гиполипидемическая терапия	57
9.5.2.1. ХС-ЛНП	57
9.5.2.2. ТГ и ХС-ЛВП	57

9.5.3. Стратегии лечения пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом	58
9.5.4. СД 1 типа	58
9.6. Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства	59
9.6.1. Особенности лечения дислипидемии при ОКС	59
9.6.2. Особенности лечения дислипидемии при плановом ЧКВ	59
9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца	60
9.7.1. Профилактика развития СН у пациентов с коронарной патологией	60
9.7.2. Хроническая СН	60
9.7.3. Пороки сердца	60
9.8. Аутоиммунные заболевания	60
9.9. Хроническая болезнь почек	61
9.9.1. Липидный профиль при хронической болезни почек	61
9.9.2. Данные в пользу гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	61
9.9.3. Безопасность проведения гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	62
9.9.4. Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	62
9.10. Пациенты, перенесшие трансплантацию (табл. 31)	63
9.11. Заболевания периферических артерий	64
9.11.1. Оклюзионные заболевания артерий нижних конечностей	64
9.11.2. Атеросклероз сонных артерий	64
9.11.3. Атеросклероз артерий сетчатки	64
9.11.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты	64
9.11.5. Атеросклероз почечных артерий	65
9.12. Инсульт	65
9.12.1. Первичная профилактика	65
9.12.2. Вторичная профилактика	65
9.13. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека	66
9.14. Расстройства психики	67
10. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты (табл. 36)	68
11. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и назначенной лекарственной терапии	71
11.1. Приверженность здоровому образу жизни	71
11.2. Приверженность к терапии	71
12. Основные позиции настоящих рекомендаций	75
13. Приложение	76
Список литературы: http://www.escardio.org/guidelines	77

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

АНА — (American Heart Association) Американская ассоциация сердца
 ACCA — (Acute Cardiovascular Care Association) Ассоциация неотложной сердечно-сосудистой помощи
 ACC — (American College of Cardiology) Американский колледж кардиологов
 CTT — (Cholesterol Treatment Trialists) — объединенная группа исследователей лечения гиперхолестеринемией
 DLCN — (Dutch Lipid Clinic Network) Голландские липидные клиники
 EACPR — (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation) Европейская ассоциация профилактики ССЗ и реабилитации
 EMA — (European Medicines Agency) Европейское медицинское агентство
 FDA — (US Food and Drug Administration) Администрация продуктов питания и лекарственных средств США
 NICE — (National Institute for Health and Care Excellence) Национального института здравоохранения
 NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 EMA — (European Medicines Agency) Европейское медицинское агентство
 ЕОК, ESC — (European Society of Cardiology) Европейское общество кардиологов

ЕОА, EAS — (European Atherosclerosis Society) Европейское общество атеросклероза
 КПП — комитет ЕОК по практическим руководствам

Клинические исследования, программы, регистры

GWAS — genome-wide association studies
 SEAS — Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
 IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
 SHARP — Study of Heart and Renal Protection
 AIM-HIGH — Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
 HPS2-THRIVE — Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
 REVEAL — Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification
 REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial
 STRENGTH — Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
 REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
 FACE-BD — Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders
 HHS — Helsinki Heart Study
 VA-HIT — Veterans Affairs Highdensity lipoprotein Intervention Trial

BIP — Bezafibrate Infarction Prevention
 FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
 ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
 FATS — Familial Atherosclerosis Treatment Study
 HATS — HDL-Atherosclerosis Treatment Study
 ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
 ACCELERATE — Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes
 Dal-OUTCOMES — Dalcetrapib Outcomes
 AFCAPS-TEXCAP — Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention
 JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
 PROSPER — Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
 SAGE — Studies Assessing Goals in the Elderly
 4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study
 HPS — Heart Protection Study
 LIPID — Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
 CARE — Cholesterol and Recurrent Events
 TNT — Treatment to New Targets
 SALTIRE — Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
 ASTRONOMER — Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin
 IDEAL — Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial
 SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
 4D — Die Deutsche Diabetes Dialyse studie
 AURORA — A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events
 KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes
 UMPIRE — Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events
 FOCUS — Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention

Сокращения

АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 апо(a) — апобелок (a)
 апоA1 — апобелок A1
 апоB — апобелок B
 апоCIII — апобелок CIII
 апоE — апобелок E
 АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВИЧ — вирусом иммунодефицита человека
 ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГТГ — гипертриглицеридемия
 ДПАТ-2 — диацилглицерол ацилтрансфераза-2
 ДИ — доверительный интервал
 ЕС — Европейский союз
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМ — инфаркт миокарда
 ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности
 ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности
 Лп(a) — липопротеид (a)
 ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
 ЛПЛ — фермент липопротеинлипазы
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОР — относительный риск
 ОХС — общий холестерин
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 СГХС — семейная гиперхолестеринемия
 СД — сахарный диабет
 СД 1 типа — сахарный диабет 1 типа
 СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа
 СН — сердечная недостаточность
 СРБ — С-реактивный белок
 СС — сердечно-сосудистый
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССР — сердечно-сосудистый риск
 ТГ — триглицериды
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТИМ — толщина комплекса интима-медиа сонных артерий
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС-нЛВП — холестерин, не связанный ЛВП
 ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности
 ЧБНЛ — число пролеченных для предотвращения одного исхода
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 СЕТР — (cholesteryl ester transfer protein) — ингибитор транспортного белка эфиров холестерина
 FDC — (fixed-dose combination) — лекарство с фиксированной комбинацией
 HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
 LAL — (lysosomal acid lipase) — лизосомная липаза
 PPAR — peroxisome proliferator-activated receptor
 PPAR-α — (peroxisome proliferator-activated receptor-α)
 PCSK9 — (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — кодирующий фермент пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9

Предисловие

В рекомендациях приводятся обобщение и оценка всех сведений, имеющихся на момент написания и касающихся определенной проблемы, с целью предоставления врачам дополнительной информации для выбора наилучшей стратегии лечения отдельных пациентов в конкретных условиях с учетом их влияния на результаты лечения и соотношения риск — польза конкретных диагностических и терапевтических мероприятий. Рекомендации должны помочь врачам принять решение в ежедневной клинической практике. Тем не менее, окончательное решение о тактике лечения конкретного пациента принимает лечащий врач.

Большое количество рекомендаций было издано Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом атеросклероза (ЕОА) в последние годы. Вследствие влияния клинической практики, были изданы критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы сделать все решения переносимыми в практику использующему врачу. Рекомендации по формулировке и составлению руководств ЕОК представлены на его сайте (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют официальное мнение ЕОК на соответствующую тему и регулярно обновляются.

Члены данной рабочей группы выбирались ЕОК, включая EACPR, и ЕОА из числа профессионалов, занятых в лечении пациентов с соответствующей патологией. Выбранные эксперты провели детальный обзор опубликованных данных в области диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с данной нозологией в соответствии со стратегией комитета ЕОК по практическим руко-

водствам (КПР). Выполнена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая исследование соотношения риска/пользы. По имеющимся данным были изучены ожидаемые эффекты на общее состояние здоровья населения в большой популяции. Уровень доказательности и убедительность рекомендаций по каждому пункту лечения были взвешены и расположены по степеням в соответствии с предопределенными шкалами, как показано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании данных рекомендаций заполняли формы, отражающие конфликт интересов, относительно любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, их можно найти на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в соглашениях, представляющих интерес одной из сторон и возникшие во время написания Руководства должны быть поданы в ЕОК и ЕОА и обновлены. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК и ЕОА без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

Издание нового Руководства, подготавливаемого рабочей группой, группой экспертов или советами, курируется и координируется КПР. Комитет также отвечает за процесс одобрения Руководства, которое проходит тщательный анализ КПР и независимыми экспертами. После получения рецензий, документ одобряется всеми экспертами рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal* и в *Atherosclerosis*. Руководство разработано с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент написания.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Задача разработки Руководства ЕОК и ЕОА охватывает не только интеграцию наиболее актуальных исследований, но, так же создание образовательных инструментов и реализацию программ по рекомендациям. Для реализации принципов Руководства производятся компактные формы рекомендаций, обобщающие презентации, буклеты с основными тезисами, брошюры для пациентов, а также электронная версия для цифровых приложений (смартфонов и т.п.). Перечисленные версии рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на веб-сайте ЕОК. Национальным кардиологическим обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрить Руководства ЕОК. Реализация программы необходима, так как соблюдение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Обзоры и регистры необходимы для подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием руководств и внедрением их в клиническую практику.

В своей практической деятельности, а также при проведении и внедрении превентивных, диагностических и терапевтических стратегий, врачам предлагается учитывать рекомендации Руководства ЕОК и ЕОА. Тем не менее, приводимые Рекомендации не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного случая, включая обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении назначения лекарственных препаратов или использования медицинских изделий, действующим на момент назначения лечения.

1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

1.1. Определение и обоснование

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает >4 миллионов человек. Из них большую часть составляют женщины (2,2 млн, 55%), чем мужчины (1,8 млн, 45%), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин (490 тыс против 193 тыс) [1]. Профилактика определяется как скоординированная схема действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. ССЗ занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов для данных заболеваний. Большинство пациентов

выживают после первого эпизода ССЗ и находятся в группе с высоким риском рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, в частности диабета и ожирения, увеличивается. Важность профилактики ССЗ сложно переоценить, и она должна проводиться на разных уровнях: (1) в общей популяции путем поощрения здорового образа жизни [2] и (2) на индивидуальном уровне у пациентов с средним и высоким риском развития ССЗ или у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, путем устранения вредных привычек (например, неправильное питание, отсутствие физической активности, курение), а также за счет сокращения факторов риска ССЗ, таких как увеличение липидов в плазме крови или повышение артериального давления (АД). Профилактика эффективна в снижении влияния ССЗ; устранение факторов риска способно предотвратить по меньшей мере 80% ССЗ и даже 40% раковых заболеваний, обеспечивая тем самым нишу для других хронических заболеваний [3, 4].

1.2. Разработка рекомендаций совместной рабочей группой

Настоящие рекомендации представляют собой основанный на фактических данных консенсус рабочих групп ЕОК и ЕОА.

При оценке текущих данных и выявлении оставшихся пробелов в знаниях в управлении профилактикой дислипидемий, рабочая группа разработала рекомендации по мерам предотвращения ССЗ в клинической практике, контролируя повышенные уровни липидов в плазме крови. В ходе разработки рекомендаций, рабочая группа следовала критериям качества, которые могут быть найдены на сайте <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>. Рекомендации разбиты на классы рекомендаций (табл. 1) и уровни доказательности (табл. 2).

Этот документ был разработан для специалистов в области здравоохранения, чтобы облегчить информирование отдельных лиц о риске ССЗ и пользе от принятия и поддержания здорового образа жизни, а, следовательно, и раннего изменения их риска ССЗ. Кроме того, рекомендации предоставляют возможности для медицинских работников продвигать новейшие стратегии вмешательства и интегрировать эти стратегии на национальном или региональном уровне профилактики, и перевести их на местный уровень, в соответствии с рекомендациями доклада о состоянии неинфекционных заболеваний 2010 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5].

К коррекции сердечно-сосудистого риска (ССР) предлагается подход по профилактике на протяжении всей жизни [6]. Это означает, что помимо улучшения образа жизни и коррекции факторов риска у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, и у тех,

кто в группе повышенного риска развития ССЗ, следует поощрять здоровых людей всех возрастов на принятие или поддержание здорового образа жизни. Медицинские работники играют важную роль в достижении этой цели в своей клинической практике.

1.3. Экономическая эффективность профилактики

Ключевые моменты

- Профилактика ССЗ либо путем изменения образа жизни, или медикаментозно, является экономически выгодной во многих сценариях, как на популяционном уровне, так и у лиц с высоким риском.
- Экономическая эффективность зависит от нескольких факторов, в том числе от исходного уровня ССР, стоимости лекарственных препаратов или других мер, процедур материальной компенсации, а также превентивных стратегий.

В 2009г расходы на здравоохранение, связанные с ССЗ в Европе составили 106 млрд евро, что составляет ~9% от общих расходов на здравоохранение во всех странах Европейского союза (ЕС) [8]. В США прямые годовые затраты на ССЗ по прогнозам утроятся в период между 2010 и 2030гг [9]. Таким образом, ССЗ представляют собой значительное экономическое бремя для общества, что требует эффективного подхода к профилактике ССЗ. Существует консенсус в пользу подхода, сочетающего стратегии для улучшения сердечно-сосудистого (СС) здоровья среди населения в целом и у детей, руководствуясь действиями по улучшению СС здоровья у лиц с повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ.

Большинство исследований по оценке экономической эффективности профилактики ССЗ объединяют доказательства клинических исследований с подходами моделирования, в то время как данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) относительно скудны [7, 10, 11]. Результаты эффективности затрат сильно зависят от таких параметров, как возраст целевого населения, общий популяционный риск ССЗ и стоимость вмешательств. Таким образом, результаты, полученные в одной стране, могут быть неприменимы в другой. Более того, меры, такие как внедрение дженериков, могут значительно изменить экономическую эффективность [12]. В целом, изменение образа жизни может быть более экономически выгодным на популяционном уровне, чем медикаментозное лечение (табл. 3).

Более чем наполовину снижение смертности от ССЗ за последние три десятилетия было обусловлено изменениями факторов риска на популяционном уровне, в первую очередь снижением уровня холестерина, АД и курения [13-16]. Эта благоприятная тенденция частично нивелируется за счет увеличения других основных факторов риска, таких как ожирение и диабет 2 типа [13-16]. Старение насе-

Таблица 3

Предложения по реализации здорового образа жизни

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
На популяционном уровне меры, направленные на внедрение здорового образа жизни, являются экономически более эффективными, чем медикаментозное вмешательство.	IIa	B	7

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

ния также вносит свой вклад в повышение абсолютного количества ССЗ [17].

Некоторые мероприятия на популяционном уровне оказали эффективное влияние на образ жизни людей, что привело к успеху: осведомленность и знание того, как образ жизни влияет на риск ССЗ, увеличились в последнее десятилетие и, несомненно, способствовали снижению частоты курения и уровня холестерина. Кроме того, легализация пропаганды здорового образа жизни, например, снижение потребления соли и запреты на курение, является экономически эффективной в предотвращении ССЗ [18-22].

Снижение уровня холестерина в крови на фоне статинов [10, 11, 23-25] и контроль АД также экономически эффективны [26, 27]. Важно отметить, что значительная часть пациентов, принимающих гиполлипидемические или антигипертензивные препараты не в состоянии принимать их адекватно или в дозе, необходимой для достижения своих терапевтических целей [28, 29] с клиническими и экономическими последствиями [30]. Меры, направленные на улучшение приверженности к лечению, являются экономически выгодными [31, 32].

Было высказано предположение о том, что предписание всей популяции старше 55 лет одной таблетки, содержащей комбинацию СС препаратов (поли-) может предотвратить 80% ССЗ [33] и быть экономически эффективным [34]. Часть экономической эффективности составной таблетки связана с улучшением приверженности к лечению, но какая комбинация препаратов является наиболее экономически выгодной, в которой целевое население нуждается, должна быть исследована [35].

Определена доказательная база усилий и затрат в отношении влияния на здоровье. Они могут быть представлены в виде пирамиды (рис. 1), в основании которой находятся вмешательства на уровне популяции, а на вершине — на индивидуальном уровне [36].

Экономическая эффективность профилактики ССЗ была рассчитана исходя из различных условий. По данным ВОЗ, социально-средовые изменения могут стоить <1\$ на человека в год, в то время как вмешательства на индивидуальном уровне значи-

тельно более дорогостоящие [37]. В докладе Национального института здравоохранения (NICE) подсчитано, что национальная программа Великобритании, направленная на снижение популяционного ССР на 1% способна предотвратить 25000 случаев ССЗ и сэкономить 40 млн евро в год [38]. Показатели смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) можно сократить вдвое даже при умеренной модификации факторов риска [39], и было высказано предположение, что лишь изменения приоритетов в питании могли бы сократить вдвое смертность от ССЗ [40].

Существует консенсус, что все уровни пирамиды должны служить целью, но акцент должен быть сделан на втором уровне. Нацеливание на более низкие уровни пирамиды воздействия на здоровье является социально-экономической задачей и поможет ликвидировать разрыв в СС здоровье, который не уменьшается, несмотря на значительные улучшения в лечении ССЗ в последние десятилетия [9, 10].

Имеющиеся пробелы в данных

- Большинство исследований эффективности затрат полагаются на моделирование. Дополнительные данные необходимы из рандомизированных контролируемых исследований.
- Эффективность полипилюли в первичной профилактике ожидает дальнейшего изучения.

2. Общий риск сердечно-сосудистых заболеваний

2.1. Общая оценка сердечно-сосудистого риска

В данном руководстве под ССР понимают вероятность возникновения у пациента ССЗ, обусловленного развитием атеросклероза в течение определенного периода.

2.1.1. Обоснование для оценки общего риска ССЗ

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике рекомендуют оценку общих рисков заболевания коронарных артерий или ССР, так как атеросклеротические ССЗ являются итогом целого ряда факторов риска, и профилактика ССЗ у конкретного пациента должна быть адаптирована к его/ее общему риску: чем выше риск, тем более активными должны быть действия по профилактике.

Доступны многие системы оценки рисков, в том числе модели Framingham [41], SCORE [42], ASSIGN [43], Q-риск [44], PROCAM [45], Reynolds [46, 47], CUORE [48], Pooled Cohort equations [49] и Globorisk [50]. Большинство рекомендаций используют одну из этих систем оценки риска [50–52].

Одним из преимуществ системы SCORE является то, что она может быть откалибрована для использования в различных популяциях с учетом различий



Рис. 1. Пирамида воздействия на здоровье.

в смертности от ССЗ и распространенности факторов риска. Существуют специфические версии для отдельных стран: Бельгии, Кипра, Чехии, Германии, Греции, Польши, Словакии, Испании, Швейцарии и Швеции, и электронные версии для Боснии и Герцеговины, Хорватии, Эстонии, Франции, Румынии, России и Турции, которые можно найти на сайте <http://www.heartscore.org>. Другие системы оценки риска также могут быть пересчитаны, но это сделать проще для смертности, чем суммарных СС событий. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике (версия 2012) [6] рекомендуют использовать систему SCORE, поскольку она основана на большом наборе европейских данных.

Диаграммы риска SCORE предназначены для облегчения оценки риска у практически здоровых лиц, не имеющих задокументированных ССЗ. Пациенты, у которых в анамнезе острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, подвержены очень высокому риску повторного события и автоматически квалифицируются для ведения (табл. 6).

Принципы оценки риска, разработанные для данных рекомендаций, могут быть определены, как следующие:

(1) Пациенты:

- с наличием ССЗ;
- страдающие сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа;
- с очень высоким уровнем отдельных факторов риска;
- страдающие хронической болезнью почек (ХБП) (относится к Разделу 9.9) автоматически относятся к группе очень высокого или высокого общего риска развития ССЗ и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

(2) Всем остальным пациентам для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использование специальных систем, например, SCORE, так как у многих людей имеются несколько факторов риска, сочетание которых может неожиданно определить высокий ССР.

По системе SCORE оценивается вероятность развития в ближайшие 10 лет первого фатального события, обусловленного атеросклеротическим поражением артерий, будь то инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или другое окклюзионное поражение сосудов, включая внезапную сердечную смерть. В соответствии с этой системой в Европе выделяют регионы с высоким и низким риском развития фатальных ССЗ, что нашло отражение в двух вариантах шкал оценки риска в этих регионах (рис. 2 и 3). Учитываются все нозологические единицы, согласно международной классификации болезней, которые можно обоснованно отнести к атеросклеротическим. В большинстве других систем оценивается только риск развития ишемической болезни сердца.

Причиной внедрения системы, которая оценивает фатальные события в противоположность к сумме фатальных и нефатальных событий, является то, что нефатальные события различаются по дефиниции, зависят от диагностических тестов и методов обследования, которые очень варьируют, приводя к широкому разбросу коэффициентов для преобразования фатальных в общие события. Кроме того, шкалы общих событий в отличие от тех, которые основаны на смертности, не могут быть откалиброваны для оценки различных популяций.

Естественно, что риск фатальных и нефатальных событий выше, и клиницисты часто просят провести именно эту оценку. Данные SCORE показывают, что общий риск ССЗ примерно в три раза выше, чем риск фатального ССЗ у мужчин, так что 5% риск по шкале SCORE переводится в ~15% риск ССЗ от общего (фатальный + нефатальный); коэффициент равен ~4 для женщин и ниже у пожилых людей.

Клиницисты часто просят пороговые значения для определенных вмешательств. Это проблематично, так как риск представляет собой непрерывный процесс, и не существует никакого порога в котором, например, лекарство может автоматически быть определено. Это верно для всех непрерывных факторов риска, таких как уровень холестерина или систолическое АД. Таким образом, цели, которые предлагаются в этом документе отражают эту концепцию.

Конкретная проблема относится к молодым людям с высоким уровнем факторов риска; низкий абсолютный риск может скрывать очень высокий относительный риск, требующий интенсивной коррекции образа жизни. Для того, чтобы мотивировать молодых людей к этому, может быть полезна оценка их относительного риска, иллюстрирующего, что

изменение образа жизни может существенно снизить относительный риск (рис. 4).

Другим подходом в решении этой проблемы у молодых людей является использование возрастных рисков. Возрастным риском человека с несколькими факторами риска становится возраст человека с тем же уровнем риска, но с идеальным профилем по другим факторам риска. Таким образом, 40-летний человек с несколькими факторами риска может иметь возрастной риск ≥ 60 лет. Возрастной риск — легкий способ, иллюстрирующий вероятное сокращение средней продолжительности жизни, которому подвергается молодой человек с низким абсолютным и высоким относительным риском ССЗ, если превентивные меры не принимаются. Возрастной риск оценивается по SCORE (как показано на рисунке 5). На этом графике, возрастной риск какого-либо пациента оценивается по сравнению с человеком с идеальными уровнями факторов риска, которые были приняты у как некурящего, с общим холестерином 4 ммоль/л (155 мг/дл) и систолическим АД 120 мм рт.ст. Возрастной риск также автоматически рассчитывается с помощью HeartScore (<http://www.heartscore.org>).

Возрастной риск, как было показано, не зависит от ССЗ [51, 52] или использования системы оценки риска, основанную на смертности от ССЗ или общего числа СС событий. Возрастной риск может быть использован для любой популяции независимо от исходного риска или глобальных изменений смертности, и, следовательно, исключает необходимость пересчета. В настоящий момент, возрастной риск рекомендуется учитывать при обсуждении риска особенно у молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском. Не рекомендуется в настоящее время принимать решения для лечения по возрастному риску.

Пожизненный риск является еще одним подходом, иллюстрирующим влияние факторов риска, который может быть применим у молодых людей [53]. Чем больше нагрузка факторов риска, тем выше пожизненный риск. Этот подход формирует более высокие показатели риска у молодых людей из-за их более длительного воздействия в течение жизни. Поэтому является более полезным в качестве способа, иллюстрирующего риски, но не в качестве рекомендаций для лечения, так как терапевтические вмешательства основаны на фиксированном периоде времени, а не пожизненном, и такой подход, вероятно, приведет к чрезмерному употреблению лекарств молодыми людьми.

Другая проблема связана с пожилыми людьми. В некоторых возрастных категориях, особенно у мужчин, риск смерти от СС патологии оценивается на уровне 5-10% на основании возраста, даже когда другие уровни СС факторов риска являются относительно низкими. Это может привести к чрезмерному

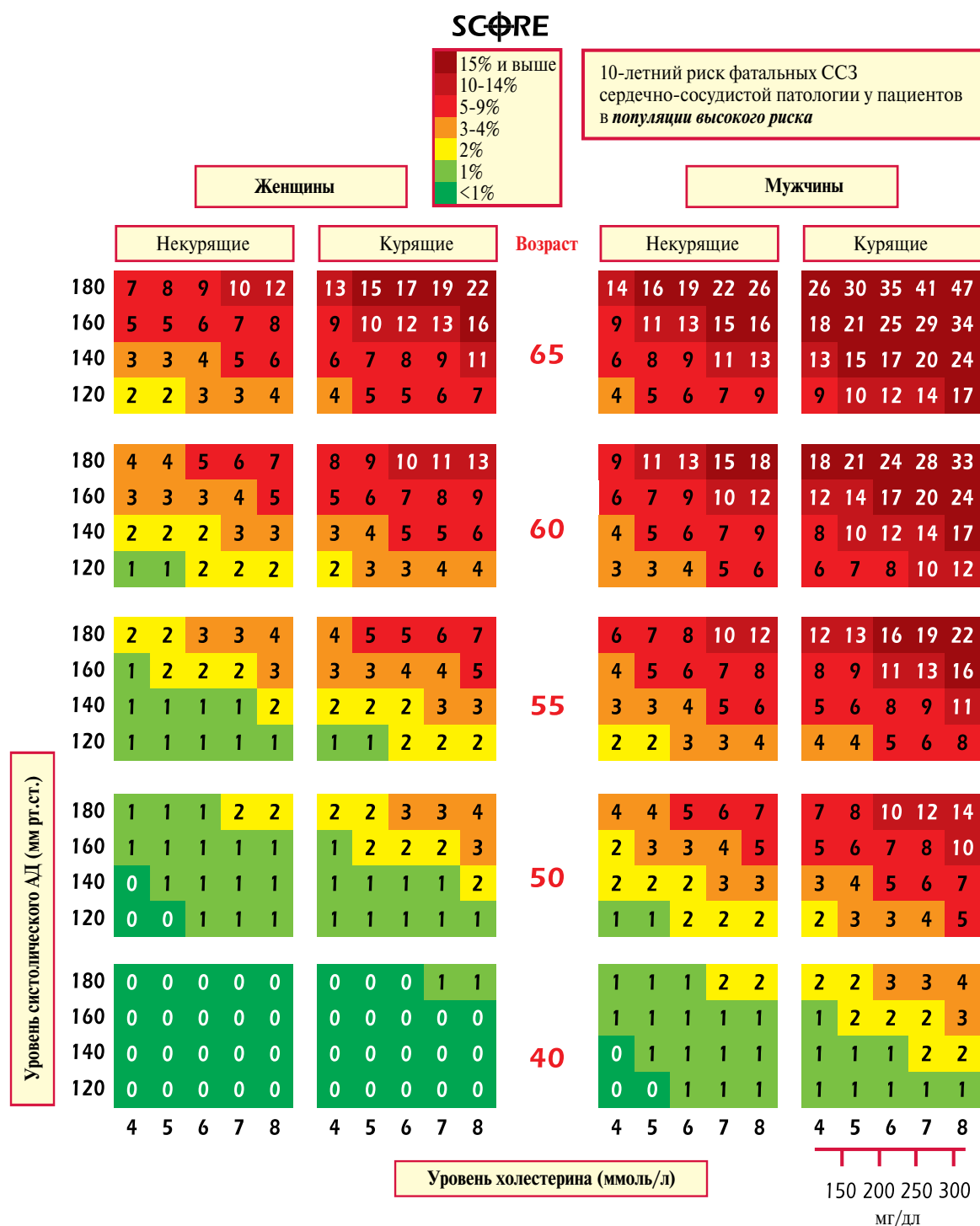


Рис. 2. Таблица оценки риска SCORE.

Примечание: Риск развития фатальной сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет у пациентов в популяции высокого риска на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и общего холестерина. Для перевода фатального риска в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо полученное значение умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у пациентов пожилого возраста. Внимание: таблицы SCORE используются у пациентов без диагностированных ССЗ, диабета, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или очень высоких уровней индивидуальных факторов риска, т.к. такие пациенты уже находятся в группе высокого риска и требуют интенсивного ведения.

употреблению лекарственных препаратов пожилыми людьми, поэтому уровень риска должен тщательно оцениваться клиницистом. Недавние исследования показали, что бета-коэффициенты не являются

постоянными с увеличением возраста, и система SCORE завышает риск у пожилых людей [54]. Эта статья включает в себя графики, касающиеся лиц старше 65 лет. В то время как они получают пользу

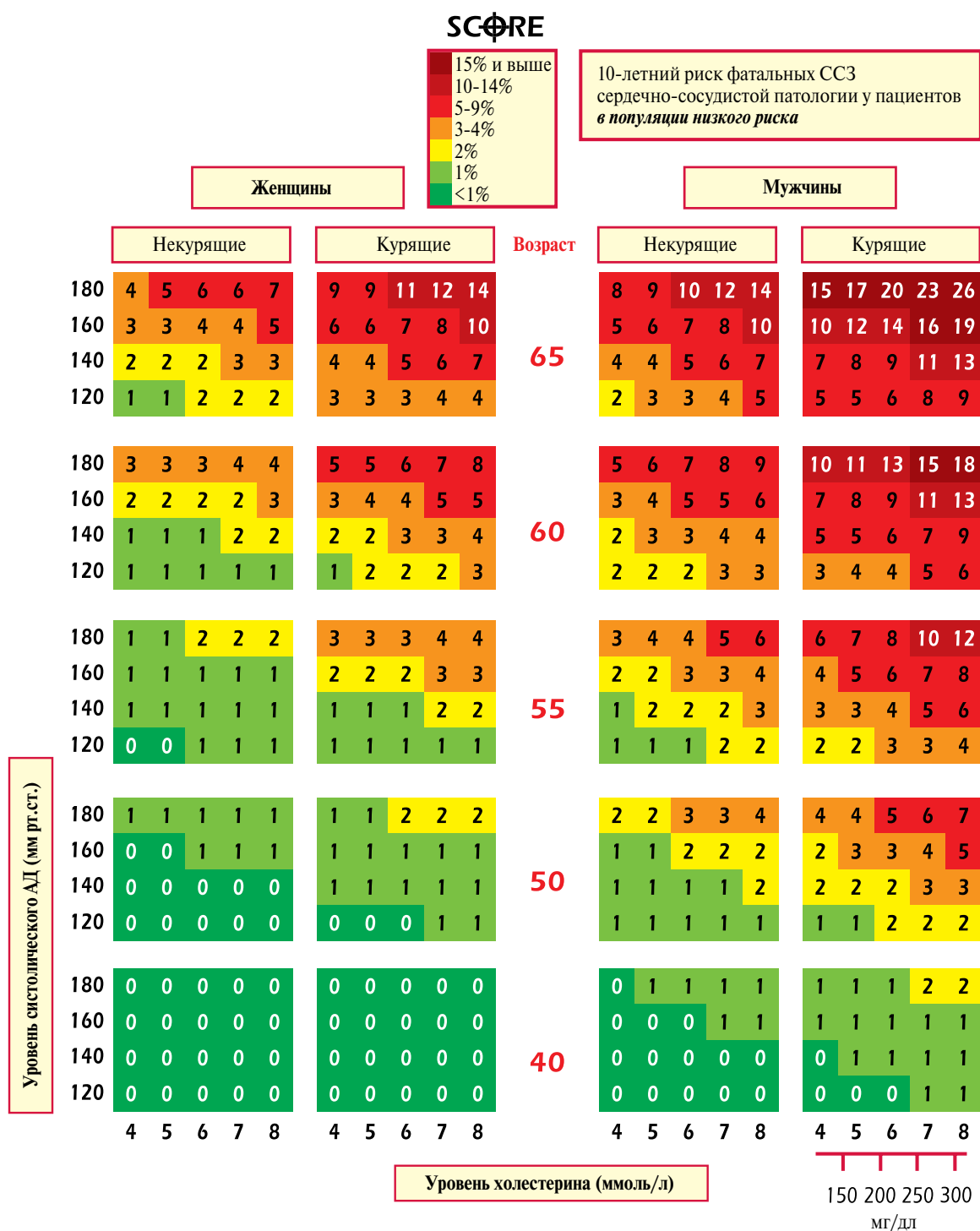


Рис. 3. Таблица оценки риска SCORE.

Примечание: Риск развития смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у пациентов в популяции низкого риска на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и ОХС. Для перевода риска развития летального явления в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у пациентов пожилого возраста. Внимание: таблицы SCORE используются у пациентов без диагностированных ССЗ, диабета, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или очень высоких уровней индивидуальных факторов риска, т.к. такие пациенты уже находятся в группе высокого риска и требуют интенсивного ведения.

от прекращения курения и контроля артериальной гипертензии и гиперлипидемии, требуется клиническое решение для того, чтобы избежать побочных эффектов от чрезмерного употребления лекарств.

Диаграммы SCORE составлены как для уровня общего холестерина (ОХС), так и для соотношения ОХС к холестерину липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП). Однако, последующая работа по базе дан-



Рис. 4. Таблица относительного риска 10-летней смертности.

Примечание: Следует еще раз обратить внимание на то, что в данной таблице представлен ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ, а не абсолютный риск. Риск соотносится с 1 в нижнем левом углу таблицы. Таким образом, у человека, который попадает в значения таблицы в верхнем углу справа, риск в 12 раз выше, чем у человека, который попадает в значения таблицы в нижнем углу слева.

ных SCORE показала, что ХС-ЛВП может вносить больший вклад в оценку риска, если ввести его уровень как отдельный показатель, а не в составе соотношения. Например, уровень ХС-ЛВП модифицирует риск развития ССЗ при использовании таблицы SCORE [55] вне зависимости от возраста, пола, включая женщин пожилого возраста. Это особенно важно при уровнях риска чуть ниже 5% порога для интенсивной модификации риска; если у таких лиц уровень ХС-ЛВП снижен, то это означает, что реальный риск гораздо выше, и им необходимо начать активное вмешательство по коррекции дислипидемии. Материалы с диаграммами, включающими в себя ХС-ЛВП, доступны на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Дополнительное влияние ХС-ЛВП при оценке риска показано на рисунках 6 и 7, где используются данные ХС-ЛВП. Электронная версия SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>) была изменена с учетом включения ХС-ЛВП в постоянную основу; мы рекомендуем его использова-

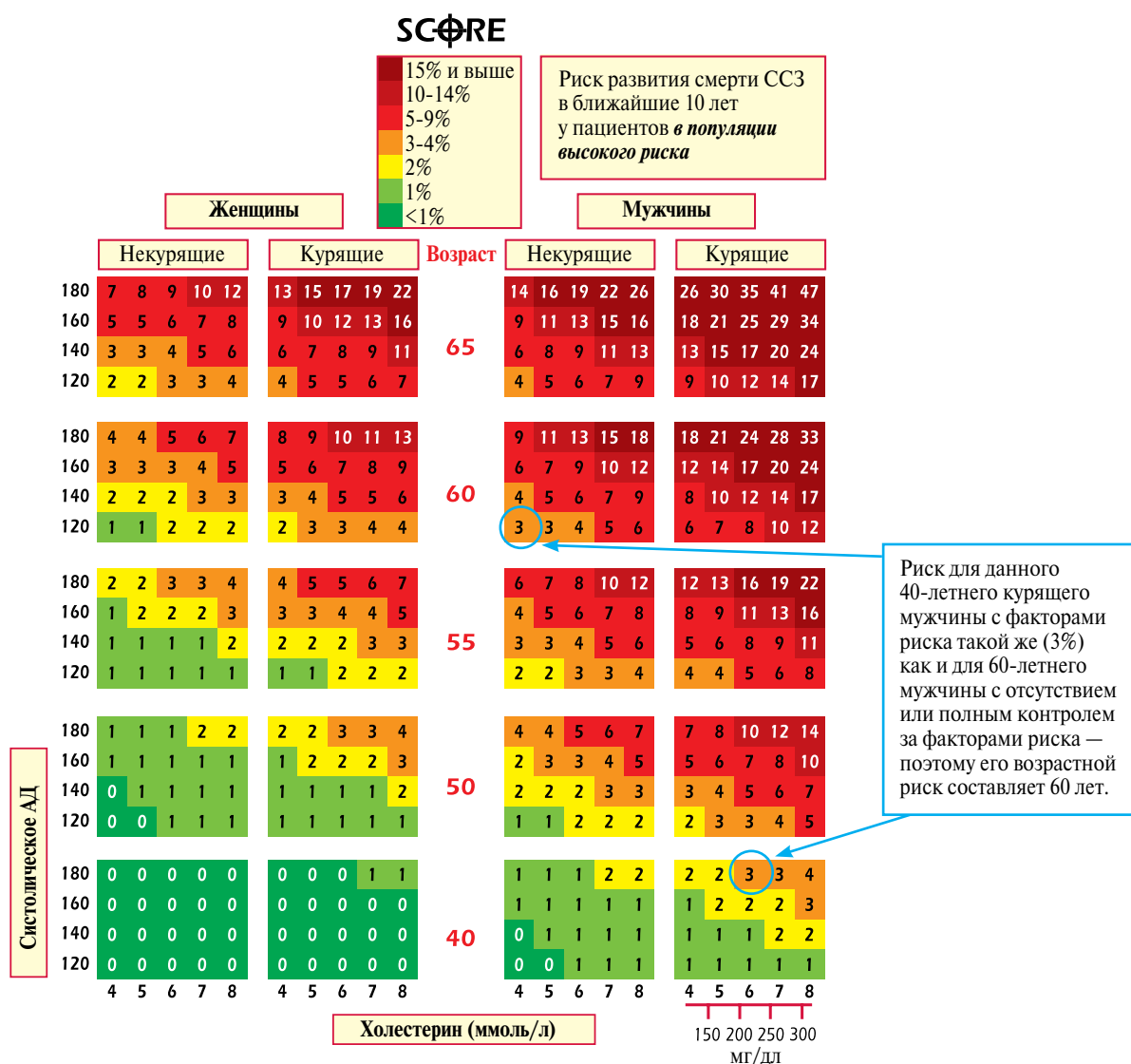


Рис. 5. Иллюстрация к концепции возрастного риска.

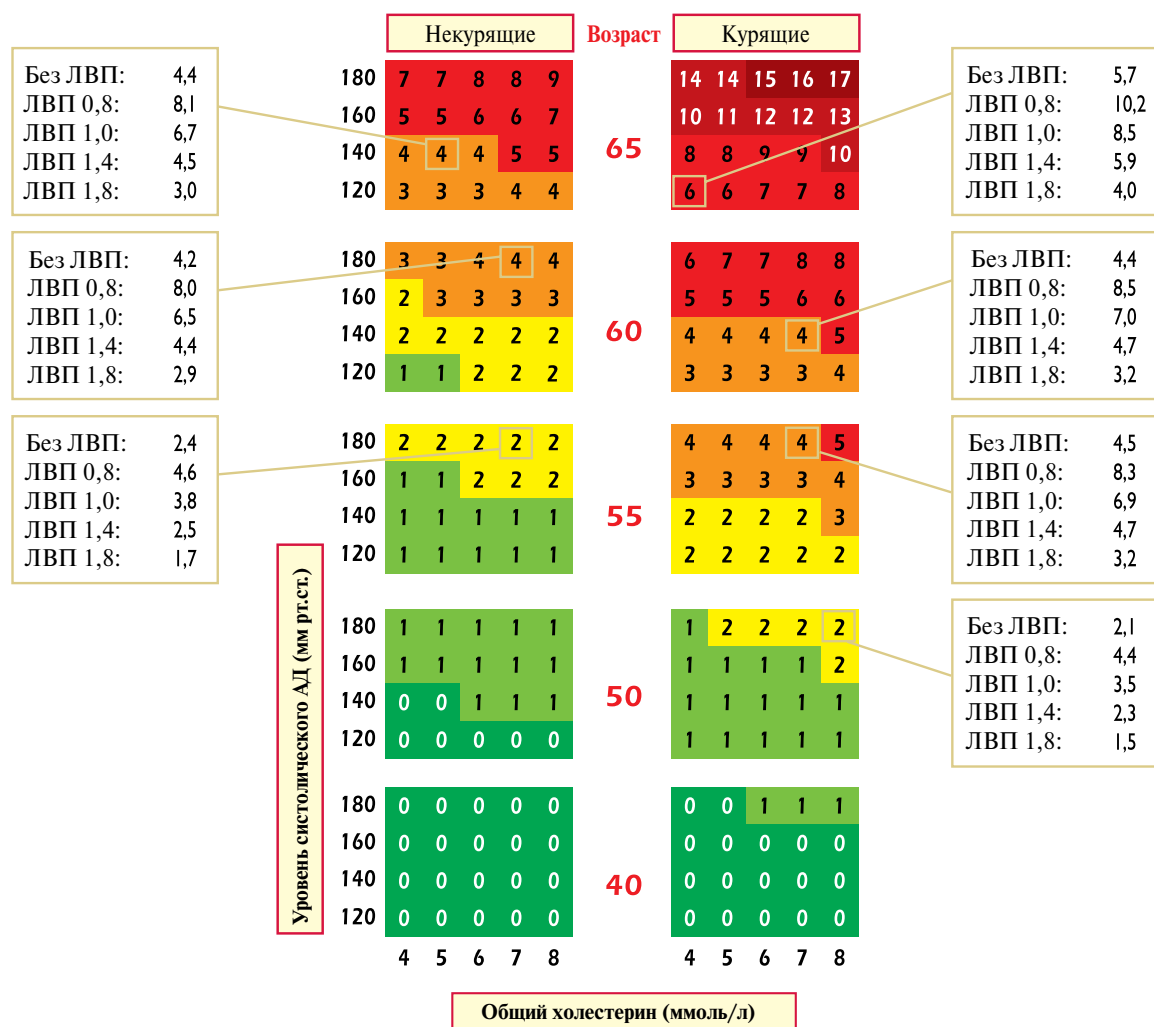


Рис. 6. Оценка риска без учета уровня ХС-ЛВР у женщин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях ХС-ЛВР.

ние в целях повышения точности оценки риска. В целом, ХС-ЛВР вносят скромный, но важный вклад в оценку риска [56], который не может быть универсальным, поскольку не проявлялся в некоторых группах низкого риска, в частности с относительно высоким средним популяционным уровнем ХС-ЛВР [57].

2.1.2. Как использовать диаграммы оценки риска

Таблицы для регионов с низким риском развития ССЗ применяют в Австрии, Бельгии, на Кипре, в Чехии, в Дании, Финляндии, Франции, Германии, Греции, Исландии, Ирландии, Израиле, Италии, Люксембурге, Мальте, Нидерландах, Норвегии, Португалии, Сан-Марино, Словении, Испании, Швеции, Швейцарии и Англии. В этих рекомендациях пункты отбора стран для группы “низкого риска” основаны на скорректированных по возрасту показателям смертности от ССЗ 2012 года (<225/100000 у мужчин и <175/100000 у женщин) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Для всех остальных регионов следует пользоваться таблицей для стран с высоким риском ССЗ. Некоторые из них относятся к очень высокому риску и могут недооцениваться. Это страны, имеющие уровень смертности ССЗ более чем в два раза превышающий таковой в странах с низким уровнем риска согласно статистике ВОЗ 2012 года (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): ≥450/100000 для мужчин или ≥350/100000 для женщин (Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизия, Латвия, Македония, Молдавия, Россия, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан). Страны с высоким риском развития ССЗ — Босния и Герцеговина, Хорватия, Эстония, Венгрия, Литва, Черногория, Марокко, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Тунис и Турция. В некоторых странах были разработаны национальные системы оценки риска, которые максимально соответствуют местным тенденциям причин смертности. Вероятнее всего, такие

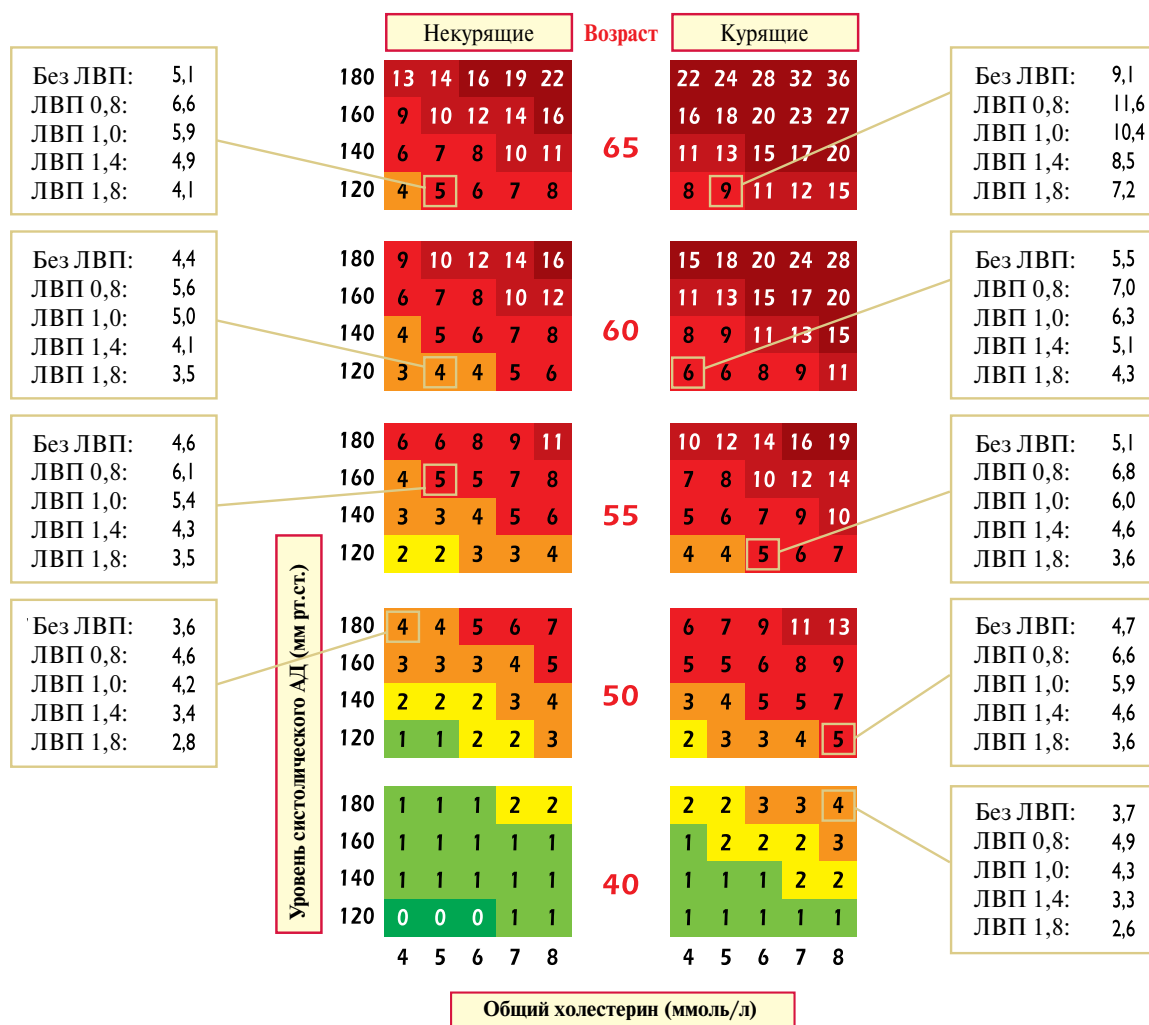


Рис. 7. Оценка риска без учета уровня холестерина ХС-ЛВП у мужчин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях ХС-ЛВП.

системы наилучшим образом позволяют оценить реальный риск развития ССЗ в этих странах.

Как пользоваться таблицами оценки риска

Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку, максимально соответствующую уровню систолического артериального давления данного пациента и уровню общего холестерина. Степень риска, безусловно, должна быть увеличена по мере того, как возраст пациента приближается к следующей возрастной категории.

Первоначально риск оценивается на уровне общего холестерина и систолического артериального давления до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше лечение и чем эффективнее, тем больше снижение риска, но в целом не более одной трети от исходного. Например, у человека, принимающего гипотензивные лекарственные препараты, с неизвестным исходным артериальным давлением, общий риск SCORE — 6%, тогда как риск до начала терапии может быть 9%.

Пациентам с низким риском развития ССЗ следует дать рекомендации по сохранению этого уровня риска. Так как универсальный порог риска не установлен, то интенсивность рекомендуемых мероприятий должна зависеть от уровня риска.

Диаграммы могут быть использованы для представления о пользе коррекции факторов риска, учитывая, что пройдет время, прежде чем риск уменьшится, и что результаты рандомизированных контролируемых исследований в целом дают более точную оценку пользы коррекции факторов риска. Например, у быстро прекратившего курение риск снижается наполовину.

Специфика

Таблицы могут оказать помощь в оценке риска и лечении пациента, однако, окончательное решение о мерах воздействия на факторы риска во многом зависят от знаний и опыта лечащего врача, а также предварительной оценки вероятности наличия ССЗ у пациента.

Риск будет завышен в странах с низкой смертностью от ССЗ и недооценен в тех странах, где смертность высокая. Это установлено при помощи пересчета (www.heartscore.org).

В любой возрастной группе уровень риска ниже у женщин, чем у мужчин. При детальном изучении таблицы можно заметить, что для женщин риск лишь несколько отсрочен во времени, он одинаков для 60-летних женщин и 50-летних мужчин. В целом, больше женщин умирают от ССЗ, чем мужчин.

Относительный риск может быть высоким у молодых людей, даже если абсолютные уровни риска низкие. Диаграммы относительного риска (рис. 4) и возрастного риска (рис. 5) могут быть полезны при консультировании таких пациентов.

Факторы, модифицирующие риски SCORE

Социальные лишения — частая причина ССЗ.
Ожирение и центральное ожирение, определенные с помощью ИМТ и окружности талии, соответственно.
Малоподвижный образ жизни.
Психосоциальный стресс.
Семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).
Аутоиммунные и другие воспалительные заболевания.
Психические расстройства.
Лечение ВИЧ.
Фибрилляция предсердий.
Гипертрофия левого желудочка.
Хроническая болезнь почек.
Синдром обструктивного апноэ во сне.

Социальная депривация и психологический стресс являются важными причинами для повышения риска [57]. Для тех, кто находится в стадии промежуточного риска, другие факторы, в том числе метаболические, такие как увеличение апоБелка В (апоВ), липопротеида(а), триглицеридов (ТГ) или высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), или наличие альбуминурии, могут повлиять на классификацию риска. Многие другие биомаркеры также связаны с повышенным риском ССЗ, хотя лишь немногие из них вносят свой вклад в реклассификацию риска. Общий ССР также будет выше, чем указано в таблицах SCORE у бессимптомных лиц с проявлениями субклинического атеросклеротического сосудистого повреждения, установленного с помощью кальциевого индекса в коронарных артериях, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорости распространения пульсовой волны или ультрасонографии сонных артерий. В исследованиях, сравнивающих эти маркеры, кальциевый индекс представляет наилучшую возможность для реклассификации [58-60].

Лица, подлежащие реклассификации, принадлежат к группе умеренного риска ССЗ. Поэтому использование инструментальных методов для определения этих маркеров целесообразно в данной группе (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Пороговые значения, которые используются при рассмотрении этих маркеров в качестве модификаторов общего ССР, следующие: кальциевый индекс >400 (индекс Agatston), ЛПИ <0,9 или >1,40, скорость распространения пульсовой волны — 10 м/с, и наличие бляшек по данным ультрасонографии сонных артерий. Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС-ЛВП или апоБелок A1 (апоA1) и семейный анамнез долголетия могут снизить риск.

Ключевые моменты

У здоровых лиц риск ССЗ чаще всего является результатом нескольких, взаимодействующих факторов риска. Это основа для оценки и контроля общего кардиоваскулярного риска.

Скрининг факторов риска, включая липидный профиль, следует рассматривать у мужчин >40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.

Система оценки риска, такая как SCORE, может помочь в принятии стратегических решений, а также избежать избыточной или недостаточной терапии.

Некоторые люди относятся к высокому и очень высокому риску ССЗ, при этом шкала SCORE неприменима и требуется безотлагательная коррекция факторов риска.

Это касается пациентов с подтвержденными ССЗ, СД или ХБП.

Все системы оценки риска являются неполными и не заменяют квалифицированного клинического подхода.

Дополнительные факторы, влияющие на риск, могут оцениваться в других шкалах, например, HeartScore (www.heartscore.org).

Подход к оценке общего риска должен быть гибким.

2.2. Уровни риска

Оценка общего ССР является частью континуума. Пороговые значения, которые используются для определения высокой степени риска, обязательны и полезны, исходя из данных клинических исследований. В клинической практике следует рассматривать практические вопросы в рамках местного здравоохранения и медицинского страхования. Не только пациенты из группы высокого риска должны выявляться и лечиться, но и пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, в некоторых случаях может также потребоваться проведение лекарственной терапии для нормализации уровня липидов крови.

У таких пациентов необходимо принять все возможные меры для:

- предотвращения дальнейшего увеличения общего риска развития ССЗ;
- повышения осведомленности пациента об опасности развития ССЗ;
- улучшения информирования о риске;
- проведения оптимальной первичной профилактики.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по поддержанию их профиля риска. Таким образом, интенсивность профилактических мероприятий должна быть адаптирована к общему СС риску пациента. Самое сильное значение для общего ССР имеет возраст, который можно рассматривать как “время экспозиции” факторам риска. В связи с этим возникает проблема, что большинство курящих, пожилых людей в странах с высоким уровнем риска являются кандидатами для гиполипидемической терапии, даже если у них нет гипертонии. Клиницистам настоятельно рекомендуется использовать клиническую оценку при определении тактики лечения у пожилых людей, с приверженностью мерам по изменению образа жизни, в первую очередь отказ от курения.

С учетом всего вышесказанного различают следующие уровни риска (табл. 4).

Таблица 4

Категории риска

Очень высокий риск	Любой пункт из следующих: - Зарегистрированное клиническое ССЗ. Наличие в анамнезе ИМ, ОКС, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания 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, гипертензией, дислипидемией. - ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 10\%$.
Высокий риск	- Уровень одного из факторов риска заметно повышен, в частности, холестерин >8 ммоль/л (>310 мг/дл) (например, наследственная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. - Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1-го типа могут быть с низким или умеренным риском). - Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $<10\%$.
Средний риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $<5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $<1\%$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

2.2.1. Стратегии вмешательства на основе оценки рисков

В таблице 5 представлены рекомендации по стратегии вмешательства в зависимости от общего ССР и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП). Этот дифференцированный подход основан на данных нескольких мета-анализов и РКИ, которые доказывают уменьшение риска ССЗ в ответ на снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛНП [61-71]. Чем выше исходный уровень ХС-ЛНП, тем больше снижение абсолютного риска, в то время как снижение относительного риска остается постоянным при любом исходном уровне ХС-ЛНП. Советы по индивидуальному подбору лечения даны в Разделе 6.

3. Лабораторное исследование липидного спектра

Скрининг на дислипидемию всегда показан у пациентов с ССЗ, при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным ССР. Хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз связаны с повышенным риском развития СС патологии. Кроме того, индикаторами риска у женщин являются СД или гипертензия во время беременности, а у мужчин — эректильная дисфункция. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо обследовать для выявления дислипидемии. Также следует обращать внимание на клинические проявления наследственных дислипидемий, такие как появление ксантом, ксантелазм или липоидной дуги роговицы (<45 лет), которые могут свидетельствовать о наличии серьезного нару-

шения липидного обмена, например, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), которая является наиболее распространенным моногенным заболеванием, связанным с ранним развитием ССЗ. Проведение антиретровирусной терапии может вызывать прогрессирование атеросклероза. Детальное обследование для выявления дислипидемии также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий и в случае обнаружения бляшек или увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Скрининговую оценку факторов риска, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте ≥ 40 лет и женщин в возрасте ≥ 50 лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска (см. Раздел 2.2). Кроме того, все пациенты с клиническими признаками атеросклероза или страдающие СД 2 типа (СД 2 типа) независимо от возраста относятся к группе высокого риска; им рекомендуется провести исследование липидного профиля. Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС также нуждаются в проведении скринингового обследования (см. Раздел 10) (табл. 7).

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда, за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ ($>4,5$ ммоль/л или >400 мг/дл), или прямым методом, и уровня холестерина, не связанного с ЛВП (ХС-нелВП). Для дополнительного анализа липидов плазмы можно использовать уровень липопротеида(а) (Лп(а)), соотношение апоВ/апоА1 и соотношение ХС-нелВП/ХС-ЛВП (табл. 7 и 8).

Прямые методы для анализа ЛВП и ЛНП в настоящее время широко используются и являются надеж-

Таблица 5

**Различные стратегии вмешательства в зависимости от общего риска развития
сердечно-сосудистой патологии и уровня холестерина ЛНП**

Общий риск развития ССЗ (SCORE), %	Уровень холестерина ЛНП				
	<70 мг/дл, <1,8 ммоль/л	70 до <100 мг/дл, 1,8 до <2,6 ммоль/л	100 до <155 мг/дл, 2,6 до <4,0 ммоль/л	155 до <190 мг/дл, 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл, ≥4,9 ммоль/л
<1	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия
Класс ^a /Уровень ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия
Класс ^a /Уровень ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 до <10 или высокий риск	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс ^a /Уровень ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, при необходимости — лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс ^a /Уровень ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — пациентам с ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС-ЛНП.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

Таблица 6

Рекомендации по оценке риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Общая оценка риска с помощью системы SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.	I	C
Высокий и очень высокий риск при доказанном ССЗ, СД, умеренной и тяжелой ХБП, очень высоком уровне индивидуальных факторов риска, СГХС или высоком риске по SCORE, при этом приоритет отдается интенсивной профилактике в отношении всех факторов риска.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

ными у пациентов с нормальным липидным спектром [72]. Тем не менее, при гипертриглицеридемии (ГТГ) эти методы, было установлено, что не надежны, с различными результатами и вариациями между коммерческими доступными методами. Поэтому, в соответствии с этим условиями, значения, полученные прямыми методами, могут быть пере- или недооценены. Использование ХС-нелВП может пре-

одолеть некоторые из этих проблем, но он зависит от корректного анализа ХС-ЛВП.

В качестве альтернативы ХС-нелВП можно анализировать апоВ. Оценка апоВ точна, с малыми вариациями, и рекомендуется как альтернативная, если нужно. У пациентов также возможно использование сухих химических методов. Эти методы могут дать грубую оценку, но должны быть подтверждены анализом в сертифицированной лаборатории.

3.1. Исследование в состоянии натощак или после приема пищи?

Традиционно образцы крови для анализа липидов берутся в состоянии натощак. Как недавно было показано, на голодный желудок и нет выборки дают аналогичные результаты для ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Уровень ТГ зависит от пищевых продуктов, в результате чего, в среднем, повышается примерно на 0,3 ммоль/л (27 мг/дл), в зависимости от состава и времени последнего приема пищи. Для оценки риска, исследование после приема пищи имеет такую же силу, как натощак, также уровень липидов не натощак может использоваться в качестве скрининга и для оценки общего риска [73-76]. Следует подчеркнуть, однако, что риск может быть недооценен у больных СД, так как в одном исследовании,

Таблица 7

Рекомендации по проведению анализа липидов для скрининга риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется исследовать уровень ОХС для оценки общего риска развития ССЗ при использовании SCORE.	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС-ЛНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки сердечно-сосудистого риска, диагностике, лечении. Уровень ХС-ЛВП является независимым фактором риска и рекомендуется к применению в алгоритме HeartScore.	I	C
Уровень ТГ дополняет информацию о степени сердечно-сосудистого риска, его определение показано для оценки риска.	I	C
ХС-нелВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	I	C
АпоВ должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	Ila	C
Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска или у пациентов с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ, а также для реклассификации у пациентов с пограничным риском.	Ila	C
Соотношение апоВ/апоА1 может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании.	Ilb	C
Соотношение ХС-нелВП/ХС-ЛВП может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании, но ХС-ЛВП в контексте HeartScore дает лучшую оценку риска.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ХС-нелВП — холестерин, не связанный с ЛВП, апоВ — апобелок В, апоА1 — апобелок А1, ХБП — хроническая болезнь почек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Лп(а) — липопротеид (а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

Таблица 8

Рекомендации по проведению анализа липидов для характеристики дислипидемий перед началом лечения

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется проверять уровень ХС-ЛНП при проведении первичной оценки профиля липидов.	I	C
Уровень ХС-ЛВП рекомендуется проверять перед началом лечения.	I	C
Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, и определение ТГ рекомендуется при постановке диагноза и выборе метода лечения.	I	C
Уровень ХС-нелВП рекомендуется оценивать, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.	I	C
При возможности, апоВ может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска вместо ХС-нелВП	Ila	C
Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях, при наличии высокого риска или у пациентов с семейным анамнезом раннего развития ССЗ (см. Раздел 3.3.7).	Ila	C
Уровень ОХС также можно определять, однако этого показателя недостаточно для характеристики дислипидемии перед началом лечения.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нелВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, апоВ — апобелок В, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Лп(а) — липопротеид (а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС-ЛНП после приема пищи [77]. Для дальнейшей характеристики тяжелых дислипидемий, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натощак.

3.2. Индивидуальные различия

У одного и того же человека уровень липидов и липопротеидов может в значительной степени различаться. Для ОХС диапазон колебаний составляет 5-10%, а для уровня ТГ >20%, особенно у пациентов с ГТГ. В некоторой степени эти вариации объясняются использованием различных методик определения, а также факторами окружающей среды, например, диетой и степенью физической активности; кроме того, имеют место сезонные колебания — уровень ОХС и ХС-ЛВП выше зимой [78].

3.3. Анализ уровня липидов и липопротеидов

Следует отметить, что в большинстве систем оценки риска и при проведении практически всех исследований лекарственных средств используются показатели уровня ОХС и ХС-ЛНП, клинические преимущества использования других показателей, таких как апоВ, ХС-нелВП и разнообразные соотношения, хотя и кажутся логичными, не были подтверждены. Уровень ХС-ЛВП был недавно предложен местными рекомендациями, такими как NICE с использованием QRISK2 калькулятора [79-80]. Роль этих показателей пока изучается, в то время как значение традиционных показателей оценки риска, таких как ОХС и ХС-ЛНП, остается устойчивым, что подтверждено многочисленными данными. Более того, в многочисленных клинических исследованиях было установлено, что по крайней мере у пациентов

из группы высокого риска снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП связано со статистически и клинически значимым снижением риска смерти от СС патологии. Именно поэтому уровни ОХС и ХС-ЛНП остаются основными рекомендуемыми терапевтическими мишенями в данных рекомендациях.

3.3.1. Общий холестерин

В программах проведения скринингового обследования рекомендуется определять уровень ОХС для оценки ССР по шкале SCORE. В то же время, в отдельных случаях уровень ОХС может вводить в заблуждение. Это в особенности касается женщин, у которых часто повышен уровень ХС-ЛВП, и больных СД или пациентов с метаболическим синдромом, у которых часто снижен уровень ХС-ЛВП. Для адекватной оценки риска следует, как минимум, анализировать уровень ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Необходимо помнить, что приведенная система оценки риска не относится к пациентам с наследственными гиперлипидемиями (включая СГХС и комбинированную гиперлипидемию), а также к пациентам, у которых уровень ОХС $>7,5$ ммоль/л (290 мг/дл). Эти пациенты уже относятся к группе высокого риска и требуют особого внимания.

3.3.2. Холестерин липопротеидов низкой плотности

В большинстве клинических исследований уровень ХС-ЛНП определяют с использованием формулы Фридвальда (в ммоль/л): $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{ТГ}/2,2)$; (в мг/дл): $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{ТГ}/5)$.

Определяемый уровень ХС-ЛНП основывается на ряде допущений:

- Могут накапливаться погрешности методик анализа, так как в формуле присутствуют три независимо определяемых величины: уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛВП.
- Константа отношения холестерин/ТГ в ЛОНП является допустимой. При высоких уровнях ТГ ($>4,5$ ммоль/л или >400 мг/дл) ее использовать нельзя.
- Расчет по формуле Фридвальда не надежен, если забор крови для определения липидного спектра проводился не натощак. В таких условиях можно определять уровень ХС-неЛВП.

Несмотря на существующие ограничения, такой метод расчета ХС-ЛНП все еще широко используется. В то же время, при наличии возможности следует использовать методы прямого определения уровня ХС-ЛНП. В настоящее время появилось много коммерчески доступных методов прямого определения уровня ХС-ЛНП [81]. Для методов нового поколения характерны высокая воспроизводимость и специфичность. Их преимуществом также является проведение анализа в один этап, поэтому

точность таких методов не зависит от колебаний уровня триглицеридов. Сравнение результатов расчетных и прямых методов определения уровня ХС-ЛНП указывает на их схожесть [72]; однако, учитывая ограничения, существующие для расчетного метода, следует отдавать предпочтение прямым методам определения уровня ХС-ЛНП.

3.3.3. Холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности

Уровень ХС-неЛВП используется для оценки общего числа атерогенных частиц в плазме (липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) + липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) + ЛНП), Лп(а) этот показатель в значительной степени связан с уровнем апоВ. Уровень ХС-неЛВП легко вычисляется путем вычитания из уровня ОХС значения ХС-ЛВП. Последние рекомендации советуют использовать уровень ХС-неЛВП как более надежный индикатор, чем уровень ХС-ЛНП [82].

Некоторые данные анализа этой вариабельности в алгоритмах оценки риска были опубликованы, но определенного заключения не предъявили. В нескольких докладах большая роль принадлежит ХС-неЛВП, однако в других, ХС-ЛНП и ХС-неЛВП значительно не отличаются в воздействии на риски [83-85].

Было показано, что ХС-неЛВП имеет высокую предсказательную силу, и хотя научные основы рандомизированных исследований слабее, существуют практические аспекты использования ХС-неЛВП вместо ХС-ЛНП в определенных ситуациях. ХС-неЛВП прост для расчета и не требует дополнительных анализов. И формула Фридвальда и прямые оценки ХС-ЛНП имеют ограничения у пациентов с гипертриглицеридемией и с очень низким уровнем ХС-ЛНП. ХС-неЛВП также включает в себя атерогенные липопротеиды, насыщенные ТГ, что имеет важное значение с учетом последней информации из исследований генома (GWAS) и с Менделевской рандомизацией [76, 86-89].

Так, как во всех исследованиях используется уровень ХС-ЛНП, мы все же рекомендуем использовать его как основную цель лечения. Тем не менее, ХС-неЛВП следует использовать в качестве вторичной цели при достижении нужного уровня ХС-ЛНП. Значения для ХС-неЛВП легко вычисляются как ХС-ЛНП плюс 0,8 ммоль/л (30 мг/дл).

3.3.4. Холестерин липопротеидов высокой плотности

Низкий уровень ХС-ЛВП, как было показано, является сильным и независимым фактором риска в нескольких исследованиях и включается в схему оценки риска, доступную в том числе в HeartScore. Не было установлено, что очень высокие уровни ХС-ЛВП, чтобы ассоциироваться с атеропротек-

цией [90]. На основе эпидемиологических данных, уровни ХС-ЛВП, связанные с повышенным риском для мужчин $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) и для женщин $<1,2$ ммоль/л (48 мг/дл). Причинная роль ХС-ЛВП как защитного фактора при ССЗ была поставлена под сомнение в нескольких исследованиях с использованием Менделевского рандомизации [87, 89, 91, 92]. Недавние исследования предполагают, что ЛВП имеют сложную роль в атерогенезе, и что наличие дисфункциональных ЛВП может иметь большее отношение к развитию атеросклероза, чем уровень ХС-ЛВП [93-95]. Большинство доступных методов количественного анализа являются высококачественными, однако следует провести сравнение используемого метода с другими доступными методиками и проверить его соответствие международным программам качества [72].

3.3.5. Триглицериды

Уровень ТГ определяется с использованием точных и недорогих ферментных методик. В очень редких случаях ошибки встречаются у пациентов с ГТГ, когда ошибочно определяется очень высокий уровень ТГ.

Высокий уровень ТГ обычно сочетается с низким уровнем ХС-ЛВП и высоким уровнем мелких и плотных частиц ЛНП. В некоторых мета-анализах ТГ обозначаются как независимый фактор риска [96, 97]. Более того, последние генетические исследования подтвердили мнение, что повышенный уровень ТГ является прямой причиной развития ССЗ [76, 88].

Недавно были опубликованы результаты исследований, указывающие на то, что уровень ТГ не настолько может отражать информацию о ремнантах липопротеидов, связанных с повышенным ССР [76, 86, 98, 99]. Возможность использования этого показателя в клинической практике пока обсуждается.

3.3.6. Апобелки

С технической точки зрения, определение уровня апоВ и апоА1 обладает некоторыми преимуществами. Доступны качественные иммунохимические методики, которые легко применяются на традиционных автоматических анализаторах. Качество проводимого анализа высокое. Метод не требует взятия крови натощак и не чувствителен к умеренно высоким уровням ТГ.

Апобелок В. АпоВ является основным апобелком из группы атерогенных липопротеидов, включающей ЛОНП, ЛПП и ЛНП. Концентрация апоВ в значительной степени отражает количество этих частиц в плазме. Это особенно важно в случае высокой концентрации в крови мелких плотных частиц ЛНП. В нескольких проспективных исследованиях было показано, что уровень апоВ является прогностиче-

ским показателем риска, эквивалентным уровню ХС-ЛНП. В исследованиях со статинами уровень апоВ не изучался в качестве основной мишени, однако при проведении ретроспективного анализа результатов некоторых исследований было установлено, что уровень апоВ является не только маркером риска, но и целью воздействия при проведении лечения, даже лучшей чем ХС-ЛНП [100]. Основным недостатком этого показателя является то, что он не был включен в алгоритм определения общего ССР и не фигурировал в контролируемых клинических исследованиях в качестве основной мишени терапии. Данные мета-анализа, недавно проведенного группой изучения факторов риска [83, 90], указывают на отсутствие каких-либо преимуществ апоВ перед ХС-неЛВП или традиционными соотношениями липидных фракций [101]. Также не было выявлено каких-либо преимуществ изучения уровня апоВ по сравнению с изучением традиционных липидных маркеров у больных СД в исследовании FIELD [102]. Однако, в другом мета-анализе и апоВ, в большей степени, чем ХС-ЛНП, ХС-неЛВП, был связан с риском развития ССЗ [103].

Апобелок А1. АпоА1 является основным белком ХС-ЛВП и хорошо отражает уровень ХС-ЛВП в крови. Каждая частица ЛВП может нести на себе от 1 до 5 молекул апоА1. Плазменный уровень апоА1 <120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин соответствуют низкому содержанию ХС-ЛВП. Соотношения между атерогенными липопротеидами и ХС-ЛВП (ОХС/ХС-ЛВП, ХС-неЛВП/ХС-ЛВП, апоВ/апоА1) дают в целом сходную информацию, являются ценными показателями для оценки степени риска, но в диагностических целях и при выборе мишеней терапии они должны оцениваться по отдельности.

Апобелок СIII. Апобелок СIII (апоСIII) был идентифицирован как потенциально важный новый фактор риска [104-106]. АпоСIII является ключевым регулятором метаболизма ТГ, а высокие уровни в плазме апоСIII связаны с высоким уровнем ЛОНП и ТГ в плазме крови. Кроме того, мутации с утратой функции связаны с низким уровнем ТГ, а также со снижением риска ССЗ [106, 107]. АпоСIII был идентифицирован как новая потенциальная терапевтическая цель, которая в настоящее время изучается, но не известна ее роль в клинической практике, и необходимость измерения не оценена [108].

3.3.7. Липопротеид(а)

В нескольких исследованиях было установлено, что Лп(а) является дополнительным маркером ССР; генетические исследования доказали его причинную роль в патофизиологии атеросклероза и аортального стеноза [109-111].

Таблица 9

Рекомендации, касающиеся анализа уровня липидов при выборе цели воздействия для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Уровень ХС-ЛНП рекомендуется в качестве основной цели терапии.	I	A	64, 68
Уровень ОХС следует рассматривать в качестве цели лечения, если другие анализы не доступны.	IIa	A	64, 123
Уровень ХС-нЛВП следует рассматривать в качестве вторичной цели терапии.	IIa	B	103
Уровень апоВ следует рассматривать в качестве дополнительной цели терапии, когда это возможно.	IIa	B	103, 124
Уровень ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	A	92, 93
Соотношения апоВ/апоА1 и ХС-нЛВП/ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	B	103

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, апоВ — апобелок В, апоА1 — апобелок А1, ОХС — общий холестерин.

Лп(а) обладает общими свойствами с ЛНП, однако содержит в своем составе уникальный белок апобелок (а) (апо(а)), который структурно отличается от других апобелков. Плазменный уровень Лп(а) в значительной степени генетически предопределен. В настоящее время доступны несколько методов определения уровня Лп(а), однако необходимо проведение стандартизации методик [112]. Определение уровня Лп(а) в плазме крови для скрининговой оценки ССР в общей популяции не рекомендуется; хотя уровень этой частицы следует определять у пациентов из группы высокого риска или людей с наследственным анамнезом развития ранних ССЗ [109]. Риск рассматривается как значительный, когда Лп(а) выше 80-й перцентили (50 мг/дл) [109]. Предполагается, что у лиц, находящихся в пределах высокого и умеренного ССР, включение Лп(а) для оценки риска, дает точную реклассификацию [113, 114].

Кому показан скрининг на липопротеид (а)

Пациенты с:
• Ранним развитием ССЗ
• Семейной гиперхолестеринемией
• Семейным анамнезом раннего развития ССЗ и/или повышенного уровня Лп(а)
• Рецидивом ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию
• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$.

Снижение уровня Лп(а) было показано при применении некоторых гиполипидемических препаратов. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) и никотиновая кислота уменьшают уровень Лп(а) приблизительно на 30% [115–117]. Препараты, нацеленные на ген Лп(а), снижают уровень Лп(а) до 80%. Разумным выбором для пациентов с ССР и высоким уровнем Лп(а) является интенсивная коррекция модифицируемых факторов риска, включая ХС-ЛНП.

3.3.8. Размер частиц липопротеидов

Липопротеиды представляют собой гетерогенный класс частиц; различные подклассы ЛНП и ЛВП несут различный риск развития ССЗ [118]. Определение уровня мелких и плотных частиц ЛНП может рассматриваться как фактор риска в ближайшем будущем, но в настоящее время это не рекомендуется для оценки степени риска [119].

3.3.9. Генотипирование

Некоторые гены связаны с ССЗ. Крупные геномные исследования (GWAS) проводились для изучения ИБС и ассоциированных с ней биомаркеров и факторов риска. В настоящее время использование генотипирования для оценки риска не рекомендуется, так как известные локусы объясняют очень малую часть рисков [120]. Для диагностики специфических генетических дислипидемий может использоваться генотипирование апобелка Е (апоЕ) и генов, связанных с развитием СГХС (рецепторов липопротеидов низкой плотности, апоВ и PCSK9). Для СГХС генетическая диагностика важна в контексте семейного скрининга, для установления диагноза у пациента с пограничными значениями ХС-ЛНП и улучшения приверженности к терапии [121].

АпоЕ представлен в трех изоформах (апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4). Генотипирование апоЕ в основном используется для диагностики дисбеталипопротеидемии (гомозиготность по апоЕ2) и показано в случае наличия тяжелой комбинированной гиперлипидемии. По мере расширения знаний об общем полиморфизме и липопротеидах, важность генотипирования для наследственных гиперлипидемий возрастает [67, 122].

В таблице 7 приведены рекомендации для липидного анализа в оценке риска ССЗ, в таблице 8 приведены рекомендации для липидного анализа для характеристики дислипидемии до лечения, и в таблице 9 перечислены рекомендации для липидного анализа в качестве мишеней лечения в профилактике ССЗ.

4. Цели терапии

В руководствах ЕОА/ЕОК 2011г по дислипидемиям [125] и Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов (АНА/АСС) по уменьшению холестерина в крови для снижения атеросклеротического ССР у взрослых [71], подчеркивается важность коррекции уровня ХС-ЛНП для предотвращения ССЗ. Подходы, которые предлагаются для снижения ХС-ЛНП, различны. Рабочая группа ЕОК/ЕОА рекомендаций по дислипидемиям 2016г изучила эти вопросы детально. Было признано, что группа американских экспертов базировала свое руководство на результатах РКИ. Однако не было РКИ в поддержку рекомендаций по использованию высоких доз статинов у пациентов высокого риска, независимо от исходного уровня ХС-ЛНП. Европейская рабочая группа считает, что сведение имеющихся знаний по предотвращению ССЗ только к результатам РКИ снижает имеющийся потенциал для профилактики ССЗ. Согласование данных различных подходов (от фундаментальной науки, клинических наблюдений, генетики, эпидемиологии, РКИ и т.д.) способствует пониманию причины ССЗ и их профилактике. Рабочая группа признает, что выбор любого нового целевого уровня ХС-ЛНП открыт для обсуждения с учетом неуклонной связи между снижением уровня ХС-ЛНП и снижением риска. Особое внимание было уделено результатам систематических обзоров, подтверждающих дозозависимое снижение риска ССЗ с снижением ХС-ЛНП; чем больше снижение ХС-ЛНП, тем больше снижение ССР [65, 66]. Преимущества, связанные с снижением ХС-ЛНП не являются специфическими для терапии статинами [63]. Нет уровня ХС-ЛНП, ниже которого польза или вред уже определены.

Существует значительная вариабельность ответа на диетическое и лекарственное воздействие [61], которое принято для поддержки индивидуального подхода к ведению пациентов. Снижение общего ССР должно быть индивидуализировано, и может быть более точным, если цели определены. Взаимоотношение между врачом и больным также способствует достижению целей. Существуют также свидетельства того, что снижение уровня ХС-ЛНП до целевых значений, которые были представлены в предыдущих рекомендациях ЕОК/ЕОА, связано с меньшим количеством ССЗ [126]. Таким образом, представляется целесообразным уменьшение ХС-ЛНП до более низких уровней значения, по крайней мере, у пациентов с очень высоким ССР.

Целевые уровни липидов, являющиеся частью стратегии комплексного снижения ССР, обобщены в таблице 10. Предложения по нелипидной терапии приведено в рекомендациях по профилактике ССЗ ЕОК 2016 [485].

Таблица 10

Цели лечения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Курение	Не допускается употребление табака в любой форме.
Диета	Диета с низким содержанием насыщенных жиров с упором на зерновые, овощи, фрукты и рыбу.
Физическая активность	2,5-5 часов умеренной физической активности в неделю или 30-60 минут в день.
Масса тела	ИМТ 20-25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины).
Артериальное давление	<140/90 мм рт.ст. ^а
Липиды ХС-ЛНП как первичная мишень^а	Очень высокий риск: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% если нормальный уровень составляет 1,8-3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Высокий риск: ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% если нормальный уровень составляет 2,6-5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл). Умеренный и низкий риск: ХС-ЛНП <3 ммоль/л (115 мг/дл). Значения ХС-нЛВП, как дополнительные данные, <2,6, 3,4 и 3,8 ммоль/л (100, 130 и 145 мг/дл) для очень высокого, высокого и умеренного риска, соответственно. Уровень ХС-ЛВП не является целью, но >1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и >1,2 ммоль/л (48 мг/дл) у женщин определяет низкий риск. Уровень ТГ не является целью, но <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) определяет низкий риск, а высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска.
Диабет	HbA _{1c} <7% (<53 ммоль/моль)

Примечание: ^а — АД может быть низким у пациентов с СД 2 типа и у пациентов с высоким риском без диабета, привычным к приему различных антигипертензивных средств, ^б — термин "исходный уровень ЛНП" относится к лицам, не принимающим никакой гиполлипидемической терапии.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, ТГ — триглицериды.

Рекомендации по терапевтическим целям для ХС-ЛНП. Примеры

Пациент А	Очень высокий риск, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л (>70 мг/дл) на статинах: цель — <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).
Пациент В	Высокий риск, ХС-ЛНП >2,6 ммоль/л (>100 мг/дл) на статинах: цель — <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).
Пациент С	Очень высокий риск, ХС-ЛНП 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) не на фармакотерапии: цель как минимум 50% снижение.
Пациент D	Высокий риск, ХС-ЛНП 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл) не на фармакотерапии: цель как минимум 50% снижение.
Пациент E	Очень высокий риск, ХС-ЛНП >3,5 ммоль/л (135 мг/дл) не на фармакотерапии: цель <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).
Пациент F	Высокий риск, ХС-ЛНП >5,2 ммоль/л (200 мг/дл) не на фармакотерапии: цель <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).

Таким образом, уровень ХС-ЛНП остается основной мишенью терапии дислипидемий. Для пациентов из группы очень высокого ССР целью терапии является снижение уровня ХС-ЛНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение исход-

Таблица 11

Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня ХС-ЛНП при проведении лечения

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов из группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении ^e между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл).	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
У пациентов из группы ВЫСОКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении ^e между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл).	I	B	65, 129
У пациентов из группы УМЕРЕННОГО и НИЗКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл).	Ila	C	-

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — см. Раздел 2.2, ^e — термин “исходный уровень ЛНП” относится к лицам, не принимающим никакой гипوليлипидемической терапии.

Сокращения: ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. Термин “исходный” относится к уровню ХС-ЛНП в отсутствие липид-снижающей терапии.

ного уровня ХС-ЛНП на ≥50%. Для пациентов из группы высокого ССР подходит целевой уровень ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС-ЛНП на ≥50%. Если пациент находится в группе среднего риска, целью терапии является уровень ХС-ЛНП <3 ммоль/л (<115 мг/дл) (табл. 11).

Используются следующие рекомендации при достижении вторичных целей:

- ХС-нЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) у пациентов с очень высоким и высоким общим ССР (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [100, 130].
- АпоВ <80 мг/дл и <100 мг/дл у пациентов с очень высоким и высоким общим ССР, соответственно, (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [100, 131].

ХС-нЛВП и апоВ определены как вторичные цели умеренной градации, так как они не были широко изучены в РКИ. Клиницисты, применяющие апоВ в своей практике, могут использовать целевые уровни <100 мг/дл и <80 мг/дл для пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Уровень ХС-нЛВП должен быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий для ХС-ЛНП; коррекция гипوليлипидемической терапии в соответствии с этими вторичными целями может быть рассмотрена после достижения целевого уровня ХС-ЛНП у больных с очень высоким ССР, хотя клинические преимущества такого подхода еще предстоит определить. На сегодняшний день в клинических исследованиях не определено каких-либо конкретных целей для уровней ХС-ЛВП или ТГ, хотя повышение ХС-ЛВП ассоциируется с регрессией атеросклероза, а низкий уровень ХС-ЛВП связывают с увеличением риска СС осложнений и смертности у пациентов с ИБС, даже когда уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Однако клинических доказательств эффективности изменения этих показателей для дальнейшего снижения риска развития ССЗ недостаточно.

5. Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля

Роль питания в профилактике ССЗ хорошо известна [132–134]. Существуют достоверные доказательства того, что факторы питания влияют на атерогенез напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска (дислипидемия, АД или гипергликемия).

Были проанализированы результаты РКИ, нацеленных на изучение взаимосвязи факторов питания и развития ССЗ [132]. Некоторые меры приводили к значительному снижению частоты развития ССЗ, некоторые — нет. Большинство полученных данных, касающихся взаимосвязи питания и развития ССЗ, основываются на результатах наблюдательных исследований и оценок эффектов диеты на уровень липидов, разные мета-анализы показали неоднозначные выводы [135, 136]. Это связано не только с методологическими проблемами, в частности, с недостаточным объемом выборки или короткой продолжительностью многих исследований, включенных в систематический пересмотр, но и с трудностями оценки влияния одного диетического фактора независимо от любых других изменений в рационе питания. Эти ограничения предполагают, что необходима осторожность при интерпретации результатов мета-анализа РКИ по отношению к воздействию отдельного рациона на ССЗ, особенно там, где они вступают в противоречие с существующими глобальными исследованиями, включая клинические и эпидемиологические. В частности, мета-анализ взаимосвязи между улучшением профиля липидов плазмы и частотой СС событий показал, что уменьшение ХС-нЛВП приводит к снижению риска независимо от механизмов (статины, ионообменные смолы, диета и илеоподвздошное шунтирование) [131].

Таким образом, имеющиеся данные из РКИ, касающиеся вопроса, как изменить привычный рацион питания, с тем чтобы содействовать профилактике ССЗ, показывают, что схемой питания, которая была более широко оценена, являются Дие-

Таблица 12

Влияние изменений образа жизни на уровень липидов

	Выраженность эффекта	Уровень ^b	Ссылки ^c
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП			
Снижение количества транс-жиров, поступающих с пищей	+++	A	136, 139
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++	A	136, 137
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A	140, 141
Прием пищи, обогащенной фитостеролами	++	A	142, 143
Употребление красного дрожжевого риса	++	A	144-146
Снижение избыточной массы тела	++	A	147, 148
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	+	B	149
Увеличение уровня регулярной физической активности	+	B	150
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+/-	B	151
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ			
Снижение избыточной массы тела	+++	A	147, 148
Снижение употребления алкоголя	+++	A	152, 153
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A	150, 154
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A	148, 155
Использование добавок, содержащих n-3 полиненасыщенные жиры	++	A	156, 157
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B	158, 159
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B	136, 137
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС-ЛВП			
Снижение потребления транс-жиров с пищей	+++	A	136, 160
Увеличение уровня регулярной физической активности	+++	A	150, 161
Снижение избыточной массы тела	++	A	147, 148
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A	148, 162
Умеренное употребление алкоголя	++	B	152
Отказ от курения	+	B	163
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+/-	C	164
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+/-	C	158, 159

Примечание: ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Выраженность эффекта (+++ — эффект выражен, ++ — эффект менее выражен, + — эффект выражен слабо, - — нет эффекта) и уровень доказательности относятся к влиянию каждого фактора на уровень специфического класса липопротеидов в плазме крови.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

тические подходы для остановки гипертонии (DASH диета), особенно в отношении контроля АД, а также средиземноморская диета; обе диеты являются эффективными в снижении факторов ССР и, возможно, вносят свой вклад в предотвращение ССЗ [133]. Они характеризуются высоким уровнем употребления фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов; частое употребление бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, подслащенных напитков и красного мяса. DASH диета и средиземноморская диета содержат значительную долю диетических жиров из не тропических растительных масел, а не из животных источников; наиболее значимым различием между ними является акцент на оливковое масло в средиземноморской диете. Этот характер диеты, как было доказано в РКИ, является эффективным в снижении

ССЗ, в первичной и вторичной профилактике [137, 138]. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, проводимое в Испании, оценивало влияние средиземноморского типа диеты, дополненной либо оливковым маслом или смешанными орехами, на частоту основных СС осложнений (ИМ, инсульт или смерть от СС причин) у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ. Средиземноморская диета с добавлением оливкового масла или орехов значительно снижает частоту основных СС осложнений на 30% [137]. Тем не менее, несмотря на сильную поддержку изменения образа жизни для предотвращения ССЗ, которая идет от PREDIMED и других интервенционных исследований, большинство доказательств, связывающих питание с ССЗ, основано на наблюдательных исследованиях и исследованиях влияния изменения диеты на факторы риска развития ССЗ.

Таблица 13

**Рекомендации по диете для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности
и улучшения общего профиля липопротеидов**

	Предпочтительно	Употреблять с ограничениями	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Транс-жиры и твердые маргарины (их лучше избегать), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, сало
Орехи		Все, несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, варка, пропаривание	Обжаривание	Жарка

Влияние изменения образа жизни и продуктов питания на липопротеиды обобщено в таблице 12; в этой таблице величина эффектов и уровней доказательности относятся к воздействию диетических изменений по определенному классу липопротеидов, а не к СС осложнениям.

5.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности

Насыщенные жирные кислоты пищевых продуктов оказывают наибольшее влияние на уровень ХС-ЛНП (увеличение на 0,02-0,04 ммоль/л или 0,8-1,6 мг/дл с каждым 1% дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров) [165]. Стеариновая кислота в отличие от других насыщенных жирных кислот (лауриновой, миристиновой и пальмитиновой) не вызывает повышения уровня ОХС. Транс-ненасыщенные жирные кислоты в ограниченном количестве (обычно <5% общего количества жиров) обнаруживаются в молочных продуктах и мясе жвачных животных. Частично гидрогенизированные жирные кислоты промышленного происхождения являются основным источником транс-жиров, поступающих с пищей. Среднее потребление транс-ненасыщенных жирных кислот составляет от 0,2 до 6,5% от общего поступления энергии [166]. В количественном отношении пищевые транс-жиры повышают уровень ХС-ЛНП в крови так же, как и насыщенные жирные кислоты [137]. Если 1% энергии

пищевого рациона, поступающей с насыщенными жирными кислотами, заменить на n-6 полиненасыщенные жирные кислоты, снижение уровня ХС-ЛНП достигнет 0,051 ммоль/л (2,0 мг/дл); если заменить такое же количество энергии на энергию углеводов уровень ХС-ЛНП снижается на 0,032 ммоль/л (1,2 мг/дл). Полиненасыщенные жирные кислоты n-3 типа не снижают напрямую уровень холестерина крови. При употреблении в фармакологических дозах (>3 г/день) n-3 полиненасыщенные жирные кислоты не влияют или слегка повышают уровень ХС-ЛНП и снижают ТГ [165].

Существует прямая зависимость между уровнем холестерина, поступающего с пищей, и смертностью от атеросклероза коронарных сосудов, которая частично не зависит от уровня ОХС. Несколько экспериментальных исследований с участием людей были нацелены на оценку влияния холестерина, поступающего с продуктами питания, на всасывание холестерина и метаболизм липидов; их результаты выявили значительные различия этих процессов у отдельных людей [167, 168]. Поступающие с пищей углеводы нейтрально влияют на уровень ХС-ЛНП; поэтому богатая углеводами диета является одним из возможных вариантов замены поступления насыщенных жиров в организм [165]. Пищевые волокна (особенно растворимого типа), присутствующие в бобовых, фруктах, овощах и цельных злаках, оказывают прямое гипохолестеринемическое действие. Поэтому углеводы, богатые пищевыми волокнами, оптимальны для замещения

насыщенных жиров в пищевом рационе для усиления влияния диеты на уровень ХС-ЛНП и снижения возможных нежелательных эффектов богатой углеводами пищи на уровень других липопротеидов крови [140]. И наоборот, богатые углеводами пищевые продукты и напитки не должны быть рекомендованы, для замещения насыщенных жиров, поскольку они могут способствовать повышению ТГ плазмы и снижению ХС-ЛНП.

Снижение массы тела также влияет на уровень ОХС и ХС-ЛНП, однако выраженность этого эффекта относительно незначительная. У пациентов с выраженным ожирением происходит снижение концентрации ХС-ЛНП на ~0,2 ммоль/л (~8 мг/дл) на каждые 10 кг потери массы тела [147, 148]. Регулярная физическая нагрузка вызывает снижение уровня ХС-ЛНП в еще меньшей степени [150, 169]. Тем не менее, положительный эффект от снижения веса и физических упражнений на профиль ССР выходят за рамки снижения ХС-ЛНП и включают не только другие классы липопротеидов, но и другие факторы риска.

В таблице 13, суммированы вмешательства в образ жизни для снижения ТС и ХС-ЛНП. Учитывая культурные различия европейских народов, они должны быть внедрены в практику с учетом местных привычек и социально-экономических факторов.

5.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов

Диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров в значительной степени повышает чувствительность к инсулину по сравнению с диетой, богатой насыщенными жирами [170]. Этот процесс идет параллельно с процессом снижения уровня ТГ, особенно в период после приема пищи (постпрандиальный) [171]. Снижение уровня ТГ наблюдается также при поступлении в организм длинно-цепочечных n-3 полиненасыщенных жирных кислот в высоких дозах; в то же время, изменение диеты, основанное только на естественных продуктах питания, вряд ли позволит достичь клинически значимого эффекта. В этих целях можно использовать фармакологические добавки или принимать пищу, искусственно обогащенную n-3 полиненасыщенными жирными кислотами [172]. Людям с тяжелой гипертриглицеридемией, у которых хиломикроны определяются также в состоянии натощак, следует максимально снизить общее количество жиров, поступающих с пищей (<30 г/день). Таким пациентам подходит использование продуктов с ТГ, содержащими средне-цепочечные жирные кислоты, что позволяет избежать образования хиломикрон, которые напрямую транспортируются в печень и метаболизируются в ней.

Метаболизм глюкозы и липидов тесно взаимосвязан, поэтому любые изменения метаболизма углеводов, вызванные значительным поступлением глю-

козы с пищей, также будут вызывать повышение концентрации триглицеридов [148, 165]. Чем более выражены эти изменения и чем быстрее они наступают, тем более заметными будут метаболические последствия. Большинство вредоносных эффектов диеты с высоким содержанием углеводов можно свести к минимуму при замедлении поступления и всасывания углеводов. При помощи такого показателя, как гликемический индекс, можно выявить углеводы с быстрым и медленным всасыванием. Наиболее пагубное влияние на уровень ТГ в крови оказывает прием углеводов с высоким гликемическим индексом и низким содержанием пищевых волокон, в то время как вредные эффекты богатой углеводами пищи минимальны при использовании продуктов, богатых пищевыми волокнами и с низким гликемическим индексом [173, 174].

Поступающая с пищей фруктоза вызывает повышение уровня ТГ; этот эффект носит дозозависимый характер и приобретает клиническое значение при потреблении фруктозы, составляющем >10% от суточного объема получаемой энергии. На фоне привычного потребления фруктозы в объеме 15-20% от суточного количества получаемой энергии плазменный уровень ТГ увеличивается на 30-40%. Важным источником фруктозы является сахароза — дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу [158, 175].

Снижение веса повышает чувствительность к инсулину и способствует снижению уровня ТГ. В некоторых исследованиях на фоне снижения веса уровень ТГ уменьшался на 20-30%; этот эффект обычно сохранялся до повторного набора веса. Регулярные физические упражнения снижают уровень ТГ в плазме крови даже более, чем снижение веса [150, 169, 176].

Употребление алкоголя оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ. У пациентов с гипертриглицеридемией прием алкоголя даже в небольшой дозе может вызвать дальнейшее повышение концентрации ТГ. В то же время, в общей популяции пациентов алкоголь оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ, только если его потребление превышает допустимый предел [152, 177].

5.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности

Насыщенные жирные кислоты способствуют повышению уровня ХС-ЛВП параллельно с ХС-ЛНП; в противоположность, транс-жиры уменьшают их [137]. Потребление мононенасыщенных жирных кислот вместо насыщенных жирных кислот оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на уровень ХС-ЛВП; n-6 полиненасыщенные жирные кислоты вызывают незначительное снижение уровня ХС-ЛВП. В целом, n-3 жирные кислоты

Таблица 14

Определение центрального ожирения

	Окружность талии
Европейцы (европеиды)	Мужчины ≥ 94 см; женщины ≥ 80 см.
Жители Южной Азии, Китая, Японии	Мужчины ≥ 90 см; женщины ≥ 80 см.
Жители Южной и Центральной Америки	Следует использовать рекомендации для стран Южной Азии до получения более специфических сведений.
Жители Африканских стран южнее Сахары	Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений.
Жители Восточного Средиземноморья и Среднего Востока (арабы)	Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений.

имеют ограниченное (<5%) влияние на уровень ХС-ЛВП [156, 172].

Увеличение потребления углеводов в качестве изокалорийной замены жиров связано со значительным снижением уровня ХС-ЛВП (0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) на 1% энергии). В то же время, если потребляемая углеводная пища богата волокнами и имеет низкий гликемический индекс, снижения уровня ХС-ЛВП не наблюдается или оно незначительно [178, 179]. Высокое потребление фруктозы/сахарозы обычно связано с более выраженным снижением уровня ХС-ЛВП [158, 159]. Умеренное потребление алкоголя вызывает повышение уровня ХС-ЛВП по сравнению с людьми, не употребляющими спиртные напитки. Снижение массы тела оказывает положительное влияние на уровень ХС-ЛВП: наблюдается повышение уровня ХС-ЛВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) на каждый сброшенный килограмм массы тела при стабилизации веса. Аэробная физическая активность, соответствующая общим затратам энергии 1500–2200 ккал/нед. (например, быстрая ходьба на расстояние 25–30 километров в неделю (или любая физическая активность, эквивалентная по затратам энергии) может способствовать повышению уровня ХС-ЛВП на 0,08–0,15 ммоль/л (3,1–6 мг/дл) [176]. Прекращение курения также может способствовать повышению уровня ХС-ЛВП [163].

5.4. Рекомендации по образу жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови

ХС-ЛНП представляет собой первичную мишень для снижения ССР и поэтому заслуживает особого внимания в оценке образа жизни. Тем не менее, диета, рекомендуемая для всего населения и особенно для людей с повышенным ССР, не должна понижать как ХС-ЛНП, так и ТГ плазмы и увеличивать уровень ХС-ЛВП (табл. 12). Данный раздел посвящен диете и другим факторам образа жизни, которые оказывают влияние на липиды. Необходимо иметь в виду, что пища, другие компоненты здорового образа жизни и потеря веса способствуют снижению общего ССР через их влияние на другие факторы риска, например, гипертонию, субклиническое

воспаление или нарушение чувствительности к инсулину.

5.4.1. Масса тела и физическая активность

Так как избыточная масса тела, ожирение и центральное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточным весом или абдоминальным ожирением следует снизить потребление калорий и увеличить физическую нагрузку. Избыточная масса тела характеризуется значениями ИМТ от ≥ 25 до < 30 кг/м², при ожирении ИМТ ≥ 30 кг/м².

Абдоминальное ожирение определяется путем измерения длины окружности талии; должно быть выполнено у всех лиц с избыточным весом, дислипидемией или повышенным ССР. Окружность талии > 80 см для женщин любой этнической принадлежности и > 94 см для мужчин европейского происхождения или > 90 см для мужчин азиатского происхождения указывают на наличие абдоминального ожирения, даже у людей с нормальным весом (табл. 14) [180]. Даже умеренное (5–10%) снижение массы тела улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие факторы риска [147]. Еще больший гиполипидемический эффект возникает, когда снижение веса более актуально, как это наблюдается у больных с тяжелым ожирением, которые подвергаются бариатрической хирургии. Это лечение вызывает положительные эффекты не только на общий профиль факторов риска, но и СС события [181].

Снижения веса можно добиться путем уменьшения потребления калорийной пищи на 300–500 ккал/день. Для пользы в долгосрочной перспективе эти советы должны быть включены в структурированную, интенсивную образовательную программу, касающуюся образа жизни. Для поддержания нормальной массы тела следует посоветовать людям с дислипидемией заниматься регулярными физическими упражнениями умеренной интенсивности [150].

Снижение веса и регулярные физические упражнения умеренной интенсивности очень эффективны в предотвращении диабета 2 типа и для улучшения всех метаболических нарушений и профиля факторов

ССР, которые часто связаны с абдоминальным ожирением. Физическая активность должна поощряться в виде регулярных физических упражнений в течение по крайней мере 30 мин/день [169].

5.4.2. Пищевые жиры

Ограничение потребления транс-жиров является ключевой мерой диетической профилактики ССЗ. Ограничение употребления пищи, содержащей источники транс-жиров, является наиболее эффективной мерой ограничения поступления транс-жиров в организм до <1% потребляемой калорийности. Так как транс-жирные кислоты, полученные методом частичной гидрогенизации растительных масел, составляют >80% жиров, применяемых в пищевой промышленности, последняя может играть важную роль в сокращении содержания транс-жиров в продуктах питания. Для улучшения липидного спектра плазмы потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10% общего потребления калорий. При наличии гиперхолестеринемии потребление насыщенных жирных кислот следует снижать более интенсивно (<7% потребляемой калорийности). Для большинства людей приемлемым является широкий диапазон потребления жиров, который зависит от индивидуальных предпочтений и характеристик. Использование в пищу жиров, превышающее 35% калоража, в целом связано с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорий. В противоположность этому низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного поступления в организм витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может нежелательно отразиться на уровне ХС-ЛВП [165].

Основным источником поступления жиров должны быть пищевые продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, а также n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами. Прием n-6 полиненасыщенных жирных кислот следует ограничить до <10% потребляемой энергии, что позволит минимизировать риск перекисного окисления липидов и избежать клинически значимого снижения уровня ХС-ЛВП [182]. На данный момент нет данных относительно оптимального соотношения в рационе n-3/n-6 жирных кислот [182, 183]. В идеале поступление с пищей холестерина не должно превышать 300 мг/день.

5.4.3. Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон

На долю углеводов приходится от 45 до 55% калоража пищевого рациона. Пациентам особенно следует рекомендовать использовать в пищу овощи, бобовые, фрукты, орехи и цельнозерновые злаки, а также другие продукты питания, богатые пищевыми волокнами и имеющие низкий гликемический

индекс. Модифицированная диета, которая обеспечивает поступление 25–40 г пищевых волокон и минимум 7–13 г растворимых волокон, хорошо переносится и является эффективным средством контроля уровня липидов плазмы. В противоположность этому нет оснований рекомендовать диету с очень низким содержанием углеводов [164].

Прием сахаров не должен превышать 10% общей потребляемой калорийности (в дополнение к количеству сахара, содержащемуся в естественной пище, например, фруктах и молочных продуктах). Большинство рекомендаций, запрещающих употребление сахаров, относятся к пациентам с избыточным весом и высоким уровнем ТГ. Всем людям следует умеренно употреблять безалкогольные прохладительные напитки, а пациентам с повышенным уровнем ТГ следует значительно сократить их употребление [158, 159].

5.4.4. Алкоголь

Умеренное употребление алкоголя (до 20 г/сут. (2 единицы) для мужчин и 10 г/сут. (1 единица) для женщин) является приемлемым для тех, кто пьет алкогольные напитки, при условии, что уровень ТГ не повышен.

5.4.5. Курение

Отказ от курения имеет явные преимущества воздействия на общий ССР, и, в частности, на ХС-ЛНП, но особое внимание должно быть уделено на предотвращение увеличения веса у людей, которые бросают курить [163].

5.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемии

Инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии были разработаны. Они основаны либо на изменении некоторых “рискованных” пищевых компонентов или на поощрении потребления “здоровых” функциональных продуктов питания и/или биологически активных добавок; эти так называемые нутрицевтики могут быть использованы в качестве альтернативы или в дополнение к липидснижающим лекарствам [184]. Пищевая оценка функциональных продуктов включает в себя не только поиск благотворного воздействия на здоровье или заболеваемость, но и демонстрацию хорошей переносимости и отсутствия основных нежелательных эффектов. В целом, имеющиеся данные о функциональных продуктах питания до сих пор являются неполными.

5.5.1. Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол; они встречаются в природе в растительных маслах и в небольших количествах

вах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых культурах. Диетическое потребление растительных стеролов колеблется в среднем от 250 мг/сут. в северной Европе и до 500 мг/сут. в средиземноморских странах. Фитостеролы конкурируют с холестерином за всасывание в кишечнике, модулируя тем самым уровни ОХС.

Фитостеролы были добавлены к растительным маслам (функциональный маргарин, сливочное масло и кулинарные жиры), а также йогуртовым и другим продуктам; однако, пищевые матрицы существенно не влияют на эффективность фитостеролов в снижении уровня холестерина в эквивалентных дозах [142]. Ежедневное потребление 2 г фитостеролов может эффективно снизить уровень ОХС и ХС-ЛНП на 7-10%, в то время как они мало или вообще не влияют на ХС-ЛВП и ТГ [143]. Хотя влияние растительного стерола на ОХС доказано, исследования его эффекта на ССЗ не проводились. Однако, мета-анализ [131] указывает на то, что снижение ХС-ЛНП приносит пользу для уменьшения ССР, независимо от механизма. Долгосрочный контроль также необходим, чтобы гарантировать безопасность регулярного использования фитостеролов. Возможное снижение каротиноидов и жирорастворимых витаминов можно предотвратить с помощью сбалансированной диеты, богатой стеринами/станолами [185]. Для снижения ХС-ЛНП рекомендуются функциональные пищевые продукты с растительными стеринами/станолами (по крайней мере, 2 г/день с основным приемом пищи): (1) лицам с высоким уровнем холестерина и средним или низким общим ССР, которым не показана фармакотерапия; (2) в качестве вспомогательного средства к медикаментозной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска, которые не в состоянии достигнуть целевых значений ХС-ЛНП на статинах или статины противопоказаны; и (3) у взрослых и детей (>6 лет) с СГХС, в соответствии с действующими рекомендациями [142].

5.5.2. Моноколин и красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис является источником ферментированного пигмента, который используется в Китае как пищевой краситель и усилитель вкуса в течение многих столетий. Гипохолестеринемический эффект красного риса связан со статиноподобным механизмом через ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, монаколина, который представляет собой биоактивный ингредиент. Различные коммерческие препараты красного дрожжевого риса имеют разные концентрации монаколина и снижают ОХС и ХС-ЛНП в разной степени [145], но в долгосрочной перспективе безопасность регулярного потребления этих продуктов не полностью документирована. Однако побочные эффекты, похожие на эффекты статинов,

были зарегистрированы у некоторых людей при приеме этих нутрицевтиков. Кроме того, их качество может варьироваться.

В единственном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, частично очищенный экстракт красного дрожжевого риса снизил повторные СС события на 45% [144]. Гипохолестеринемический эффект (до снижения на 20%) наблюдается при ежедневной дозе ~2,5-10 мг монаколина К [146]. Нутрицевтики, содержащие очищенный красный дрожжевой рис, можно применять у людей с повышенным уровнем холестерина в плазме крови, которые не могут лечиться статинами, с учетом их ССР.

5.5.3. Пищевые волокна

Имеющиеся данные демонстрируют снижение ОХС и ХС-ЛНП на фоне водорастворимой клетчатки из овса и ячменя. Пищевые продукты, обогащенные этими волокнами, хорошо переносятся, эффективны и рекомендуются для понижения ХС-ЛНП в суточной дозе по меньшей мере 3 г/день [186, 187].

5.5.4. Соевый белок

Соевый белок вызывает некоторое снижение ХС-ЛНП при замене животного белка [151]. Однако это не подтвердилось, когда другие пищевые компоненты были приняты во внимание.

5.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол представляет собой природную смесь длинноцепочечных алифатических спиртов, извлеченных в основном из сахарного тростника [188]. Исследования показывают, что поликозанол из сахарного тростника, риса или зародышей пшеницы не оказывает существенного влияния на ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, апоВ, Лп(а), гомоцистеин, фибриноген или факторы свертывания крови [189].

Что касается берберина, недавний мета-анализ 6 исследований оценивал его влияние на липиды: группа берберина включала 229 пациентов, и группа контроля — 222 пациента [190]. Все исследования, показавшие значимую гетерогенность, были выполнены в Китае у людей азиатской расы. Берберин на фоне здорового образа жизни снижал уровни ХС-ЛНП и ТГ в плазме более эффективно, чем в контрольной группе. Тем не менее, из-за отсутствия высококачественных РКИ, эффективность берберина для лечения дислипидемии должна дополнительно подтверждаться.

5.5.6. n-3 ненасыщенные жирные кислоты

Наблюдательные данные подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы (по крайней мере два раза в неделю) и ω -3 жирных кислот в качестве добавки могут в низких дозах снижать риск СС смерти

и инсульта при первичной профилактике, но не имеют каких-либо серьезного влияния на метаболизм липопротеидов плазмы [183]. Фармакологические дозы ω -3 жирных кислот (2-3 г/день) снижают уровень ТГ до 30%, но более высокая доза может увеличить уровень ХС-ЛНП. Альфа-линоленовая кислота (со средней длиной цепи n-3 жирной кислоты, присутствует в каштанах, некоторых овощах и некоторых маслах из семян) является менее эффективной для уровня ТГ. Длинноцепочечные N-3 ПНЖК также снижают постпрандиальную липоэмию [156, 172].

5.6. Другие особенности здорового питания, способствующие предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты исследования PREDIMED поддерживают средиземноморскую диету в качестве эффективного способа образа жизни для профилактики ССЗ. Этот тип диеты характеризуется регулярным потреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и круп; умеренным потреблением рыбы и птицы, и низким потреблением молочных продуктов, красного мяса, обработанного мяса и конфет; вино потребляется в умеренных количествах [137]. Диетические выбор этой модели должны быть рекомендован как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.

Одной из важных особенностей этого типа диеты является потребление большого количества фруктов и овощей, обеспечивающее достаточное количество и разнообразие полезных минералов, витаминов и антиоксидантов, в частности, полифенолов. Накапливаются новые данные о возможных полезных эффектах этих соединений, которые также присутствуют в оливковом масле, красном вине, кофе, чае и какао.

Что касается потребления рыбы, по крайней мере две порции в неделю являются рекомендуемыми для населения в целом для профилактики ССЗ, а также регулярное потребление других источников n-3 ПНЖК (орехи, соя и льняное масло). Для вторичной профилактики ССЗ, использование n-3 ПНЖК в качестве пищевой добавки больше не рекомендуется в свете недавних доказательств, показывающих отсутствие пользы на ССЗ. Предыдущие РКИ, где пищевые добавки, содержащие ω -3, показали положительное влияние, не были заслеплены или недостаточно использовали стандартную СС препараты (такие как статины).

Потребление соли должно быть ограничено до <5 г/день, не только за счет снижения количества соли в пищевых приправах, но особенно за счет уменьшения потребления засолённых продуктов; эта рекомендация должна быть более строгой у людей, страдающих гипертонией или метаболическим синдромом [132-134].

В таблице 13 приведен выбор пищи для снижения ОХС и ХС-ЛНП. А таблице ниже, перечислены пункты по образу жизни и выбору здоровой пищи для управления общим ССР. Все люди должны быть проинформированы об образе жизни, связанном с более низким риском ССЗ. Лица из группы высокого риска, в частности с дислипидемией, должны получить по возможности консультацию диетолога.

Мероприятия по здоровому образу жизни и питанию для контроля общего сердечно-сосудистого риска

В рекомендациях по диете всегда следует учитывать местные пищевые привычки; тем не менее, следует поощрять интерес к выбору здоровой пищи из других культур.

Питание должно быть разнообразным. Следует контролировать калорийность потребляемой пищи, чтобы избежать появления избыточного веса и развития ожирения.

Следует использовать в пищу больше фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельных злаков и хлеба из них, рыбы (особенно жирной).

Насыщенные и транс-жиры следует заменить продуктами питания, перечисленными выше, а также продуктами, содержащими мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения для уменьшения уровня транс-жиров до <1% от общего потребления энергии, а насыщенных жиров — <10% (<7% при высоком уровне холестерина плазмы крови).

Потребление соли следует снизить до 5 г/день путем ограничения использования столовой соли и соли при приготовлении пищи. Необходимо выбирать свежие или замороженные несоленые продукты питания. Многие готовые продукты и полуфабрикаты быстрого приготовления, включая хлеб, богаты солью.

Людям, употребляющим алкогольные напитки, следует ограничить их потребление (<10 г/день для женщин и <20 г/день для мужчин). Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя.

Употребление продуктов питания и напитков с добавлением сахара, в частности безалкогольных прохладительных напитков, следует ограничить, особенно пациентам с гипертриглицеридемией.

Пациентам нужно рекомендовать регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день).

Следует избегать курения и другого воздействия табака.

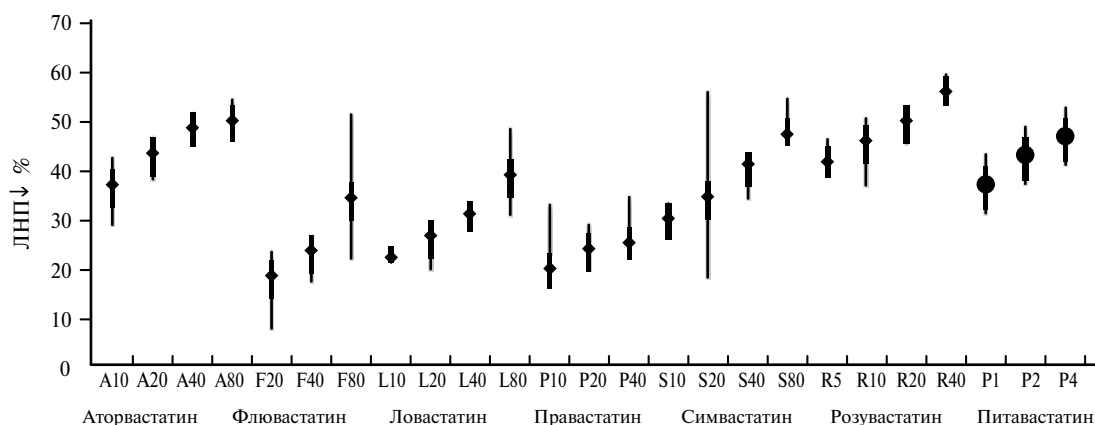
6. Лекарственные препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии

6.1. Статины

6.1.1. Механизм действия

Статины уменьшают синтез холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина повышает экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, снижая концентрации циркулирующего ХС-ЛНП и других липопротеидов, содержащих апоВ.

Степень снижения ХС-ЛНП дозозависимая и варьирует у различных статинами (Дополнительный рисунок А и Дополнительная таблица А) [191]. Существуют также значительные межиндивидуальные различия в степени снижения ХС-ЛНП при приеме одной и той же дозы статина [61]. Недостаточный



Weng TC, et al. J. Clin Pharm Ther. 2010; 35: 139-151

Mukhtar RY, et al. Int J Clin Pract. 2005; 59(2): 239-252

Дополнительный рисунок А. Систематический обзор и мета-анализ терапевтической эквивалентности статинов.

Дополнительная таблица А

Процентная доля снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) необходимая для достижения целей в зависимости от исходного значения

Начальный уровень ХС-ЛНП		Снижение для достижения целевого значения ХС-ЛНП, %		
ммоль/л	мг/дл	<1,8 ммоль/л (~70 мг/дл)	<2,6 ммоль/л (~100 мг/дл)	<3 ммоль/л (~115 мг/дл)
>6,2	>240	>70	>60	>55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	<10
2,3-2,9	90-110	22-35	<10	-
1,8-2,3	70-90	<22	-	-

ответ на лечение статинами в клинических исследованиях как правило связан с плохой приверженностью, но может быть связан с генетическими полиморфизмами, отвечающими за метаболизм холестерина и захват статинов печенью [192, 193]. Кроме того, условия, вызывающие высокий уровень холестерина (например, гипотиреоз) следует учитывать.

6.1.2. Эффективность профилактики ССЗ в клинических исследованиях

Статины являются одними из наиболее изученных препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают СС заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах обоих полов. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызвали регрессию атеросклероза коронарных артерий.

Результаты мета-анализа. Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований [64-66, 68, 129, 194-200] использования статинов

с участием >170000 пациентов [64], проведенный группой исследователей Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), указывает, что при уменьшении уровня ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л (40 мг/дл) отмеченное снижение смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, риск развития коронарных осложнений — на 23%, инсульта — на 17%. Пропорциональное снижение частоты развития крупных СС осложнений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП было сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов. Преимущества были значительными уже в первый год лечения, однако в последующие годы их выраженность только усиливалась. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска не-СС смертности, включая онкологические заболевания. В других мета-анализах эти были подтверждены. Большинство мета-анализов включали исследования по первичной и вторичной профилактике. Абсолютное преимущество лечения статинами может быть менее значительным у пациентов для первичной профилактики, с низким риском. В некоторых мета-анализах специально

изучено применение статинов для первичной профилактики [66, 68, 199]. Самый большой из них был опубликован в обзоре Cochrane в 2013г [200]. Анализ включал 19 исследований с различными статинами и с несколькими различными критериями включения. В этом анализе, смертность от всех причин была снижена на 14%, СС событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% и инсульта на 22% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС-ЛНП. Относительное снижение риска при первичной профилактике примерно такое же, что наблюдаемое во вторичной профилактике. Также были получены аналогичные результаты при анализе лечения статинами у лиц с низким риском ССЗ [66]. Однако следует подчеркнуть, что у лиц с меньшим риском, снижение абсолютного риска также ниже.

Доступные данные мета-анализов позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени не зависит от типа статина, но зависит от степени понижения ХС-ЛНП, поэтому тип статина должен отражать целевые значения ХС-ЛНП у данного пациента.

Рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента.
- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ.
- Определить целевой уровень ХС-ЛНП в соответствии с категорией риска.
- Подсчитать в процентах степень снижения ХС-ЛНП, необходимого для достижения целевого значения.
- Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛНП.
- Так как ответ на терапию статинами может различаться, следует постепенно увеличивать дозу препарата до достижения целевого уровня.
- Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, следует рассмотреть вопрос о возможности назначения комбинированной терапии.
- У пациентов с высоким и очень высоким риском следует достигать снижения уровня ХС-ЛНП на $\geq 50\%$.

Конечно, эти общие критерии выбора препарата. Такие факторы как общеклиническое состояние, сопутствующие препараты, переносимость препаратов, местные особенности лечения и стоимость будут играть важную роль в определении окончательного выбора препарата и дозы.

Другие эффекты статинов. Помимо того, что снижение ХС-ЛНП является основным эффектом статинов, существует ряд других, потенциально важных эффектов, которые были предложены (плейотропные эффекты статинов) [201, 202]. Среди таких эффектов, которые могут иметь отношение к профилактике

ССЗ, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты лечения статинами. Эффекты были показаны *in vitro* и в экспериментальных системах, но их клиническая значимость остается спорной [203].

Кроме того, эффекты статинов по ряду других клинических условий были оценены, в их числе: слабоумие [204], стеатоз печени [205], рак [206, 207], венозная тромбоэмболия [208] и синдром поликистоза яичника [209]. Имеющиеся данные противоречивы, и до сих пор клинически значимых эффектов от этих условий не было продемонстрировано. Статины также снижают уровень ТГ на 30-50% и могут увеличить ХС-ЛВП на 5-10%. Для изучения показаний к применению статинов при гипертриглицеридемии, смотрите Раздел 7.4.

Предположительное влияние на болезнь Альцгеймера недавно было рассмотрено в отчете анализа в Cochrane, и никаких убедительных эффектов от статинов не выявлено. Кроме того, клинические данные о нейрокогнитивных побочных эффектах статинов не были подтверждены в анализах большой популяции пациентов или в мета-анализах [210].

6.1.3. Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют активную лекарственную форму. Всасывание препаратов этой группы варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома Р450 за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты в основной экспрессируются в печени и стенке кишечника. Хотя использование статинов в целом эффективно для профилактики ССЗ, ответ на лечение, как и частота развития нежелательных явлений, различаются у отдельных пациентов.

Скелетная мускулатура. Мышечные симптомы наиболее часто описанные неблагоприятные эффекты статинов [57]. Рабдомиолиз является самой тяжелой формой статин-индуцированной миопатии, характеризуется тяжелой мышечной болью, мышечным некрозом и миоглобинурией, что приводит к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровень креатинкиназы повышен по крайней мере в 10 раз, часто до 40 раз [211]. Частота рабдомиолиза по оценкам представляет 1-3 случая/100 000 пациентов-лет [212]. Чаше описывается мышечная боль (миалгия) без подъема креатинкиназы и нарушения функции. Фактическая частота этого миалгии, тем не менее, остается неясной и колеблется в различных пределах. В мета-анализе РКИ ее частота в группе терапии статинами не возрасала [213, 214], тогда как

в наблюдательных исследованиях она колеблется в пределах от 10 до 15% [215, 216]. В одном из исследований, спланированном специально для изучения влияния статинов на мышечные симптомы, частота жалоб составила ~5% [217]. Диагноз основывается на факте прекращения симптомов при отмене статинов и их возврате при возобновлении терапии. У пациентов с высоким риском ССЗ, важно верифицировать диагноз, прежде чем оставить пациента без лечения статинами. Факторы риска миопатии, миалгии известны. Среди них особое внимание уделено взаимодействию с лекарственными средствами (см. ниже). Практическое ведение пациентов с мышечными симптомами приводится в дополнительном материале. У больных с высоким или очень высоким риском развития ССЗ, следует начинать лечение с максимально допустимой дозы статина, в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, и при наличии ингибитором PCSK9 [218, 219]. Несколько исследований показали значительное снижение ХС-ЛНП при альтернирующем приеме аторвастатина или розувастатина, например, через день или два раза в неделю [57, 220]. Несмотря на отсутствие данных по влиянию на прогноз, такие схемы следует рассматривать у пациентов с высоким риском, которые не переносят статины в суточной дозе.

Печень. Активность в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени. Эти показатели контролировались во всех клинических исследованиях статинов. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается у 0,5-2,0% пациентов, принимающих статины, и носит дозозависимый характер. Общим определением значительного повышения уровня печеночных ферментов является превышение верхней границы нормы в три раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель). Умеренное повышение АЛТ достоверно не связано с истинной гепатотоксичностью или изменением функции печени. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко [221]. Уменьшение уровня трансаминаз обычно наблюдается при снижении дозы препарата. Таким образом, пациенту, у которого наблюдалось повышение уровня трансаминаз, следует провести повторный анализ для подтверждения полученных результатов, после чего за ним следует наблюдать с более частым определением и печеночных ферментов до их нормализации [222-224]. В случае сохранения повышения уровня трансаминаз >3 раза выше нормы лечение следует прекратить.

Диабет. Пациенты, получающие лечение статинами, как было показано, имеют повышенный риск

развития нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа. В мета-анализе, включающем 91140 субъектов, относительный риск был выше на 9% по сравнению с плацебо, тогда как абсолютный риск — на 0,2%.

Небольшое, не имеющее клинического значения повышение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) также наблюдалось. Количество больных, которых необходимо пролечить статинами, чтобы вызвать один случай диабета равно 255 за 4 года [225]. Тем не менее, риск выше, при приеме более мощных статинов в высоких дозах [226], и риск развития диабета выше у пожилых людей и в присутствии других факторов риска развития диабета, таких как избыточный вес или инсулин-резистентность [227].

Почки. Влияние терапии статинами на функцию почек обсуждается. Недавний анализ Cochrane не работ, в которых клиренс креатинина был доступен, установил ни вредного, ни полезного эффекта [228]. Увеличение частоты протеинурии отмечено для всех статинов, но было проанализировано более детально для розувастатина, вероятно, из-за высокой частоты (12%) протеинурии при дозе 80 мг. При одобренных дозах до 40 мг, частота значительно ниже и в одном диапазоне с частотой для других статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, как предполагается, появляется за счет снижения канальцевой реабсорбции, а не клубочковой дисфункции [229]. В экспериментальных моделях было показано снижение пиноцитоза в почечных клетках. Статин-индуцированное снижение пиноцитоза непосредственно связано с ингибированием синтеза холестерина [230]. В клинических испытаниях частота протеинурии в общем низкая и в большинстве случаев не выше, чем для группы плацебо [231].

6.1.4. Лекарственные взаимодействия

Было описано много вариантов лекарственного взаимодействия статинов, которое может увеличивать риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы и индукторы ферментного пути, обеспечивающего метаболизм статинов, представлены в таблице 15. Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома. Эти изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент CYP3A, однако такие изоферменты, как CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Поэтому другие фармакологические субстраты этих изоферментов могут оказывать влияние на метаболизм статинов. И наоборот, прием статинов может влиять на катаболизм других лекарственных препара-

Таблица 15
Препараты, потенциально взаимодействующие
со статинами, метаболизируемыми через CYP3A4,
приводящие к повышенному риску миопатии
и рабдомиолиза

Противоинфекционные агенты	Антагонисты кальция	Другое
Интраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефадозон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Гемфиброзил

Примечание: адаптировано из Egfn and Colman [232], Wiklund et al. [233].

тов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

Комбинирование статинов с фибратами может увеличивать риск развития миопатии. Этот риск наиболее высок при использовании гемфиброзила, поэтому следует избегать совместного назначения этого препарата со статинами. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [234, 235].

Обсуждался вопрос о повышении риска развития миопатии на фоне приема никотиновой кислоты, однако в последних обзорах литературы на фоне приема никотиновой кислоты повышение риска развития миопатии обнаружено не было [236, 237].

6.2. Секвестранты желчных кислот

6.2.1. Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина и поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки благодаря механизмам активного всасывания. Наиболее старые секвестранты желчных кислот — холестирамин и коlestипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. Не так давно на фармацевтическом рынке появился препарат колесевелам. Секвестранты желчных кислот не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов. Поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, препараты препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их

активно синтезировать из холестерина. Снижение количества желчных кислот, вернувшихся в печень из кишечника, по механизму обратной регуляции активирует ключевые ферменты, участвующие в синтезе кислот из холестерина, в частности фермента CYP7A1. Увеличение катаболизма холестерина и его превращения в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛНП, связыванию ЛНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови. Препараты этой группы также вызывают снижение уровня глюкозы в крови у пациентов с гипергликемией, хотя механизм такого снижения до конца не ясен. В недавнем обзоре Cochrane было установлено, что колесевелам при добавлении к другим антидиабетическим агентам, показал значительное воздействие на гликемический контроль; тем не менее, необходимы дополнительные исследования его влияния на ССР [238].

6.2.2. Эффективность в клинических исследованиях

При введении препаратов в максимальных дозах — 24 г холестирамина, 20 г коlestипола или 4,5 г колесевелама — наблюдалось снижение уровня ХС-ЛНП на 18–25%. Явного влияния на уровень ХС-ЛВП не наблюдалось, в то время как уровень ТГ мог повышаться у некоторых пациентов, обычно с гипертриглицеридемией.

В клинических исследованиях секвестранты желчных кислот внесли огромный вклад в доказательство эффективности снижения уровня ХС-ЛНП для уменьшения риска развития СС патологии у пациентов с гиперхолестеринемией, причем степень выраженности положительного эффекта была пропорциональна степени снижения уровня ХС-ЛНП [239–241].

6.2.3. Побочные эффекты и взаимодействие

На фоне приема препаратов данной группы, даже в небольших дозах, часто развиваются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего метеоризм, задержка стула, диспепсия и тошнота), что ограничивает их практическое использование. Эти нежелательные эффекты можно минимизировать, если начинать лечение с использования препарата в низкой дозе и запивать лекарство большим количеством воды. Дозу препарата следует увеличивать постепенно. Также сообщалось о снижении всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, у некоторых пациентов на фоне приема препаратов данной группы наблюдается повышение уровня ТГ.

Секвестранты желчных кислот могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема какого-либо лекарственного средства. Колесевелам представляет собой новую лекарственную форму секвестрантов желчных кислот, которая

переносится лучше, чем холестирамин. Колесевелам в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами и может использоваться в комбинации со статинами и некоторыми другими препаратами [242].

6.3. Ингибиторы всасывания холестерина

6.3.1. Механизм действия

Эзетимиб является первым лекарственным средством, предназначенным для снижения уровня липидов, которое ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание холестерина на уровне ворсинчатой каймы кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС-ЛНП из крови.

6.3.2. Эффективность в клинических исследованиях

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС-ЛНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП на 15-20%. В исследовании SEAS [243] изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с аортальным стенозом, а в исследовании SHARP — пациентов, страдающих хроническими почечными заболеваниями (см. Разделы 9.7.3 и 9.9.2). В обоих исследованиях наблюдалось снижение частоты развития ССЗ в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо [243, 244].

В исследовании IMPROVE-IT эзетимиб использовался в комбинации с симвастатином (40 мг) у пациентов после АКШ [63]. В общей сложности были рандомизированы 18 144 пациентов и 5314 пациентов, переживших событие ССЗ 7 лет назад; на 170 меньше по количеству событий (32,7 против 34,7%) было зафиксировано в группе, принимавшей симвастатин плюс эзетимиб ($P=0,016$). Средний уровень ХС-ЛНП в течение исследования был 1,8 ммоль/л в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л у пациентов, принимавших эзетимиб плюс симвастатин. Кроме того, количество случаев возникновения ишемического инсульта снизилось в этом исследовании на 21% ($P = 0,008$). Нет никаких доказательств вреда, причиненного дальнейшим снижением ХС-ЛНП. В этой группе пациентов, уже принимавших статинами для достижения целей терапии, абсолютная польза от добавления эзетимиба, была мала, но заметна. Однако исследование поддерживает

предположение, что снижение ХС-ЛНП с помощью статинов — полезно и не несет побочных эффектов. Положительное влияние эзетимиба также подтверждается генетическими исследованиями мутаций в гене *NPC1L1*. Естественно индуцированные мутации, инактивирующие белок, оказались связаны со снижением плазменного ХС-ЛНП и уменьшением риска для ССЗ [245].

Таким образом, IMPROVE-IT в сочетании с другими исследованиями, такими как PRECISE-IVUS [246], показывает, что эзетимиб может быть использован в качестве средства терапии второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

6.3.3. Побочные эффекты и взаимодействие

Эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется, превращаясь в фармакологически активный эзетимиб глюкуронид. Рекомендуемая доза эзетимиба составляет 10 мг/день, препарат можно принимать утром или вечером независимо от приема пищи. Нет данных о наличии клинически значимого влияния возраста, пола или расы пациента на фармакокинетику эзетимиба. Пациентам с умеренными нарушениями печеночной функции и умеренными или выраженными нарушениями функции почек не требуется изменения дозы препарата. Эзетимиб можно назначать в комбинации с любым статином в любой дозе. Не сообщалось о развитии серьезных нежелательных явлений; наиболее частыми нежелательными явлениями являются умеренное повышение уровня печеночных ферментов и боли в мышцах.

6.4. Ингибиторы PCSK9

6.4.1. Механизм действия

В настоящее время появился новый класс препаратов, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9), нацеленные на протеин PCSK9, участвующий в контроле экспрессии рецепторов к ХС-ЛНП [247]. Повышенные уровень/функция этого белка в плазме снижают экспрессию рецепторов ЛНП путем стимуляции, после связывания, лизосомального катаболизма ЛНП и увеличение концентрации ХС-ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС-ЛНП в плазме [248]. Были разработаны терапевтические стратегии с использованием моноклональных антител, которые снижают уровни ХС-ЛНП на ~60%, независимо от наличия фоновой гиполипидемической терапии. Механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, который в свою очередь не доступен для связывания с рецепторами ЛНП. Так как это взаимодействие вызывает внутриклеточную

деградацию рецепторов ЛНП, низкий уровень циркулирующих PCSK9 приведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛНП на клеточной поверхности и, следовательно, к уменьшению циркулирующего ХС-ЛНП [248].

6.4.2. Эффективность в клинических исследованиях

Европейское медицинское агентство (ЕМА) и Администрация продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) недавно одобрили два моноклональных антитела к PCSK9. Эффективность снижения ХС-ЛНП находится в диапазоне 50-70%, вне зависимости от наличия фоновой терапии (статины, эзетимиб и т.д.); предварительные данные из исследования 3 фазы говорят о снижении частоты ССЗ, сопоставимом с достигнутым снижением уровней ХС-ЛНП [115, 116]. Эти данные были подтверждены недавним мета-анализом [249]. Не сообщалось о значимом влиянии на уровни ХС-ЛВП или ТГ, однако эффект на ТГ должен быть подтвержден в популяции с высоким начальным уровнем ТГ.

В связи с механизмом действия, данные препараты эффективны в снижении уровней ХС-ЛНП у всех пациентов с экспрессией рецепторов к ЛНП (РЛНП) в печени. Таким образом, данный подход эффективен у большинства пациентов, включая больных гетерозиготной СГХС (ГеСГХС) и в меньшей степени гомозиготной СГХС (ГоСГХС) с остаточной экспрессией РЛНП. ГоСГХС с дефицитом рецепторов плохо отвечают на эти препараты.

Подходящими кандидатами для терапии данными препаратами являются пациенты с очень высоким риском, ГеСГХС (и некоторые с ГоСГХС) на максимальных переносимых дозах препаратов первой и второй линий и/или с аферезом и с непереносимостью статинов со стабильно высокими уровнями ХС-ЛНП.

6.4.3. Побочные эффекты и взаимодействие

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно, обычно раз в две недели, в дозировке до 150 мг. При этом отсутствует вероятность взаимодействия с пероральными препаратами, т.к. они не оказывают влияния на фармакокинетику и фармакодинамику. К наиболее частым нежелательным явлениям относят зуд в месте инъекций и симптомы простуды. В некоторых работах описаны жалобы пациентов на нейрокогнитивные эффекты, что требует дальнейших исследований [250].

6.5. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота влияет на липидный спектр в широком диапазоне, дозозависимо повышая уровень ХС-ЛВП на 25% и снижая уровень ХС-ЛНП на 15-18% и ТГ на 20-40% при использовании ее в дозе 2 г/день. Никотиновая кислота является уни-

кальным препаратом, снижающим уровень Лп(а) на 30% при использовании ее в той же дозе. После того как два крупных клинических исследования по применению препаратов современных форм никотиновой кислоты не показали никаких положительных эффектов и лишь продемонстрировали увеличение частоты различных побочных эффектов [251, 252], препараты данной группы не рекомендованы к применению в Европе. Роль ниацина при гипертриглицеридемии описана в Разделе 7.6.

6.6. Комбинации препаратов

Хотя у многих пациентов целевых значений уровня ХС-ЛНП удается достичь при проведении монотерапии, некоторым пациентам из группы высокого риска или с очень высоким уровнем ХС-ЛНП может понадобиться назначение дополнительных лекарственных препаратов. Также есть пациенты, которые плохо переносят статины или не могут их принимать в высоких дозах. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения комбинированной лекарственной терапии (табл. 19). Более подробная информация о непереносимости статинов приведена в Дополнительном рисунке С.

6.6.1. Статины и ингибиторы всасывания холестерина

Комбинация статинов и эзетимиба описана выше (см. Раздел 6.3.2).

6.6.2. Статины и секвестранты желчных кислот

Комбинирование статинов с холестирамином, колестиполом или колесевеламом может помочь в достижении целевых значений уровня ХС-ЛНП. В среднем, назначение секвестрантов желчных кислот в дополнение к статинам способствует дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 10-20%. В то же время, нет опубликованных результатов клинических исследований, нацеленных на изучение применения традиционных секвестрантов желчных кислот или колесевелама в комбинации с другими лекарственными препаратами. Комбинация статинов и секвестрантов желчных кислот снижает выраженность атеросклероза, что было доказано в исследованиях с проведением коронарной ангиографии [253].

6.6.3. Другие комбинации

У пациентов из группы высокого риска, например, страдающих СГХС, или в случае непереносимости статинов можно использовать другие комбинации лекарственных препаратов. Комбинация эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колесевелам, колестипол или холестирамин) вызывает дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП без развития каких-либо побочных явлений по сравнению с использованием только секвестрантов желчных кислот [254]. Исследования по влиянию на про-

Таблица 16

Рекомендации по лекарственной терапии гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Назначение статинов вплоть до максимальной рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы для достижения цели.	I	A	62, 64, 68
В случае непереносимости статинов следует назначить эзетимиб или секвестранты желчных кислот или их комбинацию.	IIa	C	239, 256, 257
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удастся, необходимо рассмотреть вопрос о назначении статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина.	IIa	B	63
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удастся, необходимо рассмотреть вопрос о возможности назначения статинов в комбинации с секвестрантами желчных кислот.	IIb	C	
У пациентов с очень высоким риском, с устойчиво высокими показателями ХС-ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозой статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9.	IIb	C	115, 116

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

гноз при использовании таких комбинаций не проведены.

Использование функциональных продуктов питания, содержащих фитостеролы, а также таблеток, содержащих растительные стеролы, может способствовать дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП примерно на 5-10% у пациентов, принимающих статины в постоянной дозе; эта комбинация хорошо переносится и является безопасной [142, 255]. Фитостеролы и растительные стеролы не следует употреблять после приема пищи. В то же время, достоверно не известно, способствует ли это снижению риска развития ССЗ, так как клинических исследований, направленных на изучение влияния данной комбинации на риск развития СС патологии, не проводилось. Не рекомендуется комбинация красных дрожжей со статинами.

У пациентов с очень высоким риском, стойко повышенным ХС-ЛНП, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9.

Рекомендации по терапии гиперхолестеринемии приведены в таблице 16.

7. Препараты для лечения гипертриглицеридемии

7.1. Триглицериды и риск развития сердечно-сосудистой патологии

Хотя роль ТГ в повышении риска развития СС патологии обсуждается, недавно полученная информация указывает на то, что богатые триглицеридами липопротеиды являются важным фактором риска развития ССЗ [87]. В крупном проспективном исследовании было доказано, что уровень ТГ после приема пищи является более точным индикатором риска развития СС патологии, чем уровень ТГ натощак [98, 99].

Последние данные генетических исследований с использованием менделевской рандомизации показали связь уровня ТГ после приема пищи и остаточного холестерина с повышенным риском ССЗ и смертности [86, 107]. Остаточный холестерин — это расчетный параметр и равен ОХС — (ХС-ЛВП + ХС-ЛНП). Эти генетические данные усилили позиции остаточного холестерина как причинного фактора атеросклероза и ССЗ [75]. Обычно остаточных холестерин является хорошим побочным маркером ТГ [90]. Роль гипертриглицеридемии в качестве фактора риска развития ССЗ подтверждается тем фактом, что примерно у одной трети взрослых людей уровень ТГ превышает 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [258]. Причины гипертриглицеридемии могут быть различными (табл. 17).

7.2. Определение гипертриглицеридемии

Определение различных категорий повышенного уровня ТГ натощак несколько отличается в различных руководящих документах и рекомендациях [67, 259]. В соответствии с консенсусом EAS, от легкой до умеренной ГТГ определяется как уровень ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и <10 ммоль/л (880 мг/дл); ТГ >10 ммоль/л определяется как тяжелая ГТГ [260]. Возраст/пол, раса/этническая принадлежность и образ жизни являются модулирующими факторами на популяционном уровне для ТГ сыворотки. В общей популяции Копенгагена ~27% имели ТГ >1,7 ммоль/л [75]. Тяжелая ГТГ встречается редко и, как правило, ассоциирована с моногенными мутациями. Тяжелая ГТГ также связана с повышенным риском развития панкреатита.

7.3. Стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы

Рекомендуется поддерживать уровень ТГ натощак <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл). Первым шагом является выяснение возможных причин развития гипертри-

Таблица 17

Возможные причины гипертриглицеридемии

Генетическая предрасположенность
Ожирение
Сахарный диабет 2 типа
Употребление алкоголя
Избыточное потребление простых углеводов
Болезнь почек
Гипотиреоз
Беременность (физиологическая концентрация триглицеридов удваивается в третьем триместре беременности)
Парапротеинемия и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка
Прием нескольких лекарственных препаратов, включая:
— кортикостероиды
— эстрогены, особенно принимаемые перорально
— тамоксифен
— антигипертензивные средства: бета-адреноблокаторы (в разной степени), тиазиды
— изотретиноин
— секвестранты желчных кислот
— циклоспорин
— антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз)
— психотропные препараты: фенотиазины, антипсихотики второго поколения

глицеридемии и оценка общего риска развития ССЗ. Основной целью терапии является достижение целевого уровня ХС-ЛНП, исходя из уровня общего ССР. В отличие от однозначных данных, свидетельствующих о положительном влиянии снижения уровня ХС-ЛНП на ССР, данные по пользе снижения уровня ТГ считаются умеренными и получены из подгрупповых или ретроспективных анализов. Однако последние данные о ТГ как факторе риска могут дать повод для снижения уровня ТГ (табл. 18).

Несмотря на увеличение риска развития ССЗ в случае повышения уровня ТГ натощак $>1,7$ ммоль/л (>150 мг/дл) [87], использование лекарственных препаратов для снижения концентрации ТГ показано только пациентам с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л (>200 мг/дл), которые не могут добиться снижения этого показателя путем изменения образа жизни. Арсенал имеющихся фармакологических средств включает статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Для информации об изменении образа жизни см. Раздел 5.

7.4. Статины

Так как статины в значительной степени влияют на смертность и большинство параметров, связанных с общим риском развития ССЗ, препараты этой группы являются средством первой линии для снижения общего ССР и умеренного снижения уровня ТГ. Сильнодействующие статины (аторвастатин, розувастатин, питевастатин) более выражено снижают уровень ТГ, особенно при использовании их в высоких дозах и у пациентов с гипертриглицеридемией. При анализе подгрупп из исследований статинов снижение риска не отличалось у пациентов с гипертриглицеридемией и нормальными уровнями ТГ.

7.5. Фибраты

7.5.1. Механизм действия

Фибраты являются агонистами ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR- α), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие различные этапы метаболизма липидов и липопротеидов. Взаимодействуя с PPAR- α , фибраты влияют на различные кофакторы и регулируют экспрессию генов. В итоге фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натощак, а также постпрандиальный уровень ТГ и концентрацию ремнантных частиц липопротеидов, богатых триглицеридами. Фибраты умеренно повышают уровень ХС-ЛВП [263].

7.5.2. Эффективность в клинических исследованиях

Эффективность фибратов была продемонстрирована в пяти проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях —

Таблица 18

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Лекарственную терапию следует рассматривать у пациентов высокого риска с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л (200 мг/дл).	IIa	B	261, 262
Статины можно рассматривать как препараты выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и гипертриглицеридемией.	IIb	B	263, 264
У пациентов высокого риска с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л (200 мг/дл), несмотря на терапию статинами можно рассматривать присоединение к терапии фенофибратов.	IIb	C	261-264

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ТГ — триглицериды.

HHS, VA-HIT, BIP, FIELD и ACCORD, в котором фибраты использовались в комбинации со статинами [261, 262, 265-267].

Несмотря на то, что Helsinki Heart Study (HHS) показало значительное снижение ССЗ при приеме гемфиброзила, исследования FIELD и ACCORD не показали снижения исходов ССЗ. Было зарегистрировано снижение частоты несмертельного ИМ, хотя часто в результате анализа постфактум. Эффект

был наиболее заметен у пациентов с повышенным уровнем ТГ/низким уровнем ХС-ЛВП. Тем не менее, данные по другим параметрам результатов остаются сомнительными. Только в одном исследовании, ACCORD, было проанализировано влияние фибратов в качестве дополнения к терапии статинами. В двух последних мета-анализах не было обнаружено положительного результата [268, 269]. Результаты других мета-анализов свидетельствуют о снижении основных СС событий у больных с высоким ТГ и низким ХС-ЛВП при терапии фибратами, но не снижение частоты ССЗ или общей смертности [270-272]. Таким образом, общая эффективность фибратов в лечении ССЗ гораздо менее надежна, чем у статинов. В целом, возможная выгода от фибратов требует подтверждения.

7.5.3. Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие

Фибраты в целом хорошо переносятся и обладают умеренными побочными эффектами. Расстройства функции органов пищеварения отмечались у 5% пациентов, кожная сыпь — у 2% [273]. В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз [273]. В исследовании FIELD наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение частоты развития панкреатита (0,8% по сравнению с 0,5% в контрольной группе) и эмболии легочной артерии (1,1% по сравнению с 0,7%), а также незначительная тенденция к увеличению частоты развития тромбоза глубоких вен (1,4% по сравнению с 1,0%) у пациентов, принимающих фенофибрат, по сравнению с теми, кто получал плацебо; это соответствует результатам других исследований фибратов [261]. Повышение уровня КФК (в 5 и более раз выше верхней границы нормы) и АЛТ (в 3 и более раза) чаще наблюдалось у пациентов, получающих фенофибрат, чем у тех, кто получал плацебо; хотя общая частота этого осложнения составляла <1% в обеих группах. В исследовании FIELD был зарегистрирован один случай рабдомиолиза в группе, получавшей плацебо, и три случая в группе, получавшей фенофибрат [261]. При использовании фибратов в качестве средства монотерапии сообщалось о повышении риска развития миопатии в 5,5 раз чаще по сравнению с использованием статинов. Риск развития миопатии выше у пациентов с хронической болезнью почек; кроме того, риск различается при использовании разных фибратов и статинов в комбинации. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкуронированием статинов. Гемфиброзил ингибирует метаболизм статинов путем глюкуронирования, что вызывает значительное повышение концентрации статинов

в плазме. Так как фармакокинетический путь фенофибрата отличается от такового у гемфиброзила, риск развития миопатии при такой комбинации ниже [273].

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и гомоцистеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Повышение сывороточного креатинина на фоне терапии фибратами полностью обратимо при отмене препарата. Из данных мета-анализов следует, что понижение СКФ не свидетельствует о негативном влиянии на функцию почек [274]. Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов было признано относительно безопасным в аспекте повышения общего риска развития СС патологии. В то же время, повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может снижать положительный эффект от повышения уровня ХС-ЛВП и апоА1 [275]. Высокий уровень гомоцистеина способствует развитию тромбоза, что, возможно, объясняет увеличение частоты развития тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии, которое наблюдалось в исследовании FIELD [276].

7.6. Никотиновая кислота

7.6.1. Механизм действия

Никотиновая кислота снижает поступление жирных кислот в печень и секрецию печенью ЛОНП; частично медиатором этого эффекта является гормон-чувствительная липаза, содержащаяся в жировой ткани. Основными точками приложения действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол ацилтрансферазу-2 (ДГАТ-2), что вызывает снижение секреции частиц ЛОНП в печени, ведущее в итоге к снижению концентрации частиц ЛПП и ЛНП [277]. Никотиновая кислота способствует повышению уровня ХС-ЛВП и апоА1 преимущественно путем стимуляции продукции апоА1 в печени [277]. Достоверно установлено влияние никотиновой кислоты на процессы липолиза и мобилизации жирных кислот в адипоцитах.

7.6.2. Эффективность в клинических исследованиях

Никотиновая кислота оказывает множественные эффекты на липиды и липопротеиды [277]. Препарат эффективно снижает не только уровень ТГ, но и ХС-ЛНП, оказывая свое действие на все липопротеиды, содержащие в своем составе апоВ. Никотиновая кислота также способствует повышению уровня липопротеидов, содержащих апоА1, что проявляется повышением уровня ХС-ЛВП и апоА1. При использовании в суточной дозе 2 г никотиновая кислота снижает уровень ТГ на 20-40% и уровень ХС-ЛНП на 15-18%, повышает уровень ХС-ЛВП на 15-35% [257, 277, 278]. В исследованиях FATS и NATS было

обнаружено положительное влияние препарата на ангиографические показатели [279].

В двух крупных клинических исследованиях (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE), нацеленных на изучение, соответственно, эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения по сравнению с плацебо в комбинации с симвастатином и изучение эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом по сравнению с плацебо у пациентов, получающих симвастатин (плюс эзетимиб по показаниям), не было получено информации о положительном влиянии никотиновой кислоты на риск развития ССЗ, что привело к ослаблению позиции данного препарата в контроле липидов [251, 252]. Кроме того, в группах, принимавших никотиновую кислоту, была отмечена более высокая частота серьезных побочных эффектов. Таким образом, никотиновая кислота замедленного высвобождения больше не применяется в Европе.

7.7. n-3 жирные кислоты

7.7.1. Механизм действия

n-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ. n-3 жирные кислоты в лекарственных дозах (2–4 г/день) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов, особенно на концентрацию ЛОНП. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц апоВ.

7.7.2. Эффективность в клинических исследованиях

n-3 жирные кислоты уменьшают уровень ТГ, но их влияние на другие липопротеиды незначительно. Более подробные данные о клинических исходах необходимы для обоснования использования n-3 жирных кислот [280]. Рекомендуемые дозы для снижения уровня ТГ варьировались от 2 до 4 г/сут. Три недавних исследования у пациентов с высоким уровнем ТГ с использованием ЕРА показали значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови до 45% в зависимости от дозы [281–283]. Эффективность ω -3 жирных кислот в снижении сывороточного ТГ также упоминалась в мета-анализах [284]. Один мета-анализ, включивший 63 030 пациентов из 20 исследований, не выявил эффекта ω -3 жирных кислот на ССЗ (относительный риск (ОР) 0,96 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,90, 1,02); $P=0,24$) или общую смертность (0,95 ОР (95% ДИ 0,86, 1,04); $P=0,28$). Основным побочным эффектом были расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта [285]. FDA одобрило использование n-3 жирных кислот (рецептурные формы) в качестве дополнения к диете, если уровень ТГ более 5,6 ммоль/л (496 мг/дл). Хотя в недавнем японском исследовании

у пациентов с гиперхолестеринемией сообщалось об уменьшении ССЗ на 19% [286], данные остаются неубедительными и их клиническая эффективность, как представляется, связана с нелипидными эффектами [287, 288]. В настоящее время проводятся два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования: Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) — около 8000 больных и Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs with Hypertriglyceridemia (STRENGTH) — 13 000 больных, чтобы изучить потенциальную пользу ЕРА на исходы ССЗ у пациентов с повышенным уровнем ТГ.

7.7.3. Безопасность и лекарственное взаимодействие

Использование n-3 жирных кислот является безопасным и лишено какого-либо клинически значимого взаимодействия. Однако, антитромботическое действие препарата может увеличивать склонность к кровотечениям, особенно в сочетании с аспирином/клопидогрелем. Недавнее исследование выявило повышенный риск рака предстательной железы при употреблении в пищу продуктов, богатых n-3 жирными кислотами [289].

Таблица 19

Эффективность использования различных комбинаций лекарственных препаратов в случаях смешанных дислипидемий

Назначение статинов в комбинации с фибратами также обоснованно, однако, чтобы избежать риска развития миопатии, следует избегать назначения статинов в комбинации с гемфиброзилом.

Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению n-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ, такая комбинация препаратов безопасна и хорошо переносится пациентами.

Сокращение: ТГ — триглицериды.

8. Лекарственные препараты, влияющие на уровень липопротеидов высокой плотности (табл. 20)

Низкий уровень ХС-ЛВП выступает важным независимым фактором риска преждевременного развития атеросклероза и ССЗ, при том эта зависимость носит обратный характер [83]. Более того, снижение риска развития ССЗ, связанного с уровнем ХС-ЛВП, особенно выражено при концентрации последнего в диапазоне значений от 0,65 до 1,17 ммоль/л (25–45 мг/дл) [260]. Повышение уровня ХС-ЛВП на $\geq 7,5\%$ и снижение концентрации ХС-ЛНП до целевых значений $< 2,0$ ммоль/л (< 80 мг/дл) является минимальным условием, необходимым для регрессии атеросклеротических бляшек, что подтверждается результатами мета-анализа четырех исследований, в которых проводилось внутрисосудистое ультразву-

Таблица 20
Рекомендации по лекарственной терапии
низкого уровня ХС-ЛВП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Статины и фибраты повышают уровень ХС-ЛВП в равной степени и могут рассматриваться.	IIb	B	262, 292
Способность фибратов повышать уровень ХС-ЛВП может использоваться у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.	IIb	B	261, 262

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

ковое исследование для определения изменений в размерах атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [290].

Низкая концентрация ХС-ЛВП в плазме часто наблюдается при СД 2 типа и также характерна для смешанных или комбинированных дислипидемий, почечной и печеночной недостаточности и аутоиммунных заболеваний. Помимо низкого уровня ХС-ЛВП для этих состояний характерно наличие умеренной или выраженной гипертриглицеридемии. Внутрисосудистый метаболизм богатых триглицеридами липопротеидов (преимущественно ЛОНП) тесно связан с метаболизмом ЛВП. Повышение уровня ХС-ЛВП на фоне лекарственной терапии может положительно повлиять на снижение концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) и ХС-ЛНП. Степень снижения уровня ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП при таких условиях во многом зависит от специфических механизмов действия выбранного лекарственного препарата, а также от его дозы и исходного липидного профиля. Более того, в процентном отношении степень увеличения концентрации ХС-ЛВП оказывается больше у пациентов с более низким исходным значением этого показателя.

Существует относительно мало вариантов воздействия на уровень ХС-ЛВП. Уровень ХС-ЛВП можно повысить примерно на 10% путем изменения образа жизни, включая снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, отказ от курения и ограничения употребления алкоголя. Однако многим пациентам может потребоваться проведение лекарственной терапии в случае невозможности достичь целевых значений данного показателя с помощью немедикаментозных мероприятий. В то же время, до недавнего времени не было достоверных доказательств того, что повышение уровня ХС-ЛВП способствует снижению риска развития ССЗ. Недавние исследования, направленные на проверку этой гипотезы, не показали какого-либо положительного эффекта (ILLUMINATE (торцетрапиб), Dal-OUTCOMES

(дальцетрапиб), ACCELERATE (евацетрапиб), HPS2-THRIVE (никотиновая кислота плюс статины), AIM-HIGH (никотиновая кислота на фоне статинов)), хотя выборка в последних двух исследованиях не оптимальна. Продолжающееся исследование с ингибитором транспортного белка эфиров холестерина (СЕТР), Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification (REVEAL) предоставят более подробную информацию.

8.1. Статины

Статины вызывают умеренное повышение уровня ХС-ЛВП. Результаты мета-анализа [291] нескольких исследований с участием пациентов, страдающих дислипидемиями, показали, что степень повышения уровня ХС-ЛВП зависит от дозы препарата и в целом не превышает 5-10%. Так как статины в значительной степени снижают уровень атерогенных липопротеидов, содержащих апоВ, достаточно трудно установить степень, в которой менее выраженное повышение уровня ХС-ЛВП влияет на снижение общего риска развития ССЗ, которое достоверно наблюдается на фоне применения статинов. Тем не менее, в исследовании TNT повышенный риск развития ССЗ, связанный непосредственно с низким уровнем ХС-ЛВП, лишь частично корректировался на фоне применения статинов [292].

8.2. Фибраты

Как класс препаратов фибраты различаются по своей способности модулировать атерогенный липидный профиль путем снижения уровня ТГ (до 50%) и одновременного повышения уровня ХС-ЛВП (на 10-15% в краткосрочных исследованиях). В то же время, способность фибратов повышать уровень ХС-ЛВП была значительно ниже (~5%) в долгосрочных клинических исследованиях с участием больных СД 2 типа [261, 262]; такие результаты можно объяснить различиями в способности препаратов связываться с PPARs, в особенности PPAR-α [293].

8.3. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота повышает уровень ХС-ЛВП путем частичного снижения катаболизма, и прежде всего путем увеличения синтеза апоА1 в печени. Последний эффект считается наиболее важным для функций ЛВП [263]. Эффективность препарата в клинических исследованиях, его побочные эффекты и лекарственное взаимодействие описаны в Разделе 7.6.

8.4. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

В настоящий момент наиболее эффективным фармакологическим подходом к повышению уровня ХС-ЛВП является прямое ингибирование СЕТР

с использованием молекулярных ингибиторов, которые могут способствовать повышению уровня ХС-ЛВП на $\geq 100\%$ в зависимости от назначаемой дозы. Из трех оригинальных препаратов (торцетрапиб, дальцетрапиб и анацетрапиб) торцетрапиб был исключен в связи с наблюдаемым увеличением смертности пациентов, получавших этот препарат в рамках исследования ILLUMINATE [294]. Исследование ACCELERATE было прекращено из-за отсутствия пользы от дальцетрапиба.

При проведении ретроспективного анализа оказалось, что отрицательные эффекты торцетрапиба объяснялись его активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Результаты исследования Dal-OUTCOMES, нацеленного на изучение эффективности и безопасности использования дальцетрапиба для лечения пациентов с острым коронарным синдромом, не показали значимого эффекта. Исследование III фазы, нацеленное на изучение анацетрапиба (REVEAL), в настоящий момент продолжается.

8.5. Дальнейшие перспективы

В настоящее время ведутся интенсивные исследования в области поиска эффективных лекарственных препаратов, способных повышать уровень ХС-ЛВП и апоА1. Среди них основной интерес представляют пептиды-миметики апоА1, которые не только обеспечивают высвобождение холестерина из клеток, но и обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. В то же время, результаты исследований, указывающие на низкую роль ХС-ЛВП в риске ССЗ, могут уменьшить значимость данных видов терапии.

9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях

9.1. Наследственные дислипидемии

Уровень липидов плазмы в значительной степени определяется генетическими факторами. В наиболее крайних случаях это проявляется наследственной гиперлипидемией. Было идентифицировано несколько моногенных нарушений липидного обмена, среди них СГХС наиболее связана с риском развития СС патологии. Однако чаще всего характер наследования дислипидемии обусловлен не дефектом одного определенного гена, а полиморфизмом нескольких генов, кодирующих синтез липопротеидов, каждый из которых сам по себе может не играть большой роли, но в комбинации с другими генами оказывает огромное влияние на уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛНП. Такой тип наследования называется полигенным [295]. Часто обнаруживается, что высокий уровень ХС-ЛНП и ТГ, а также низкий уровень ХС-ЛВП характерны для нескольких членов семьи.

9.1.1. Комбинированная наследственная гиперлипидемия

Комбинированная наследственная гиперлипидемия является достаточно распространенной генетической дислипидемией (1:100) и важной причиной преждевременного развития ИБС. Для комбинированной наследственной гиперлипидемии характерно повышение уровня ХС-ЛНП и/или ТГ. Фенотип различается даже у членов одной семьи. Фенотипически заболевание напоминает проявления СД 2 типа и метаболического синдрома. Комбинированная наследственная гиперлипидемия является комплексным заболеванием, фенотип определяется взаимодействием нескольких предрасположенных генов и окружающей среды. Даже у членов одной семьи уровень ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и апоВ может сильно различаться. В клинической практике диагноз данного заболевания поставить достаточно сложно; сочетание повышенного уровня апоВ (>120 мг/дл) и ТГ ($>1,5$ ммоль/л, или >133 мг/дл) с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ может указывать на наличие у пациента комбинированной наследственной гиперлипидемии [296]. В настоящее время проводятся клинические исследования, целью которых является определение генетических маркеров заболевания; возможно, это поможет в постановке диагноза.

Информация о наличии комбинированной наследственной гиперлипидемии важна в клинической практике для оценки ССР. Она подчеркивает необходимость учета наследственного анамнеза при решении вопроса об интенсивности лечения дислипидемии, а также тот факт, что повышенный уровень ХС-ЛНП еще более опасен в сочетании с гипертриглицеридемией. Было доказано, что терапия статинами способствует снижению риска развития ССЗ одинаково эффективно как у пациентов с сопутствующей гипертриглицеридемией, так и без нее.

9.1.2. Наследственная гиперхолестеринемия

9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГеСГХС является распространенной моногенной дислипидемией, вызывая преждевременное ССЗ из-за пожизненного повышения уровня ХС-ЛНП в плазме крови. Без лечения, у мужчин и женщин с ГеСГХС обычно развивается ИБС в возрасте до 55 и 60 лет, соответственно. Тем не менее, при ранней диагностике и правильном лечении, риск ИБС может быть значительно уменьшен, в некоторых исследованиях показана нормальная ожидаемая продолжительность жизни.

Ранее считалось, что ГеСГХС встречается примерно у 1 из 500 пациентов, однако недавние исследования показали, что частота данной патологии в некоторых популяциях может достигать 1:137 [297]. На основе экстраполяции имеющихся данных,

Таблица 21

**Диагностические критерии
семейной гиперхолестеринемии
Голландских липидных клиник [301]**

Критерий	Баллы
1) Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС-ЛНП выше 95-ой перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС-ЛНП выше 95-ой перцентили у детей младше 18 лет	2
2) Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3) Физикальное обследование^a	
Сухожильные ксантомы	6
Дуга роговицы у пациента <45 лет	4
4) Уровень ХС-ЛНП	
≥8,5 ммоль/л (325 мг/дл)	8
6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> или <i>PCSK9</i>	8
Выбирается максимально возможный балл из группы Диагноз (основан на сумме набранных баллов) "определенная" СГХС при >8 баллов "предположительная" СГХС при 6-8 баллах "возможная" СГХС при 3-5 баллах	

Примечание: ^a — исключают друг друга (т.е. максимум 6 баллов).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, *LDLR* — ген рецептора к липопротеидам низкой плотности, *apoB* — ген апобелка В, *PCSK9* — ген пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

частота ГеСГХС может быть оценена между 1:200 и 1:250, предполагая наличие от 14 до 34 млн больных по всему миру [121, 298]. Лишь немногие из них идентифицированы и правильно лечатся. Риск ИБС среди лиц с определенной или вероятной ГеСГХС может увеличиваться по крайней мере в 10 раз.

Чаще всего ГеСГХС вызывается мутацией *ЛНП* или *apoB* или, в редких случаях, гена, кодирующего фермент пропротеин конвертазу субтилизин/кексин 9 (*PCSK9*); 95% СГХС связано с мутациями *ЛНП*. С *ЛНП* были идентифицированы более тысячи мутаций, вызывающих СГХС.

Различные мутации вызывают снижение функции или полную потерю функции, при этом полная потеря функции рецепторов связана с более тяжелым течением заболевания. В общей сложности 4-5% СГХС вызывается мутациями в *apoB*, что приводит к снижению связывания с *ЛНП* и ~1% вызвано мутациями *PCSK9*, приводящими к повышенному катаболизму *ЛНП*.

Диагноз СГХС в большинстве случаев ставится на основании клинической картины. Были разработаны различные критерии диагностики. Обычно используются критерии Голландских липидных клиник (DLCN), приведенные в таблице 21. К другим критериям относятся регистр Саймона Брума или критерии ВОЗ [299, 300].

Клинический диагноз ГеСГХС ставится на основании наследственного анамнеза гиперхолестеринемии или преждевременной ИБС, анамнеза ССЗ и уровня ХС-ЛНП. Кроме того, диагноз может быть подтвержден с помощью выявления 3 мутаций в соответствующих генах. Однако, в большинстве исследований частота выявляемых мутаций у пациентов с клинически подтвержденной ГеСГХС составляет только 60-70%. Из этого следует, что у достаточно большой части пациентов СГХС либо имеет полигенную природу, либо вызвана другими, еще не идентифицированными генами.

Генетическое тестирование и каскадный скрининг. Пробанды должны быть определены в соответствии со следующими критериями:

- уровень ОХС плазмы ≥8 ммоль/л (≥310 мг/дл) у взрослого или взрослого члена семьи;
- преждевременная ИБС у пациента или члена семьи;
- сухожильные ксантомы у пациента или члена семьи;
- внезапная сердечная смерть члена семьи.

Наиболее эффективным способом выявления новых случаев является проведение каскадного скрининга членов семьи. Каскадный скрининг лучше всего проводить в липидной клинике специально обученными медсестрами и врачами. В большинстве семей случаи могут быть идентифицированы с помощью анализа ОХС или ХС-ЛНП. Тем не менее, когда причинная мутация является известной, рекомендуется генетическое тестирование, так как уровень ОХС может быть ниже клинических диагностических критериев.

Лечение должно быть начато как можно скорее после того, как был поставлен диагноз. Для улучшения оценки риска, рекомендуется использование методов визуализации для выявления бессимптомного атеросклероза. Понятие совокупного бремени холестерина иллюстрирует важность раннего лечения (для детей см. ниже). Лечение следует начинать с терапии статинами высокой интенсивности, в большинстве случаев в сочетании с эзетимибом. Целевыми уровнями ХС-ЛНП являются <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), при наличии ССЗ.

Антитела к *PCSK9* недавно были зарегистрированы для применения у больных с СГХС. Эти препараты очень эффективно уменьшают ХС-ЛНП до 60% в комбинации со статинами. Рандомизированные

Таблица 22

Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГеСГХС)

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС-ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л (190 мг/дл), у детей >4 ммоль/л (150 мг/дл)).	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями или по возможности результатами анализа ДНК.	I	C
При выявлении случая ГеСГХС показано проведение обследования других членов семьи; рекомендуется проводить обследование в форме каскадного скрининга.	I	C
Для лечения ГеСГХС рекомендуется использовать статины в высоких дозах, часто в комбинации с эзетимибом.	I	C
Целевым уровнем ХС-ЛНП является <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), или, при наличии ССЗ, <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). При невозможности достичь целевых значений максимального снижения уровня ХС-ЛНП следует добиваться при помощи комбинированного использования лекарственных средств в переносимых дозах.	Ila	C
Лечение ингибиторами PCSK9 следует рассматривать у пациентов с СГХС и ССЗ или другими факторами, относящими их к группе очень высокого риска ИБС, такими как семейный анамнез, высокий уровень Лп(а) или непереносимость статинов.	Ila	C
У детей с подозрением на СГХС рекомендуется тестирование с возраста 5 лет.	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать соответствующую диету и получать терапию статинами с возраста 8-10 лет. Целевым уровнем ХС-ЛНП является <3,5 ммоль/л (135 мг/дл) у детей старше 10 лет.	Ila	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид (а), ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

контролируемые исследования еще не представили клинические конечные точки, поэтому использование данных препаратов должно быть ограничено. Ингибиторы PCSK9 следует рассматривать у пациентов с СГХС с очень высоким риском в связи с наличием ССЗ, анамнеза ИБС в очень молодом возрасте или уровня ХС-ЛНП далеко от целевого даже на максимальной терапии другими препаратами. Ингибиторы PCSK9 также следует рассматривать у пациентов с ГеСГХС и непереносимостью статинов и у пациентов с высоким уровнем Лп(а).

Рекомендации по выявлению и лечению больных с ГеСГХС приведены в таблице 22.

9.1.2.2. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГоСГХС является редким и опасным для жизни заболеванием. Клиническая картина характеризуется ксантоматозом, преждевременными и прогрессирующими ССЗ и уровнем общего холестерина >13 ммоль/л (500 мг/дл). У большинства пациентов развивается ИБС и аортальный стеноз в возрасте до 20 лет, что приводит к смерти до 30 лет. Частота ГоСГХС оценивается в 1/160000-1/300000. Своевременное выявление таких детей и их быстрое направление в специализированную клинику имеет решающее значение. Пациентам следует назначить терапию имеющимися гиполипидемическими препаратами и, при наличии, аферезом липопротеидов. Для более подробного обсуждения ГоСГХС, в том числе роли ингибиторов PCSK9, а также ломитапида — ингибитора транспортного белка микросомального триглицерида (МТР) см. документ консенсуса EAS по ГоСГХС [302].

9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей

СГХС диагностируется у детей на основе фенотипических критериев, в том числе повышенного ХС-ЛНП и повышенного ХС-ЛНП в семейном анамнезе, преждевременная ИБС и/или положительное генетическое тестирование [303]. Тест с использованием ХС-ЛНП в детском возрасте является оптимальным для дифференциальной диагностики СГХС и несемейной ГХС. При уровне ХС-ЛНП ≥5 ммоль/л (190 мг/дл), диагноз СГХС наиболее вероятен. У детей с высоким уровнем холестерина или преждевременной ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, пороговым уровнем может служить ≥4,0 ммоль/л (160 мг/дл). Если один из родителей имеет известный генетический дефект, пороговый диагностический уровень для ребенка составляет ≥3,5 ммоль/л (130 мг/дл).

Несмотря на то, что плацебо-контролируемые исследования у детей отсутствуют, существуют наблюдения, показывающие, что раннее лечение может уменьшить нагрузку ХС-ЛНП, улучшить функцию эндотелия, существенно замедлить развитие атеросклероза и улучшить исход [303]. Лечение детей с СГХС включает в себя здоровый образ жизни и терапию статинами. Здоровое питание должно быть с первых лет жизни, а лечение статинами следует рассматривать с 8-10 лет. Терапию статинами следует начинать с низких доз, затем доза должна быть увеличена, чтобы достичь поставленных целевых уровней ХС-ЛНП: у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л (135 мг/дл), а в более раннем возрасте снижение ХС-ЛНП не менее чем на 50%.

9.1.3. Наследственная дисбеталипопротеидемия

Наследственная дисбеталипопротеидемия (гиперлипопротеидемия III типа) является редким заболеванием и наследуется по аутосомно-рецессивному типу с различной степенью пенетрантности (проявления). В редких случаях наблюдается у женщин предменопаузального возраста. В большинстве случаев пациенты являются гомозиготами по апоЕ2. Фенотип апоЕ2 играет важную роль в процессах печеночного клиренса остатков хиломикрон и ЛПП. АпоЕ2 обладает меньшим сродством к рецепторам печени, чем изоформы Е3 или Е4. В то же время, без наличия некоторых дополнительных причин развития дислипидемии гомозиготность по апоЕ2 сама по себе не вызывает развития наследственной дисбеталипопротеидемии. Данный синдром часто развивается на фоне дислипидемии, связанной с гипертриглицеридемией, СД, ожирением или гипотиреозом.

Для наследственной дисбеталипопротеидемии характерным клиническим синдромом является повышение уровня как ОХС, так и ТГ, обычно в пределах 7-10 ммоль/л. В тяжелых случаях у пациентов образуются туберозно-эруптивные ксантомы, в особенности на локтях и коленях, а также ладонные ксантомы в складках кожи на руках и запястьях. Риск развития ССЗ у этих пациентов очень высок, также часто встречается прогрессирующий атеросклероз бедренных и большеберцовых артерий.

Гомозиготность по апоЕ2 является достоверным подтверждением диагноза наследственной дисбеталипопротеидемии, это исследование может быть выполнено в большинстве клинических лабораторий. У пациентов пожилого возраста с наличием ксантом, напоминающих таковые при наследственной дисбеталипопротеидемии, которые достоверно не являются гомозиготными по апоЕ2, следует искать парапротеинемию. Лечение наследственной дисбеталипопротеидемии проводится в специализированных клиниках. В большинстве случаев хорошего эффекта можно добиться при использовании фибратов и статинов, особенно в комбинации.

9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии

Генетическая этиология ГТГ очень сложна, с эффектами, как общих, так и редких генетических вариантов [67, 304]. Умеренное повышение уровня ТГ (между 2,0-10,0 ммоль/л) обусловлено действием множественных генов, влияющих как на продукцию ЛОНП, так и на их клиренс. В профилактике ССЗ должно учитываться полигенное умеренное повышение ТГ. Моногенная тяжелая ГТГ вызывает панкреатит и депозиты липидов. На сегодняшний день известны мутации шести генов (*LPL*, *apoC2*, *apoA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* и *GPD1*) с моногенным эффектом, приводящие к серьезному повышению сывороточного ТГ из-за наруше-

ния путей удаления хиломикрон. Эти мутации наследуются как аутосомно-рецессивный признак и редки. Глубокий дефект в катаболизме хиломикрон и ЛОНП приводит к хиломикронемии и повышению ТГ до 11,2 ммоль/л (1000 мг/дл). Тяжелая ГТГ наблюдается у больных, гомозиготных или гетерозиготных по мутации фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ), а также в других генах, связанных с катаболизмом липопротеидов, богатых ТГ. В последнее время генная терапия при дефиците ЛПЛ была разработана и апробирована в клинических исследованиях [305]. Мутация усиления функции в *apoC3*, приводящая к высокому уровню апоС3, также может привести к тяжелой гипертриглицеридемии путем ингибирования активности ЛПЛ, в то время как мутации потери функции связаны с благоприятным липидным профилем с низким уровнем ТГ [306]. Эти данные повысили вероятность использования апоС3 в качестве новой цели для липотропной терапии. Таким образом, разработка новых терапевтических возможностей для этого редкого заболевания вызывает необходимость выявления и скрининга пациентов.

9.1.4.1. Меры по предотвращению развития острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии

Риск развития панкреатита становится клинически значимым при уровне ТГ, превышающем 10 ммоль/л (>880 мг/дл). Следует отметить, что гипертриглицеридемия является причиной острого панкреатита примерно в ~10% случаев, и панкреатит может развиваться даже у пациентов с уровнем ТГ от 5 до 10 ммоль/л (440-880 мг/дл). Данные крупного проспективного исследования (n=33346) показали, что риск развития острого панкреатита значительно увеличивался в верхних квартилях уровня ТГ, подчеркнув, что ТГ в сыворотке крови как фактор риска может быть недооценен [307]. Любой фактор, который увеличивает продукцию ЛОНП может усугубить риск панкреатита, при этом потребление алкоголя является наиболее распространенным фактором. При появлении симптомов заболевания пациента следует госпитализировать или обеспечить тщательное наблюдение за ним с контролем уровня ТГ. Обязательным условием является ограничение калорий и содержания жира в пище (10-15%) и полный отказ от употребления алкоголя. Необходимо назначить пациенту фибраты (фенофибрат) и n-3 жирные кислоты (2-4 г/день) или никотиновую кислоту в качестве дополнительной терапии. В тяжелых случаях также можно рассматривать ломитапид [67]. Пациентам, страдающим СД, следует назначить инсулин для адекватного контроля гликемии. В целом, снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2-5 дней. В тяжелых случаях для быстрого снижения уровня ТГ можно использовать плазмаферез [308].

Таблица 23

Генетические нарушения метаболизма липопротеидов

Нарушение	Частота встречаемости	Гены	Эффекты на липопротеиды
ГеСГХС	1 на 200-250	<i>LDLR</i> <i>apoB</i> <i>PCSK9</i>	↑ХС-ЛНП
ГоСГХС	1 на 160000-320000	<i>LDLR</i> <i>apoB</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ХС-ЛНП
Комбинированная наследственная гиперлипидемия	1 на 100/200	<i>USF1</i> + модифицирующие гены	↑ХС-ЛНП ↑ХС-ЛОНП ↑apoВ
Наследственная дисбеталипопротеидемия	1 на 5000	<i>apoE</i>	↑↑ЛПП и ремнантов хиломикрон (ВЛОНП)
Наследственный дефицит липопротеиновой липазы	1 на 10 ⁶	<i>LPL</i> <i>apoC2</i>	↑↑хиломикрон и ХС-ЛОНП
Болезнь Танжера (анальфалипопротеидемия)	1 на 10 ⁶	<i>ABCA1</i>	↓↓ХС-ЛВП
Наследственный дефицит ЛХАТ	1 на 10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ХС-ЛВП

Сокращения: ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ГоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеидов (табл. 23)

Иногда у пациентов обнаруживают чрезвычайно низкий уровень ХС-ЛНП или ХС-ЛВП. Наиболее распространенной наследственной гиполипидемией является гипобеталипопротеидемия, которая наследуется доминантно и проявляется уменьшением содержания apoВ. Сывороточная концентрация ХС-ЛНП обычно находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л (20-60 мг/дл). Обычно это состояние не имеет медицинской значимости. Более выраженный дефицит apoВ наблюдается при абеталипопротеидемии, когда стеаторея, неврологические и другие симптомы требуют медицинского вмешательства. ХС-ЛВП обычно практически отсутствует при болезни Танжера (анальфалипопротеидемия) и находится на очень низком уровне при наследственном дефиците лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Оба этих заболевания имеют выраженные клинические проявления и требуют вмешательства специалистов. Очень высокий уровень ХС-ЛВП наблюдается у пациентов с дефицитом СЕТР. При гетерозиготной форме уровень ХС-ЛВП обычно находится в диапазоне 2,0-2,4 ммоль/л (80-90 мг/дл), у гомозигот уровень ХС-ЛВП превышает 5 ммоль/л (200 мг/дл). Это не связано с развитием какой-либо патологии.

Дефицит кислой лизосомной липазы (LAL) или болезнь хранения эфира холестерина (у детей с болезнью Волмана) является редкой причиной (рецессивная передача) повышенного ХС-ЛНП и низкого ХС-ЛВП, сопровождается гепатомегалией и микро-везикулярным гепатостеатозом. Лечение статинами уменьшает уровень ХС-ЛНП, и, следовательно,

может предотвратить ССЗ у этих пациентов, но не может остановить прогрессирование повреждения печени. Фермент-заместительная терапия себелипазой альфа может решить проблему в ближайшем будущем [309].

9.2. Дети

Только в случае СГХС возможно использование лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови. В других случаях развития дислипидемий у детей акцент делается на соблюдение диеты и лечение исходных метаболических нарушений. В случае ГоСГХС, а также ГеСГХС с очень высоким уровнем ХС-ЛНП (≥ 400 мг/дл или $\sim 10,3$ ммоль/л) гиполипидемическая терапия должна быть начата как можно раньше [310]. В других случаях ГеСГХС от назначения статинов обычно воздерживаются до достижения пациентами возраста 8-10 лет. При проведении ультразвукового исследования сонных артерий было выявлено, что у близких родственников, один из которых унаследовал ГеСГХС, различия в толщине комплекса интима-медиа сонных артерий определяются с 6 лет, а назначение статинов или афереза ЛНП эффективно препятствуют увеличению этого показателя [311]. В то же время, точный возраст начала проведения лекарственной терапии должен определять лечащий врач.

9.3. Женщины

Среди всех исследований, в которых изучалось влияние гиполипидемической терапии на первичную и вторичную профилактику ССЗ, только в нескольких участвовали женщины, обычно

в небольшом количестве, а результаты этих исследований обычно сообщались вне зависимости от пола участников [312]. В то же время, недавно проведенный мета-анализ [65] указывает на одинаковую пользу проведения гиполипидемической терапии для мужчин и женщин.

9.3.1. Первичная профилактика

Защитное действие гиполипидемической терапии у пациентов из группы высокого риска без ССЗ в анамнезе было достоверно продемонстрировано у мужчин. В противоположность этому такие сведения менее убедительны для женщин. Это может быть из-за более низкого исходного риска и их низкого участия в клинических испытаниях, и указывает на необходимость гендерного баланса в будущих исследованиях для получения достоверных результатов.

В 2013 г анализ Cochrane показал снижение смертности от всех причин, сосудистых событий и реваскуляризации при использовании статинов в качестве первичной профилактики. Эффекты у женщин, были аналогичны полученным у мужчин [200]. У женщин в постменопаузе, разрыв бляшки оказался более распространенной причиной ОКС, чем эрозии бляшки и коррелировал с уровнем ОХС [313].

Недавно проведенный мета-анализ испытаний статинов СТТ сравнивал эффекты терапии статинами между мужчинами и женщинами [65]. Пропорциональное (относительный риск) снижение основных коронарных событий, коронарных реваскуляризации и инсульта существенно не отличалось по половому признаку. Снижение смертности от всех причин было отмечено у женщин и мужчин, доказывая, что статины имеют одинаковую эффективность. Значительное снижение сосудистых событий при первичной профилактике также было отмечено у мужчин и женщин. Таким образом, использование статинов следует рассматривать для первичной профилактики у женщин с высоким риском ССЗ по тем же показаниям, что и у мужчин.

9.3.2. Вторичная профилактика

Данные РКИ, касающиеся вторичной профилактики ССЗ у женщин, более многочисленны. Результаты этих исследований указывают на то, что гиполипидемическая терапия существенно уменьшает частоту развития ССЗ у этих пациентов, не снижая при этом риск общей смертности [314]. При проведении мета-анализа результатов исследований с участием 8272 женщин с ССЗ в анамнезе, принимавших преимущественно статины, Walsh, et al. получили следующие результаты: снижение смертности от ССЗ на 26%, снижение частоты развития ИМ на 29% и снижение общей частоты развития СС заболеваний на 20%. Метаанализ, проведен-

ный СТТ, также показал, что использование статинов одинаково полезно для мужчин и женщин [65]. Таким образом, вторичная профилактика ССЗ у женщин должна рутинно включать проведение гиполипидемической терапии статинами с теми же рекомендациями и терапевтическими целями, что и у мужчин.

9.3.3. Другие лекарственные препараты, снижающие уровень липидов

До недавнего времени не было убедительных доказательств кардиопротективных эффектов нестатиновых липотропных препаратов. В исследование IMPROVE-IT [63] были включены пациенты старше 50 лет, которые были госпитализированы по поводу ОКС в течение 10 дней (24% женщин). Комбинация симвастатин+эзетимиб сравнивалась с монотерапией симвастатином. Смертность от ССЗ, ИМ или инсульта была значительно ниже (абсолютное снижение риска на 1,8 процента) в группе комбинированной терапии и со значимой пользой как у мужчины, так и у женщин [63].

Исследование ACCORD показало меньшее снижение частоты ССЗ при комбинированной терапии у женщин, однако недавний анализ FIELD показал стойкое снижение СС событий у женщин и мужчин [315]. Эзетимиб или фибраты, отдельно или в комбинации со статинами, могут быть использованы, в зависимости от типа дислипидемии и профиля побочных эффектов. Последние данные о ингибиторах PCSK9 указывают на одинаковую эффективность в снижении ХС-ЛНП у женщин и мужчин [115, 116].

9.3.4. Гормональная терапия

Используемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие эстроген и прогестин в низких дозах, не увеличивают риск развития коронарной патологии [316] и после оценки исходного липидного профиля могут использоваться женщинами с приемлемым уровнем ОХС. В противоположность этому женщинам с гиперхолестеринемией (уровень ХС-ЛНП >4 ммоль/л или >160 мг/дл), множественными факторами риска или повышенным риском развития тромбозов следует порекомендовать использование альтернативных методов контрацепции [317]. Заместительная терапия с использованием эстрогенов, несмотря на некоторое положительное влияние на липидный профиль, не снижает ССР и не может рекомендоваться для профилактики ССЗ у женщин [318]. Во время беременности и периода грудного вскармливания не следует назначать какие-либо гиполипидемические препараты, так как информации о возможных нежелательных явлениях недостаточно. Тем не менее, можно рассматривать секвестранты желчных кислот.

Ниже перечислены основные методы лечения дислипидемий у женщин.

Лечение дислипидемии у женщин

Для первичной профилактики ИБС у женщин из группы высокого риска рекомендуется применение статинов [64, 65].

Применение статинов для вторичной профилактики показано женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам [64, 65].

Применение гиполипидемических препаратов не показано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. При этом могут применяться секвестранты желчных кислот (которые не абсорбируются).

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

9.4. Пациенты пожилого возраста

Количество пожилых людей в обществе с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умерших от коронарной патологии, были в возрасте старше 65 лет. Число пациентов с ИМ старше 85 лет возросло в несколько раз [319]. Снижение риска у пациентов старше 65 лет является необходимым, так как 2/3-3/4 пожилых пациентов имеют клинические проявления коронарной патологии или субклинический атеросклероз.

Результаты мета-анализа связи уровня холестерина в крови и сосудистой смертности указывает на то, что высокий ОХС является существенным фактором риска для смертности от ИБС во всех возрастах, но эта связь ослабевает у пожилых людей; снижение ОХС на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) было ассоциировано с примерно 50-процентным (ОР 0,44) снижением смертности от ИБС в возрастной группе 40-49 лет по сравнению с ОР 0,85 для 80-89 лет [321, 322]. Однако, несмотря на относительное снижение риска у пожилых пациентов, увеличение частоты ИБС означает, что абсолютное число событий, связанных с холестерином, является самым высоким в этой группе. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80-85 лет очень ограничены, при подборе терапии пациентам старческого возраста следует руководствоваться клинической ситуацией и мышлением.

9.4.1. Первичная профилактика

Оптимальным подходом является проведение профилактических мероприятий в течение всей жизни, что в конечном итоге ведет к снижению частоты ССЗ в популяции [53, 323-325]. Такие профилактические мероприятия включают отказ от курения, здоровое питание, регулярные физические нагрузки и снижение повышенной массы тела. Ни одно исследование первичной профилактики не было специально направлено на пожилое население [326]. Доступные данные основаны на анализе подгрупп из контролируемых исследований. В недав-

ний мета-анализ были включены 24674 пациента старше 65 лет из восьми исследований [327]. Лечение статинами снизило частоту ИМ (ОР 0,61) и инсульта (ОР 0,76). Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым (ОР 0,94). В исследовании AFCAPS-TEXCAP, снижение риска было аналогичным выше и ниже среднего возраста (57 лет для мужчин и 62 года для женщин) [328]. В исследовании JUPITER последующий анализ лиц старше и моложе 70 лет показал, что снижение относительного риска ССЗ было сопоставимым. Число нуждающихся в лечении в течение 4 лет, для предотвращения крупных осложнений, равнялось 24 для лиц пожилого возраста и 36 для лиц молодого возраста [329].

9.4.2. Вторичная профилактика

Во вторичной профилактике также очень мало исследований ориентировано на пожилое население. Исследование PROSPER включало пациентов 70-82 лет с наличием или высоким риском ССЗ [330]. Пациенты получали правастатин 40 мг в день или плацебо. Относительный риск комбинированной конечной точки ИБС был ниже на 15%, в то время как для инсульта никакого снижения показано не было. В исследовании SAGE, 893 пациента 65-83 лет со стабильной ИБС получали лечение аторвастатином в дозе 80 мг или правастатином 40 мг [331]. В группе аторвастатина отмечена более низкая смертность от всех причин (ОР 0,33) и имелась тенденция к снижению основных событий ИБС.

Был проведен анализ подгрупп в нескольких рандомизированных исследованиях. В исследовании 4S у пациентов старше 65 лет наблюдалось аналогичное снижение относительного риска, как и у более молодых пациентов [332]. В исследовании HPS 20536 человек получал симвастатин или плацебо. Через 5 лет снижение относительного риска составило 18% для коронарной смерти и 25% для коронарных осложнений и было одинаковым в возрастных группах <65, 65-70 и >70 лет [333]. Аналогичные результаты были получены в анализе подгрупп исследований LIPID [334], CARE [335] и TNT [336]. Из данных исследования LIPID авторы подсчитали, что на 1000 человек, получавших лечение, 45 смертей и 47 основных коронарных событий можно было бы предотвратить в старшей возрастной группе, по сравнению с 22 смертями и 32 основными коронарными событиями у более молодых пациентов за аналогичный период времени.

В мета-анализе СТТ, степени снижения риска основных СС событий на фоне статинов были 0,78, 0,78 и 0,84 в возрастных группах <65, 65-75 и >75 лет, соответственно, [64]. Результаты из исследования реестра ИМ в Швеции демонстрируют что лечение статинами ассоциируется с более низкой смертностью у очень старых пациентов, перенесших ИМ без повышения риска развития рака [337].

Таблица 24

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста.	I	A	334, 337
Так как у пациентов пожилого возраста часто имеется сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевых уровней липидов, которые такие же, как и более молодых лиц.	Ila	C	
Назначение статинов может быть целесообразным у пациентов пожилого возраста, не страдающих ССЗ, особенно при наличии гипертензии, курения, диабета и дислипидемии.	Ila	B	62, 64, 65

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

9.4.3. Побочное действие, лекарственное взаимодействие и приверженность к лечению

Безопасность использования и развитие побочных эффектов статинов у пациентов пожилого возраста являются предметом пристального внимания, так как пожилые люди обычно имеют сопутствующую патологию и принимают несколько лекарственных препаратов, что влияет на фармакокинетику и фармадинамику лекарственных средств. Лекарственное взаимодействие статинов с другими препаратами прежде всего опасно увеличением выраженности побочных эффектов статинов, таких как миалгии, миопатии с повышением уровня КФК, а также редкого, но серьезного осложнения — рабдомиолиза со значительным повышением уровня КФК. Прием лекарственных препаратов следует начинать с малых доз для предотвращения развития нежелательных явлений, затем постепенно увеличивать дозу до достижения оптимального уровня ХС-ЛНП.

Пожилые пациенты с меньшей вероятностью будут принимать гиполипидемические лекарственные препараты и соблюдать указания, касающиеся применения статинов. Причиной несоблюдения указаний врача может быть стоимость препаратов, развитие нежелательных явлений или симптомов коронарной патологии, несмотря на проводимое лечение, что вызывает ощущение его неэффективности. Разъяснение пациентам ССР, необходимости коррекции нарушений липидного обмена и приема соответствующих препаратов может помочь повысить приверженность лечению.

В таблице 24 приведены рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста.

9.5. Диабет и метаболический синдром

Диабет представляется наиболее быстро распространяющимся заболеванием в мире и предполагается, что число больных диабетом возрастет с нынешних ~350 млн до 550 млн к 2030 году [338]. Несмотря на значительные прорывы в терапии, ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа. Было подсчитано, что поте-

рянные годы жизни для 50-летнего человека с диабетом в среднем составляют 6 лет и ~58% от этого — в результате ССЗ [339]. СД сам по себе является независимым фактором риска развития ССЗ, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин. Хотя разница в риске ССЗ между людьми с и без диабета существенно сократилась за последние десятилетия, существует значимая связь между диабетом и исходами ССЗ [340, 341]. Последние данные свидетельствуют о том, что диабет сам по себе увеличивает риск ССЗ в среднем примерно в два раза, но риск подвергается широкой вариации в зависимости от популяции [342]. Важно отметить, что у больных диабетом и ИБС отмечается высокий риск будущих СС осложнений. Артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с СД 2 типа и еще больше повышают риск развития ССЗ, который и так повышен у пациентов, страдающих СД и метаболическим синдромом [343, 344]. Диабет увеличивает летальность при ОКС, несмотря на современное лечение, тем самым ухудшая прогноз больных, и это указывает на необходимость проведения агрессивной терапии [345].

Еще более распространено состояние, предрасполагающее к развитию СД, — метаболический синдром. Термин метаболический синдром обозначает одновременное наличие определенных факторов риска: ожирения по центральному типу, повышенного уровня ТГ, сниженного уровня ХС-ЛВП, нарушения толерантности глюкозы и артериальной гипертензии [346, 347]. Так как шкалы оценки не могут точно оценить связанный с этими факторами риск, практический подход заключается в поиске других компонентов, если один из них идентифицирован.

Метаболический синдром сопровождается более высоким риском развития ССЗ, чем в общей популяции. Данные последнего мета-анализа указывают на то, что у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, в 2 раза повышен риск развития СС патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза [348]. Вопрос оценки дополнительного риска

Таблица 25

Краткое описание дислипидемии при метаболическом синдроме и СД 2 типа

Дислипидемия при метаболическом синдроме представляет собой комплекс нарушений метаболизма липидов и липопротеидов, включая тощаковое и постпрандиальное повышение уровня ТГ, апоВ, малых плотных ЛНП, а также низкий уровень ХС-ЛВП и апоА1.
ХС-нелВП или уровень апоВ являются хорошими маркерами уровня липопротеидов, насыщенных триглицеридами, и их ремнантов и являются дополнительными целями терапии. Желательный уровень ХС-нелВП составляет <3,4 ммоль/л (130 мг/дл), уровень апоВ <100 мг/дл у пациентов высокого риска и <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и <80 мг/дл у пациентов очень высокого риска.
Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ являются простыми признаками, позволяющими выделить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска.
Атерогенная дислипидемия является одним из основных факторов риска развития ССЗ у больных СД 2 типа.

Сокращения: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нелВП — холестерин, не связанный ЛВП, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТГ — триглицериды.

помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым; даже само определение метаболического синдрома не до конца согласовано. Определение окружности талии и повышенного уровня ТГ является простым и недорогим методом выявления пациентов, страдающих метаболическим синдромом [180].

9.5.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и СД 2 типа (табл. 25)

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеидов, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма. Гипертриглицеридемия или низкий уровень ХС-ЛВП, или их сочетание встречаются примерно у половины больных СД. Увеличение концентрации крупных частиц ЛОНП при СД 2 типа запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей крови остатков хиломикрон и ЛОНП, мелких и плотных частиц ЛНП и мелких частиц ЛВП, которые функционально неполноценны [349]. Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они метаболически тесно связаны друг с другом. Также, уровень апоС3 повышен у больных СД 2 типа [350]. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации апоВ в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых он участвует. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеиды (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле апоВ, как и частицы ЛНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении рутинного анализа липидов, так как уровень ХС-ЛНП остается в нормальных пределах. Повышенный уровень ТГ или сниженный уровень ХС-ЛВП встречаются примерно у половины пациентов с СД 2 типа [351]. Изменения липидного профиля опережают развитие СД на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом.

9.5.2. Гиполипидемическая терапия

9.5.2.1. ХС-ЛНП

Результаты исследований с участием больных СД 2 типа (включая исследования, специально проведенные для этой категории пациентов, а также подгруппы больных СД в крупных исследованиях статинов) последовательно демонстрируют положительное влияние статинов на риск развития ССЗ у больных СД 2 типа [64]. Использование статинов снижает пятилетний риск развития крупных СС явлений на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП независимо от других исходных характеристик, что подтверждено при проведении мета-анализа [64]. Мета-анализ, проведенный группой СТТ, подтвердил относительное снижение риска при использовании статинов пациентами с СД 2 типа и соответствует таковому у пациентов, не страдающих данным заболеванием. Однако, учитывая более высокий абсолютный риск, преимущество у пациентов этой группы будет больше, что выражается меньшими значениями показателя ЧБНЛ (число пролеченных для предотвращения одного исхода). В последних исследованиях отмечена неотчетливая тенденция к появлению новых случаев СД 2 типа у пациентов, получающих статины [225]. Однако это обстоятельство не должно повлиять на решение о необходимости проведения терапии, так как положительное влияние статинов по снижению риска развития ССЗ существенно перевешивает это негативное последствие терапии статинами.

9.5.2.2. ТГ и ХС-ЛВП

Клинические преимущества, достигаемые при лечении атерогенной дислипидемии (высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП), все еще остаются предметом обсуждения. Несмотря на то, что NHS показало значительное снижение исходов ССЗ при применении гемфиброзила, исследования FIELD и ACCORD не показали снижения общих исходов ССЗ [261, 262, 265]. В исследовании FIELD в целом не наблюдалось значительных изменений в снижении частоты развития коронарной патологии (коро-

Таблица 26

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 50%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.	I	C	64, 357
У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС-нЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и apoB <80 мг/дл.	I	B	62, 64
У пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС-нЛВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня apoB <100 мг/дл.	I	B	62, 64

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД 1 типа — сахарный диабет 1 типа, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

нарная смерть или нефатальный ИМ). Частота развития ССЗ снижалась лишь на 11%. Однако при проведении последующего анализа результатов исследования FIELD оказалось, что фенофибрат снижает частоту развития ССЗ на 27% у пациентов с повышенным уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л или >204 мг/дл) и сниженным уровнем ХС-ЛВП (ЧБНЛ = 23) [351]. Эти результаты были подтверждены в исследовании ACCORD. У пациентов, уровень ТГ которых находился в верхней терции ($\geq 2,3$ ммоль/л или ≥ 204 мг/дл), а уровень ХС-ЛВП в нижней терции ($\leq 0,88$ ммоль/л или ≤ 34 мг/дл), — а таких было 17% среди всех участников исследования — наблюдались положительные эффекты при комбинации фенофибрата и симvastатина [262].

При проведении последующего анализа результатов лечения пациентов с низким уровнем ХС-ЛВП (<1 ммоль/л, или <40 мг/дл) и повышенным уровнем ТГ (>1,80 ммоль/л или >160 мг/дл), участвовавших в исследовании 4S, относительный риск развития основных коронарных исходов составил 0,48 при приеме симvastатина. Соответствующий риск общей смертности составил 0,44 [352]. Полученные результаты были подтверждены при проведении мета-ана-

лиза исследований по изучению влияния фибратов на предотвращение развития ССЗ с участием 11590 пациентов, страдающих СД 2 типа: фибраты значительно снижали риск развития нефатального ИМ (на 21%), однако не влияли на риск общей смертности и риск смерти от коронарной патологии [353].

Необходимость повышения уровня ХС-ЛВП выглядит целесообразной с учетом выраженной связи между низким уровнем ХС-ЛВП и повышенным риском развития ССЗ, что показали наблюдательные исследования. Имеющийся набор средств повышения уровня ХС-ЛВП в клинической практике достаточно ограничен; основным методом является изменение образа жизни.

9.5.3. Стратегии лечения пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом

Всем пациентам с СД 2 типа и метаболическим синдромом рекомендуется длительное лечение для улучшения атерогенного липидного профиля (см. Раздел 5). Рекомендации по изменению диеты должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными потребностями. Если цели лечения не удается достичь при использовании лекарственных препаратов в максимальных переносимых дозах, дополнительного снижения уровня ХС-ЛНП можно добиться при использовании комбинированной терапии, хотя данные клинических исследований по этому вопросу весьма ограничены [354]. У больных СД 2 типа моложе 40 лет с коротким стажем лечения и без наличия других факторов риска или каких-либо жалоб, с уровнем ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) проведение гиполипидемической терапии может не понадобиться.

9.5.4. СД 1 типа

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) сопровождается повышенным риском развития ССЗ, особенно у пациентов с микроальбуминурией и хронической болезнью почек [355]. Были получены убедительные свидетельства того, что гипергликемия усугубляет течение атеросклероза. Имеются доказательства, подчеркивающие частое сосуществование метаболического синдрома с СД 1 типа, что приводит к так называемому двойному диабету, увеличивая риск ССЗ [356].

Липидный профиль у больных СД 1 типа с контролем гликемии является “сверхнормальным”: для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС-ЛНП в сочетании с ХС-ЛВП на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, который способствует увеличению активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивному метаболизму частиц ЛОНП. В то же время, присутствуют потенциально атероген-

Таблица 27

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС-ЛНП.	I	A	64, 358-360
Если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается с наибольшей переносимой дозой статинов, следует рассматривать эзетимиб в сочетании со статинами у пациентов после ОКС.	Ila	B	63
Если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается с самой высокой переносимой дозой статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в дополнение к гиполипидемической терапии; или отдельно или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов.	Ilb	C	115, 116
Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4-6 недель после ОКС, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижены по меньшей мере на 50%, если базовые значения составляли от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Дозу терапии затем следует соответствующим образом адаптировать.	Ila	C	
Перед ЧКВ может рассматриваться нагрузочная доза высокими дозами статинов.	Ila	A	363-365

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ные изменения состава ЛВП и ЛНП. Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и хронической болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях рекомендуется проведение комбинированной терапии) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД представлены в таблице 26.

9.6. Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства

У пациентов, недавно перенесших ОКС, повышен риск дальнейшего развития СС осложнений. У пациентов с ОКС лечение дислипидемии должно проводиться в контексте комплексной стратегии снижения ССР, что включает изменение образа жизни, влияние на факторы риска и использование кардиопротективных лекарственных препаратов определенных подгрупп. В идеале этих целей легче достигнуть при участии пациента в многодисциплинарной реабилитационной программе.

9.6.1. Особенности лечения дислипидемии при ОКС

Результаты специально спланированных исследований [358-360] и мета-анализов подтверждают целесообразность раннего проведения интенсивной терапии статинами. Таким образом, мы рекомендуем назначать статины в высоких дозах в течение первых 1-4 дней госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Если известен исходный уровень ХС-ЛНП, дозу препаратов следует подбирать для достижения уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или для 50-процентного снижения уровня ХС-ЛНП, как указано в таблице 11. Менее интенсивная терапия статинами показана пациентам пожилого возраста, при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми лекарственными препаратами.

Уровень липидов в крови следует повторно оценивать через 4-6 нед. после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, а также для оценки безопасности лечения.

Прием n-3 полиненасыщенных жирных кислот в виде повышенного потребления либо рыбы, либо лекарственных препаратов, содержащих высокоочищенный этиловый эфир n-3 кислот, в одном исследовании способствовал снижению смертности пациентов, перенесших ИМ, но в двух других — нет, поэтому в данный момент эти препараты не рекомендованы в клинической практике [361]. Также, у пациентов, перенесших ОКС, применение ингибиторов СЕТР (далцетрапиб) не показало снижения риска ССЗ [362].

9.6.2. Особенности лечения дислипидемии при плановом ЧКВ

В мета-анализе 13 рандомизированных исследований с участием 3341 пациента было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов (в диапазоне от 2 недель до однократной нагрузочной дозы) у пациентов, ранее не получавших данной терапии, (11 исследований), либо применение высокой дозы статинов у пациентов, получающих постоянную терапию статинами было получено уменьшение перипроцедурного ИМ и 30-дневных исходов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [363-365]. Во всех, кроме одного исследования, ЧКВ проводилось при стабильной стенокардии или в не-

срочном порядке при ОКС без подъема сегмента ST. В одном исследовании, включенном в мета-анализ, отмечено улучшение коронарного кровотока [366]. Таким образом, стратегию нагрузочной терапии или повышения дозы на фоне постоянной терапии статинами следует рассматривать при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST (класс рекомендаций Па, уровень доказательности А) [363–365]. Предварительная терапия статинами также эффективна в снижении риска контраст-индуцированной нефропатии после коронарной ангиографии или ЧКВ [367].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС и у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 27.

9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца

9.7.1. Профилактика развития СН у пациентов с коронарной патологией

Развитие сердечной недостаточности (СН) увеличивает заболеваемость и смертность в 3–4 раза. Результаты РКИ указывают на то, что снижение уровня холестерина при помощи статинов снижает частоту развития СН на 9–45% у пациентов с коронарной патологией [368, 369]. В четырех ключевых проспективных РКИ сравнивали более и менее интенсивный режимы терапии статинами. На фоне более интенсивного лечения наблюдалось снижение частоты госпитализации в связи с СН в среднем на 27% у пациентов с острой и стабильной коронарной патологией без СН в анамнезе [358, 370–372]. В то же время, нет достоверных свидетельств того, что статины могут предотвращать развитие СН у пациентов с неишемической кардиомиопатией.

9.7.2. Хроническая СН

У пациентов с СН уровень ОХС и ХС-ЛНП ниже, чем у пациентов без СН. В отличие от пациентов без СН низкий уровень ОХС при СН связан с худшим прогнозом. Рутинное назначение статинов у пациентов с СН не рекомендуется. В двух больших РКИ [373, 374] не было обнаружено снижения смертности и частоты нефатального ИМ и инсульта, несмотря на уменьшение госпитализаций [373, 375] и снижение ХС-ЛНП и вЧСРБ. В любом случае, нет указаний на наличие какого-либо вреда, нанесенного здоровью больных СН, начавших принимать статины и, следовательно, нет необходимости прекращения, если пациенты уже принимают эти препараты. В одном РКИ было доказано небольшое, но статистически достоверное влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на основные конечные точки оценки эффективности лечения (смертность от всех причин и госпитализация по поводу СН) у пациентов с СН

II–IV класса по NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркской ассоциации сердца [376].

9.7.3. Пороки сердца

Аортальный стеноз увеличивает риск СС осложнений и смертности. Предположения по связи между аортальным стенозом, ХС-ЛНП и Лп(а), а также между уровнем холестерина и повышенным риском кальцификации биопротезного клапана, были подтверждены ранними наблюдениями неконтролируемых исследований, которые показали благотворное воздействие агрессивного снижения уровня липидов в замедлении прогрессирования аортального стеноза. Тем не менее, это не было подтверждено в РКИ [243, 377, 378]. Исследования SALTIRE (155 пациентов, 80 мг аторвастатина или плацебо), SEAS (1873 пациентов, симвастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг или плацебо) и ASTRONOMER (269 пациентов, розувастатин 40 мг или плацебо) не показали замедления прогрессирования аортального стеноза или связанных с ним осложнений у пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом. Следует отметить, что ишемические осложнения были ниже на 21% в группе гиполипидемической терапии в исследовании SEAS. Кроме того, в ретроспективном анализе РКИ IDEAL и SPARCL, высокие дозы статинов по сравнению с обычной дозой или плацебо не оказали влияния на риск развития аортального стеноза у больных без данной патологии [379]. Склероз аортального клапана (кальциноз створок аортального клапана без ухудшения экскурсии или значительного трансклапанного градиента давления) связан с повышенным риском развития ИБС даже при отсутствии других факторов риска. У таких больных статины, действуя на более ранней стадии заболевания, могут быть полезны для профилактики как стеноза аортального клапана, так и ИБС; тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения [380]. Что касается ревматического митрального стеноза и биопротезных клапанов, небольшие наблюдательные исследования указывают на пользу лечения статинами [381, 382].

В таблице 28 перечислены рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с СН или пороками сердца.

9.8. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, псориаз и антифосфолипидный синдром, характеризуются прогрессирующим атеросклерозом и, соответственно, повышенной заболеваемостью и смертностью от ССЗ по сравнению с общей популяцией [383–385]. Предполагается, что иммунная система участвует в патогенезе атеросклероза. Воспалительные компоненты иммунного ответа, а также аутоиммунные реакции (аутоантитела, аутоантигены и аутореактивные лимфоциты)

Таблица 28

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с сердечной недостаточностью или пороками сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний.	III	A	373, 374
n-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г/день целесообразно добавлять к схеме оптимальной терапии пациентов с сердечной недостаточностью.	IIb	B	376
Проведение гиполипидемической терапии не рекомендовано пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний.	III	A	243, 377, 378

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза участвуют в этих процессах. Эти заболевания характеризуются воспалительным васкулитом и эндотелиальной дисфункцией, поэтому особое внимание у этих пациентов должно быть уделено традиционной коррекции факторов риска ССЗ, в том числе дислипидемии. Статины эффективны в снижении активности заболевания, СС событий и смертности (особенно в первичной профилактике), в то время как прекращение их приема увеличивает частоту ИМ и смертность [386]. Тем не менее, нет никаких твердых оснований назначать гиполипидемическую терапию только на основании наличия заболевания (табл. 29). Кроме того, для таких пациентов не было установлено никаких целевых уровней ХС-ЛНП, помимо индивидуального общего риска.

Таблица 29

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Использование гиполипидемических препаратов не рекомендуется.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

9.9. Хроническая болезнь почек

ХБП — это изменения структуры или функции почек, присутствующие в течение 3 и более месяцев, с ухудшающими здоровье. ХБП может быть классифицирована на пять категорий на основе СКФ [387]. У взрослого населения, уменьшение СКФ связано с повышенным риском ССЗ, независимо от других факторов риска [388-391]. Смертность от ССЗ у паци-

ентов с 3 и 4 стадией ХБП выше в два и три раза, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [391]. У пациентов с ХБП и ССЗ гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек [392]. Поэтому пациенты с ХБП всегда имеют высокий (ХБП 3 стадии) или очень высокий риск (ХБП 4-5 стадии или на диализе) и у них нет необходимости в использовании шкал оценки риска.

9.9.1. Липидный профиль при хронической болезни почек

У таких пациентов липидный профиль характеризуется количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения СКФ, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек. Обычно дислипидемия проявляется повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС-ЛВП, в то время как изменения уровня ОХС и ХС-ЛНП менее выражены у пациентов с ХБП на 1-2 стадии. Повышение уровня ТГ объясняется повышенным образованием и сниженной утилизацией липопротеидов, богатых триглицеридами в связи с изменениями регуляторных ферментов и белков. Соответственно, заметно повышается концентрация ХС-нЛВП и апоВ. Среди подклассов ЛНП наблюдается тенденция к увеличению мелких и плотных частиц ЛНП. У пациентов с ХБП в терминальной стадии скорость метаболизма ЛНП заметно снижена, что ведет к значительному повышению уровня ОХС и ХС-ЛНП. Плазменный уровень Лп(а) также начинает повышаться рано в связи с удлинением времени нахождения этих частиц в кровеносном русле. Таким образом, для большинства пациентов с ХБП 3-5 стадии характерна смешанная дислипидемия, а липидный профиль характеризуется высокой атерогенностью с изменениями всех фракций липопротеидов.

9.9.2. Данные в пользу гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП

В систематическом обзоре 50 исследований, включающем 45285 участников, были оценены преимущества и недостатки статинов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (47 исследований) или другим статином (3 исследования) у взрослых с ХПН и без ССЗ в начале исследования [393]. Статины снизили уровень смертности и основных коронарных осложнений на 20% без влияния на инсульт и почечную функцию. Эти результаты согласуются с мета-анализом 11 РКИ, включавших 21293 пациентов с ХБП, из которых 6857 получали диализ [394]. У пациентов с ХБП, не находившихся на диализе, лечение статинами снижало смертность от всех причин на 34%, смертность от ССЗ на 31%,

частоту СС осложнений на 45% и инсульта на 34%. У пациентов, получавших диализ, лечение статинами не оказывало влияния на смертность от всех причин и инсульта, но уменьшило смертность от ССЗ на 21% и частоту СС осложнений на 19%. ХБП 5 стадии (или диализ) действительно является состоянием очень высокого риска, при котором многие факторы влияют на исход; результаты РКИ не показали пользу статинов для снижения частоты СС осложнений у таких пациентов.

В исследовании 4D с участием 1200 пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, аторвастатин не имел положительного влияния на основные конечные точки ССЗ [395]. Результаты исследования AURORA, в котором участвовали 2776 пациентов, получающих гемодиализ [396], указывают на то, что розувастатин, как и ожидалось, снижает уровень ХС-ЛНП, но не оказывает влияния на течение ССЗ. Полученные результаты ставят под вопрос целесообразность назначения статинов таким пациентам.

В исследовании SHARP [397] комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом уменьшала риск основных атеросклеротических осложнений (коронарная смерть, ИМ, негеморрагический инсульт или любая реваскуляризация) по сравнению с плацебо у лиц с ХБП 3А-5 стадии. Исследование не обладало достаточной мощностью, чтобы оценить результаты у больных на гемодиализе и без. В целом, риск ССЗ был значительно ниже у пациентов в исследовании SHARP по сравнению с результатами испытаний AURORA и 4D, что проявилось в более низкой частоте коронарных событий и смертности.

Анализ экономической эффективности статинов для первичной профилактики ССЗ при ХБП [398] показал, что статины уменьшают абсолютный риск ССЗ у пациентов с ХБП, но, что повышенный риск развития рабдомиолиза, и конкурирующие риски, связанные с прогрессирующей ХПН, частично компенсируют эти выгоды. Систематический обзор преимуществ и недостатков терапии статинами у больных с функционирующей трансплантированной почкой включал 3465 пациентов без ИБС из 22 исследований. Авторы пришли к выводу, что статины могут снижать частоту коронарных осложнений, хотя эффекты лечения были неточными; из-за неоднородности и различных схем лечения статинами следует провести дополнительные исследования [228].

9.9.3. Безопасность проведения гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП

Вопросы безопасности и индивидуального подбора дозы становятся актуальными для пациентов с ХБП 3-5 стадии, так как нежелательные явления чаще всего носят дозозависимый характер и объясня-

ются повышением концентрации лекарства в крови. Предпочтение следует отдавать режимам и дозам, которые были доказаны в РКИ, проведенных специально у таких больных [399]. Профилактика коронарных осложнений была зарегистрирована при применении 80 мг флувастатина, 20 мг аторвастатина, 10 мг розувастатина, 20/10 мг симвастатина/эзетимиба, 40 мг правастатина и 40 мг симвастатина. Более низкие дозы, чем те, которые используются в исследованиях могут быть целесообразными в азиатских странах и у больных с полипрагмазией и сопутствующими заболеваниями. Препаратами выбора должны быть статины с минимальной почечной экскрецией (аторвастатин, флувастатин и питавастатин). Статины, метаболизируемые с помощью CYP3A4 могут привести неблагоприятным последствиям из-за лекарственных взаимодействий, поэтому следует соблюдать особую осторожность.

9.9.4. Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП

На основе фактических данных контроля липидов у больных с ХБП, организация KDIGO разработала обновленные клинические рекомендации по гиполипидемической терапии при ХБП [399]. В соответствии с этим, но с акцентом на пациентов с высоким или очень высоким риском развития ССЗ, рекомендации обобщены в таблице 30.

Таблица 30

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и тяжелой степени

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациенты с 3-5 стадией ХБП относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ.	I	A	288-392
Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП без гемодиализа.	I	A	393, 394, 397
У пациентов с ХБП, зависящих от гемодиализа, и без атеросклеротического ССЗ использование статинов не рекомендовано.	III	A	395, 396
У пациентов, принимающих статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба во время начала гемодиализа, прием этих препаратов следует продолжать, особенно при наличии ССЗ.	IIa	C	
Терапия статинами может рассматриваться у взрослых пациентов после трансплантации почки.	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

9.10. Пациенты, перенесшие трансплантацию (табл. 31)

Нарушения липидного обмена часто встречаются у пациентов, перенесших трансплантацию отдельных органов, что предрасполагает к развитию атеросклероза, в частности в артериях трансплантата, вызывая развитие соответствующих осложнений. Наиболее распространенными причинами развития дислипидемии у этих пациентов являются СД, ожирение, метаболический синдром и хроническая болезнь почек.

Иммуносупрессивные лекарственные препараты также оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм липидов. Использование глюкокортикоидов вызывает увеличение массы тела и усугубляет резистентность к инсулину, вызывая увеличение уровня ОХС, ЛОНП и ТГ, а также увеличение размеров и плотности ЛНП. Ингибиторы кальциневрина повышают активность липазы печени, снижают активность липопротеинлипазы и связывают рецепторы ЛНП, что способствует снижению клиренса атерогенных липопротеидов. Более выраженное отрицательное влияние на липидный профиль оказывает циклоспорин, нежели такролимус. Сиролимус, который является структурным аналогом такролимуса, вызывает развитие дислипидемии примерно у половины пациентов, принимающих его. Пациентов следует информировать о необходимости вести здоровый образ жизни, рекомендуемый для людей с повышенным риском развития ССЗ.

Статины оказывают сходное влияние на липидный спектр пациентов, перенесших трансплантацию, и у пациентов в общей популяции. Хотя в РКИ было установлено, что статины обладают способностью улучшать результаты лечения пациентов, перенесших трансплантацию сердца [400–402] и трансплантацию почки [403], объем накопленного материала пока не очень велик. Систематический обзор показал наличие выраженной тенденции к снижению заболеваемости СС осложнений и смертности от них при назначении статинов пациентам, перенесшим трансплантацию почки [403]. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с циклоспорином, который метаболизируется с участием CYP3A4, что может увеличивать концентрацию статинов в системном кровотоке и риск развития миопатии. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питевастатина и розувастатина [402]. В метаболизме такролимуса также участвует CYP3A4, однако этот препарат в меньшей степени подвержен вредному лекарственному взаимодействию со статинами, чем циклоспорин. По возможности следует избегать назначения других лекарственных препаратов, которые влияют на активность фермента CYP3A4, или

Таблица 31

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов, перенесших трансплантацию органов, приоритетной является стратегия контроля и коррекции основных факторов риска развития ССЗ.	I	C	402
В качестве средств первой линии рекомендуются статины. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным повышением дозы до достижения намеченного целевого уровня с постоянным контролем возможного лекарственного взаимодействия, особенно при сопутствующем применении циклоспорина.	Ila	B	
У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии тяжелой дислипидемии и высокого остаточного риска, несмотря на назначение статинов в максимально переносимых дозах, целесообразно использование альтернативных или дополнительных лекарственных средств: эзетимиб для пациентов, у которых основной дислипидемией является повышенный уровень ХС-ЛНП; фибраты для пациентов, у которых основной дислипидемией является гипертриглицеридемия или низкий уровень ХС-ЛВП.	Ilb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

использовать их с особой осторожностью для лечения пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины. Статины рекомендуется использовать в качестве средств терапии первой линии для снижения уровня липидов у пациентов, перенесших трансплантацию. Лечение следует начинать с назначения препаратов в низких дозах, с осторожностью повышая дозу лекарства и контролируя возможность развития лекарственного взаимодействия. Пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется начинать лечение с приема правастатина или флувастатина в низких дозах. Пациентам с дислипидемией, которые не могут принимать статины, в качестве альтернативного метода снижения высокого уровня ХС-ЛНП можно использовать эзетимиб [404]. Для этого лекарственного препарата нет результатов клинических исследований, поэтому его следует оставлять в качестве средства терапии второй линии. Следует с осторожностью использовать фибраты, так как они могут снижать плазменный уровень циклоспорина и вызывать развитие миопатии. Следует с особой осторожностью планировать комбинированное

использование фибратов и статинов. Холестирамин неэффективен в качестве средства монотерапии пациентов, перенесших трансплантацию сердца; кроме того, он способен адсорбировать иммуносупрессанты, что можно свести к минимуму при их раздельном назначении.

9.11. Заболевания периферических артерий

Заболевания периферических артерий являются частым проявлением атеросклероза и обычно затрагивают несколько локализаций, включая бассейн сонной артерии, позвоночных артерий, артерий нижних конечностей, почечных и мезентеральных артерий. Также к данной группе часто относят аорту [405]. У пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий, повышен риск развития коронарной патологии, кроме того, наличие атеросклероза периферических артерий является независимым фактором риска развития ИМ и коронарной смерти [405, 406]. Повышение ССР привело к включению заболеваний периферических артерий в категорию состояний “эквивалентов риска ИБС”, что предполагает соответствующую терапевтическую стратегию, применяемую для вторичной профилактики у больных ИБС. В то же время, несмотря на высокий риск развития ССЗ и смерти от них, пациенты с заболеваниями периферических артерий зачастую получают недостаточно адекватное лечение по сравнению с пациентами, страдающими коронарной патологией [406].

9.11.1. Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей

Низкое значение ЛПИ ($<0,90$) является диагностическим для окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей. Как и значения ЛПИ ниже ($<0,90$), так и выше ($<1,40$, в отношении к напряженным артериям), являются прогностическим показателем СС заболеваемости и смертности.

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина, уменьшает риск ишемических осложнений, а также прогрессирования перемежающейся хромоты. Систематический обзор результатов 18 исследований с участием >10000 пациентов, уровень холестерина у которых колебался от нормальных до повышенных значений, показал, что проведение гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих атеросклерозом артерий нижних конечностей, ведет к снижению частоты развития ССЗ на 20%, что сопровождалось снижением смертности от всех причин на 14% [407]. В крупном регистре Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) отмечено снижения риска осложнений, связанных с поражением артерий нижних конечностей, на ~18% при применении статинов [408]. Даже на самых поздних стадиях заболевания (критическая ишемия конечностей), терапия стати-

нами улучшала показатели годичной смертности и серьезных неблагоприятных событий и увеличивала выживаемость без ампутации [409].

9.11.2. Атеросклероз сонных артерий

Хотя пока не проводилось РКИ, нацеленных на изучение влияния гиполипидемической терапии на частоту развития СС осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, ранее не страдавших ССЗ, такое лечение снижало частоту инсульта в нескольких исследованиях. При проведении мета-анализа результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали >90000 пациентов, Amarenco, et al. [410] констатировали, что прием статинов снижал на 21% частоту развития инсультов любой этиологии в различных популяциях пациентов; при этом наблюдалась существенная взаимосвязь между снижением уровня ХС-ЛНП. Было продемонстрировано положительное влияние гиполипидемической терапии на прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ) [410, 411], как и прогностическая роль этого биомаркера (но не на наличие каротидной бляшки), являющаяся несколько скомпрометированной в свете последних данных [60]. Умеренный регресс атеросклероза сонных артерий при применении ниацина в большинстве исследований не был подтвержден в испытаниях AIM-HIGH и HPS2-THRIVE [251, 252].

9.11.3. Атеросклероз артерий сетчатки

Атеросклеротические изменения сосудов сетчатки связаны с уровнем ОХС, ХС-ЛНП, ТГ и апоВ, а также с риском развития коронарной патологии [412]. Фенофибрат замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии [413, 414].

9.11.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты

Аневризма брюшной аорты представляет собой эквивалент ИБС и напрямую связана с возрастом, мужским полом, персональным анамнезом атеросклеротических ССЗ, курением, гипертонией и дислипидемией [415], в то время как, у больных СД отмечена обратная зависимость.

В настоящее время нет доступных клинических исследований по снижению риска ССЗ с гиполипидемической терапией у пациентов, страдающих от этого состояния. Систематические обзоры [416], в основном на основе ретроспективных нерандомизированных исследований, сообщили, что есть неубедительные доказательства того, что терапия статинами снижает периоперационную заболеваемость и смертность. РКИ, выполненное у 100 пациентов, перенесших хирургические сосудистые вмешательства, включая протезирование абдоминального

отдела аорты, показало снижение риска основных СС осложнений при приеме аторвастатина 20 мг в сравнении с плацебо [417]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сосудах, назначение в периоперационном периоде флувастатина в дозе 80 мг/день способствовало улучшению результатов проведенной операции [418].

Основываясь на недавнем мета-анализе, терапия статинами, вероятно, эффективна для предотвращения роста малых (<55 мм в диаметре) аневризм брюшной аорты [41].

9.11.5. Атеросклероз почечных артерий

Хотя гиполипидемическая терапия не изучалась в РКИ у пациентов с атеросклерозом почечных артерий, крупное популяционное исследование показало, что у лиц старше 65 лет с данной патологией, риск таких осложнений как ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ и смерть, был значительно ниже на фоне приема статинов [420].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом, приведены в таблице 32.

Таблица 32

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических (включая сонные) артерий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов).	I	A	407, 421
Использование статинов рекомендуется для предотвращения прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты.	Ila	B	419

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

9.12. Инсульт

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием

атеротромботических явлений, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), достоверно установлена; в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна. Несмотря на это, сопутствующий контроль других факторов риска, таких как гипертония, имеет первостепенное значение.

9.12.1. Первичная профилактика

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина взрослым из группы высокого риска развития ССЗ в связи с ГЛП или наличием других факторов риска, включая артериальную гипертензию, снижает риск развития инсульта [64, 69, 128, 330, 422-426]. Снижение риска первого ишемического инсульта составляет 21% на 1 ммоль/л снижения ХС-ЛНП [64] как у мужчин, так и женщин [65]. Положительное воздействие сохраняется в течение долгосрочного наблюдения [427]. Недавно проведенный мета-анализ РКИ у субъектов старше 65 лет с высоким риском, но без установленных ССЗ показал, что статины значительно снижают частоту развития ИМ и инсульта, но не значительно продлевают выживаемость в краткосрочной перспективе [327]. Более интенсивный режим терапии статинами ассоциируется с более низким риском развития инсульта по сравнению с менее интенсивными режимами [64, 65, 128, 422]. Обеспокоенность повышенного риска геморрагического инсульта при лечении статинами, кажется, не оправдана [423]. Присоединение эзетимиба к симвастатину у пациентов после ОКС уменьшало риск как ишемического инсульта, так и всех инсультов [63]. Ниацин не снижал частоту инсультов в течение длительного периода наблюдения за пациентами с ССЗ в исследованиях AIM-HIGH и HPS2-Thrive [251, 252]. Более того, увеличение частоты ишемических инсультов на фоне ниацина в AIM-HIGH и тенденции ($p=0,08$) к увеличению частоты геморрагических инсультов в HPS2-THRIVE вызвали обеспокоенность и способствовали досрочному прекращению исследования AIM-HIGH. Первичная профилактика инсульта относится к перечню показаний к лечению статинами у всех больных с диагностированным атеросклерозом и у пациентов с высоким риском развития ССЗ, в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 33.

9.12.2. Вторичная профилактика

После перенесенного инсульта или ТИА у пациентов повышен риск как повторной атаки на мозг, так и других СС осложнений, включая ИМ. Вторичная профилактика с использованием статинов эффективно снижает риск развития инсульта (на 12%), ИМ и сосудистой смерти [422, 428]. Терапия статинами при ТИА приводит к снижению риска раннего повторного инсульта у пациентов со стенозом сонных

Таблица 33

**Рекомендации по проведению
гиполипидемической терапии в рамках
первичной и вторичной профилактики инсульта**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с высоким или очень высоким общим риском рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A	64, 65, 422, 426
Пациентам с другими проявлениями ССЗ рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A	63-65, 422, 426
Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта.	I	A	422, 428

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

артерий [429]. В то же время, эффективность терапии статинами зависит от этиологии инсульта: у пациентов с атеротромботическим инсультом развития статины более эффективны, в то время как использование статинов при геморрагическом инсульте не оказывает положительного эффекта [422].

9.13. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека

У пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), обычно снижен уровень ОХС, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП и повышен уровень ТГ [430, 431]. Антиретровирусная терапия вызывает повышение уровня ОХС, ХС-ЛНП и ТГ, увеличение мелких плотных частиц ЛНП, способствует повышению АД и усилению резистентности к инсулину, что вносит дополнительный вклад в повышение риска развития ССЗ. В меньшей степени на метаболизм липопротеидов влияют нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Высокоактивная антиретровирусная терапия, включающая использование ингибиторов протеазы, в частности, может вызвать ранее развитие ССЗ у мужчин молодого возраста, курящих и страдающих дислипидемией. Антиретровирусная терапия также снижает чувствительность к инсулину и способствует развитию гипертензии и перераспределению жира в организме (липодистрофия, которая включает липоатрофию — потерю жира на лице, ягодицах и конечностях, и/или липогипертрофию — накопление жира в области груди, шеи, спины или живота), которые дополнительно способствуют риску ССЗ. ВИЧ-инфицированные пациенты

Таблица 34

**Рекомендации по проведению гиполипидемической
терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ВИЧ-инфицированным пациентам с дислипидемией рекомендуется проведение гиполипидемической терапии с использованием преимущественно статинов для достижения целевых значений ХС-ЛНП, как и для других пациентов из группы высокого риска.	Ia	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

имеют более высокий риск развития ССЗ, по сравнению с ВИЧ-негативными лицами (ОР 1,61 (95% ДИ 1,43, 1,83)), в то время как антиретровирусная терапия (и особенно старые ингибиторы протеазы) дополнительно увеличивает этот риск (ОР 2,00 (95% ДИ 1,70, 2,37)) [431-433]. Риск ССЗ остается на высоком уровне даже после модификации традиционных факторов риска [434]. Тем не менее, абсолютное увеличение риска ССЗ при антиретровирусной терапии является умеренным и компенсируется преимуществами лечения ВИЧ-инфекции.

Изменение рациона питания, регулярная физическая активность и перевод на другой режим антиретровирусной терапии может положительно сказаться на течении дислипидемии, однако большинству пациентов требуется назначение лекарственных препаратов для достижения терапевтических целей. Статины являются эффективными, но необходимо учитывать лекарственные взаимодействия. Статины, метаболизируемые в печени через CYP3A4 или CYP2C9, восприимчивы к лекарственному взаимодействию с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (эфавиренц). Правастатин метаболизируется через систему CYP изоферментов незначительно и поэтому является предпочтительным статином у ВИЧ-инфицированных лиц. Предпочтительные статины также включают аторвастатин, флувастатин, питавастатин и розувастатин, хотя следует проявлять осторожность. Сочетание симвастатина или ловастатина с любым ингибитором протеазы или эфавиренцом не рекомендуется. База данных взаимодействия препаратов ВИЧ из Ливерпульского Университета (<http://www.hiv-druginteractions.org>) является очень полезным инструментом для проверки лекарственных взаимодействий (Дополнительный рисунок В). Для пациентов, которые не переносят статины, препаратом выбора может стать эзетимиб [435]. Когда на первом месте ГТГ, могут применяться фибраты и рыбий жир [436]. Использование секвестрантов желчных кислот для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендуется, так как они вызывают

Выбор гиполипидемической терапии
Таблица обновлена в августе 2013 г. Полная информация доступна
на www.hiv-druginteractions.org и www.hiv-druginteractionslite.org

		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDF
Статины	аторвастатин	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	флувастатин	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ловастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	правастатин	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	розувастатин	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	симвастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фибраты	безафибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клофибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔
	фенофибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гемфиброзил	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	эзетимиб	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цвета:

↔ Нет клинически значимого взаимодействия

↑ Эти препараты нельзя назначать одновременно

↑ Потенциальное взаимодействие, может потребоваться коррекция дозы или наблюдение

↓ Потенциальное взаимодействие, вероятно низкой интенсивности (<2 ↑AUC или 50% ↓AUC). Коррекция дозы не рекомендуется

Текст:

↑ Возможное усиление действия препарата гиполипидемической группы

↓ Возможное уменьшение действия препарата гиполипидемической группы

↔ Нет значимых эффектов

↑↑ Возможное усиление воздействия препарата ВИЧ

↓↓ Возможное уменьшение воздействия препарата ВИЧ

^a — ослабляет действие атазанавира

Числовые значения относятся к повышению или снижению AUC гиполипидемического препарата, наблюдаемые в исследованиях лекарственного взаимодействия.

Дополнительный рисунок В. База данных взаимодействия препаратов для лечения ВИЧ Ливерпульского Университета.

повышение уровня ТГ, а их влияние на всасывание антиретровирусных препаратов не изучалось.

Нет данных о влиянии статинов, эзетимиба или фибратов на частоту развития СС осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией.

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в таблице 34.

9.14. Расстройства психики

Наличие серьезных психических заболеваний, таких как шизофрения или биполярное расстройство оказывает значительное воздействие на риск развития ССЗ. Это связано с нездоровым образом жизни большинства этих пациентов (сидячий образ жизни, несбалансированное питание, курение), а также с медикаментозным лечением. Некоторые нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и стабилизаторы настроения вызывают увеличение веса и кардиометаболические нарушения, в том числе дислипидемию и дисгликемию.

У пациентов с первым эпизодом шизофренического расстройства кардиометаболические факторы риска присутствовали в начале болезни; это было связано с основным заболеванием, нездоровым обра-

зом жизни и приемом нейролептиков, которые взаимодействуют друг с другом [437]. Все это объясняет высокую распространенность ожирения, метаболического синдрома, диабета и дислипидемии у больных с психиатрическими заболеваниями [438]. Это также приводит к большей распространенности ССЗ и большему количеству смертей психиатрических пациентов, страдающих от этих заболеваний.

В финской исследовании пациентов, страдающих шизофренией, продолжительность жизни была примерно на 20 лет меньше, чем у лиц аналогичного возраста общей популяции [439]. У пациентов с биполярным расстройством наблюдалось снижение продолжительности жизни на 12-14 лет [440]. Среди 654 пациентов с биполярным расстройством в когорте Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD), 18,5% соответствовали критериям метаболического синдрома; только 11% и 28% пациентов с гиперхолестеринемией и высокой гликемией натошак, соответственно, получали терапию по поводу этих заболеваний [441]. Пациенты с вышеупомянутыми психическими расстройствами в целом имеют более низкую приверженность к лечению и, следовательно, их факторы риска ССЗ хуже контролируются.

Таблица 35

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с расстройствами психики

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Крупные расстройства психики являются модификаторами для оценки общего риска ССЗ.	I	C
Терапия пациентов с психическими расстройствами не отличается от рекомендованной для пациентов высокого/очень высокого риска.	I	C
У пациентов с расстройствами психики особое внимание следует уделять приверженности к образу жизни и лекарственной терапии.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

ССЗ составляют большую часть избыточной смертности у психиатрических пациентов [442]. ССЗ развиваются более чем на десятилетие раньше у пациентов с биполярным расстройством, чем в контрольной группе [443]. Поэтому у таких пациентов рекомендуется начинать первичную профилактику как можно раньше. Это обобщено в документе European Psychiatric Association supported (Европейской психиатрической ассоциации) при поддержке European Association for the Study of Diabetes (Европейской ассоциации по изучению диабета) и ЕОК [444].

Статины одинаково эффективны в снижении уровня ХС-ЛНП у психиатрических пациентов, получающих антипсихотические препараты второго поколения [445]; Тем не менее, только у ограниченного числа таких пациентов принимаются профилактические меры в отношении образа жизни и использования кардиопротекторных препаратов. Вероятность использования статинов у пациентов с шизофренией была примерно в два раза ниже по сравнению с контрольной группой [446].

К сожалению, РКИ по исходам ССЗ у психиатрических больных не проводилось. Очевидно, что благоприятные эффекты лечения, которые были продемонстрированы у других категорий больных, приведут к профилактике ССЗ в долгосрочной перспективе. Тем не менее, остаются некоторые вопросы в отношении долгосрочной безопасности статинов в сочетании с антипсихотическими препаратами, которые также предрасполагают к диабету, предотвращению преждевременной смертности и заболеваемости ССЗ, которые должны быть решены в дальнейших исследованиях у пациентов с психическими расстройствами.

В таблице 35 приведены рекомендации по гиполипидемической лекарственной терапии больных с психическими расстройствами.

10. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты (табл. 36)

Достоверные данные о том, какие лабораторные исследования следует проводить для контроля уровня липидов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, ограничены. Точно так же ситуация обстоит с исследованиями для выявления возможных токсичных реакций, такими как определение уровня АЛТ и КФК. Рекомендации, скорее, основываются на соглашениях экспертов, нежели на данных клинических исследований.

Ответ на лечение можно оценивать через 6-8 нед. после начала приема статинов или увеличения дозы препарата; результаты использования фибратов или изменения образа жизни могут стать наглядными позднее. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение анализа через 6-12 мес., хотя выбор таких сроков является произвольным. Минимальный объем обследования включает определение липидного профиля, включая ХС-ЛВП и ТГ, расчет ХС-ЛНП. Отдельным вопросом является влияние регулярного мониторинга уровня липидов на отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни или приема лекарственных препаратов. В ряде клинических исследований было обнаружено положительное влияние такого регулярного обследования на приверженность пациентов терапии. До конца не ясно, только ли регулярный контроль уровня липидов вызывает этот эффект или он развивается в результате сочетания информирования пациента, его регулярного контакта с врачом и оценки степени выполнения медицинских рекомендаций.

При использовании статинов рекомендуется регулярно выполнять лабораторные исследования, включая определение уровня АЛТ и КФК перед началом лечения для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение противопоказано. Уровень КФК следует определять пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например, пожилым людям с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия. Гепатотоксичность у пациентов, принимающих статины, наблюдалась крайне редко в крупных РКИ [212, 214], однако обнадеживают долгосрочной терапии статинами безопасна [221, 222]. АЛТ рекомендуется контролировать через 8-12 нед. после начала гиполипидемической терапии или изменения дозы, однако регулярный контроль АЛТ во время лечения не рекомендуется и должен выполняться только по показаниям. У пациентов с повышением функции печени больше 3 ВГН следует искать другие объяснения, такие как употребление алкоголя или неалкогольный жировой гепатоз.

Таблица 36

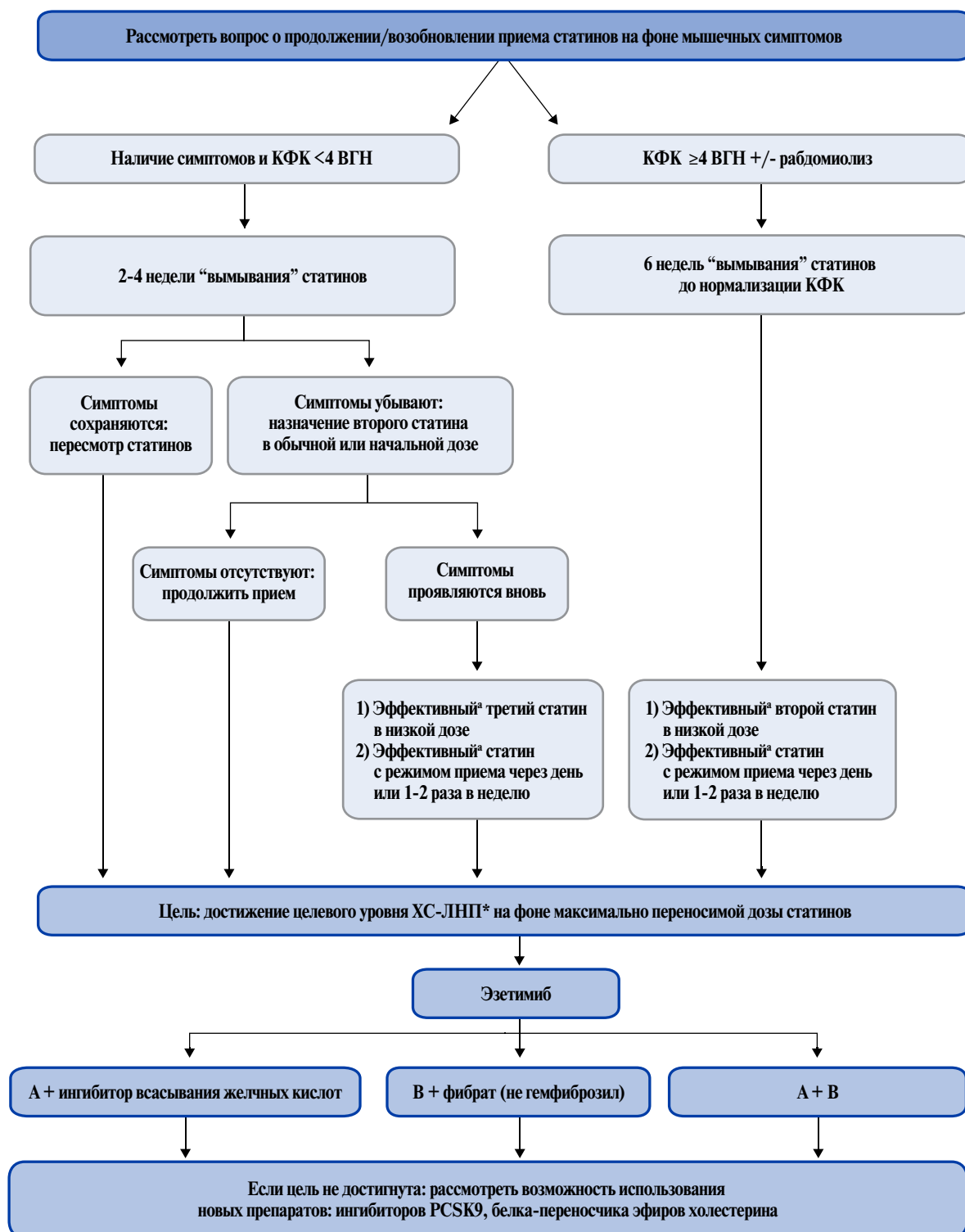
Рекомендации по контролю уровня липидов и ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

Контроль уровня липидов Как часто следует контролировать уровень липидов? - Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1-2 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например развитие ОКС или у пациентов очень высокого риска. Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения? - Через 8 (±4) нед. после начала приема лекарств. - Через 8 (±4) нед. после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей. Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина? - Один раз в год (за исключением случаев, когда наблюдаются проблемы с соблюдением указаний врача или возникают другие специфические причины для более частого выполнения анализов). Контроль уровня печеночных и мышечных ферментов Как часто следует контролировать уровень печеночных ферментов (АЛТ) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? - Перед началом лечения. - Через 8-12 нед. после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств. - После этого рутинный контроль АЛТ не рекомендован. Что делать в случае повышения уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН: - Продолжать лечение. - Повторно проверить уровень ферментов через 4-6 нед. Если уровень ферментов превышает 3 ВГН: - Прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4-6 нед. - После возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения. - Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины. Как часто следует контролировать уровень КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? <i>Перед началом лечения:</i> - До назначения препарата. - Если уровень КФК >4 ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить. <i>Контроль:</i> - В проведении рутинного контроля уровня КФК нет необходимости. - Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии. Следует проявить особую осторожность в отношении возможности развития миопатии и повышения уровня КФК при лечении пациентов из групп риска: пожилые люди, принимающие сопутствующие лекарственные препараты, при наличии болезни печени или почек, атлеты. Что делать в случае повышения уровня КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Повторная оценка назначения лечения статинами. Если уровень КФК ≥4 ВГН: - Если уровень КФК >10 ВГН: прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить анализ каждые 2 недели. - Если уровень КФК <10 ВГН: при отсутствии симптомов, продолжить гиполипидемическую терапию под контролем уровня КФК. - Если уровень КФК <10 ВГН: при наличии клинических симптомов, остановить прием статинов и контролировать уровень КФК до нормализации, после чего продолжить терапию статинами с более низкой дозы. - Оценить вероятность транзиторного повышения уровня КФК в связи с другими причинами, например, мышечной нагрузкой. - Если уровень КФК остается повышенным, оценить вероятность миопатии. - Рассмотреть возможность комбинированной терапии или альтернативного препарата. Если уровень КФК <4 ВГН: - При отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышц лечение следует продолжить (пациентов следует предупредить о необходимости без промедления сообщать о появлении каких-либо симптомов; уровень КФК следует определять регулярно). - При наличии симптомов миалгии (миопатии) необходимо регулярно проверять уровень КФК. - Если симптомы сохраняются, прервать терапию статинами и оценить симптомы через 6 нед.; пересмотреть показания для лечения статинами. - Рассмотреть возможность продолжения лечения тем же или другим статином. - Рассмотреть возможность низкодозовой терапии статинами, режим приема через день или 1-2 раза в неделю или комбинированную терапию. Для более детального разбора повышения КФК и лечения мышечных симптомов при терапии статинами см. алгоритм на рисунке 8.	
--	--

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, ОКС — острый коронарный синдром.

Если уровень печеночных ферментов остается повышенными, то гиполипидемическую терапию следует прекратить, но она может быть возобновлена с осторожностью после нормализации показателей.

Рутинное повторное определение уровня КФК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при повреждении мышц или



Дополнительный рисунок С. Алгоритм лечения мышечных симптомов при терапии статинами [211].

Примечание: ^a — аторвастатин или розувастатин, * — Reiner Z et al. (2011).

чрезмерной мышечной нагрузке. Уровень КФК следует немедленно определять у пациентов, особенно пожилых, с болями в мышцах и мышечной слабости; лечение необходимо прекратить при уровне КФК,

в 10 раз превышающим ВГН. Стратегии для оценки повышения КФК приведены в таблице 35 и в дополнительных материалах. В связи с увеличением частоты возникновения СД на фоне лечения стати-

нами, следует рассматривать регулярную проверку уровня HbA_{1c} у пациентов с высоким риском развития диабета, таких как пожилые люди или пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или признаками резистентности к инсулину.

11. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и назначенной лекарственной терапии

Терминология для описания способа следования режиму лечения и поддержания изменений в образе жизни развивалась на протяжении многих лет, и включает такие термины, как соблюдение, приверженность и согласие. *Соблюдение* (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) определяется как “готовность придерживаться установленного курса лечения”. *Приверженность* (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) определяется как “степень, в которой поведение человека — прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни — соответствует рекомендациям врача” и в буквальном смысле определяется как следование чему-либо. И, наконец, *согласие* (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) определяется как “совместное соглашение между врачом и пациентом в отношении режима лечения, результатов и поведения; более согласованное сотрудничество, чем то, которое основано на вопросах соблюдения и несоблюдения”.

В то время как термины приверженность и согласие сегодня считаются более приемлемыми, чем соблюдение, для целей данного руководства, будет использоваться термин приверженность, как чаще всего используемый на практике и в научных исследованиях.

11.1. Приверженность здоровому образу жизни

В этом разделе вкратце представлены поведенческие стратегии по внедрению привычки здорового образа жизни; более подробная версия доступна в Руководстве ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике [6].

Отказ от курения, здоровое питание и физическая активность являются основами профилактической кардиологии из-за их благоприятного влияния на риск ССЗ, в том числе модификации липидного профиля. Здоровый образ жизни также повысит эффективность и снизит потребность в лекарственной терапии.

Оказание помощи пациентам в изменении образа жизни наиболее эффективно достигается за счет программ профилактической помощи, возможно, из-за интенсивного наблюдения и междисциплинарной экспертизы, которые они предоставляют [447]. Тем не менее, в повседневной помощи, соблюдение

образа жизни и режима лечения являются вызовом как для профессионалов, так и для пациентов.

Воздействие на пациента и его семью в одном медицинском учреждении предпочтительнее, чем контроль за факторами риска в различных учреждениях. Также имеет важное значение применения опыта различных дисциплин в отказе от курения, диетологии, физической активности и психологии здоровья, независимо от того, принимают ли эти эксперты непосредственное участие с пациентами в рамках специальных программ, или этот опыт достигается за счет обучения врачей и медсестер [447].

Принятие эффективных стратегий помощи пациентам в изменении поведения теперь стало проще, благодаря разработке таксономии (системного подхода) [448]. Таксономия создала систему стандартных поведенческих стратегий, которая позволяет четко описать весь комплекс вмешательств [449] в исследовательских отчетах и их последующих внедрений в клиническую практику.

Таблица ниже иллюстрирует некоторые полезные техники общения с пациентами на тему изменения образа жизни.

Советы для соблюдения изменений образа жизни

1. Исследуйте мотивацию и определите сомнения. Взвесьте все за и против изменения образа жизни, оцените и обеспечьте эффективность и уверенность в себе, избегая круговой дискуссии.
2. Предложите поддержку и установите союз с пациентом и его/ее семьей.
3. Привлеките партнера, других членов семьи или опекуна, которые могут повлиять на образ жизни пациента.
4. Используйте метод ОПОП (Открытые вопросы, Подтверждение, Отражающее слушание, Подведение итогов; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>) при обсуждении изменения поведения.
5. Подбирайте советы с учетом индивидуальной культуры, привычек пациента и ситуации.
6. Обговорите цели изменения, которые должны быть конкретными, осязаемыми, достижимыми, реалистичными и своевременными (SMART, Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Timely).

Кроме того, важно, чтобы понимать следующие барьеры:

- Выбор здоровья — это не всегда легкий выбор.
- Социально-экономический статус и культурные и экологические факторы влияют на изменения поведения.
- Ваша точка зрения как медицинского работника может отличаться от таковой у пациента.
- Помогать людям изменять образ жизни требует времени от медицинского работника.
- Люди могут испытывать амбивалентность по отношению к изменению образа жизни, что необходимо учитывать.

11.2. Приверженность к терапии

Несмотря на большое количество доказательств эффективности статинов в первичной и вторичной

профилактике, приверженность остается постоянным барьером, с показателями <50% в ряде исследований. Приверженность снижается при длительности лечения [450-454]; тем не менее, это более справедливо для пациентов, получавших первичную профилактику по сравнению со вторичной, где до 77% пациентов прекращали прием статинов в течение 2 лет. Приверженность лучше у пациентов, рекрутированных в клинических испытаниях, по сравнению с теми, кто получает лечение в реальном мире. [455, 456] Не удивительно, что несоблюдение режима лечения увеличивает расходы на здравоохранение, заболеваемость, частоту повторных госпитализаций и смертность [457-461]. Плохие показатели приверженности лечению не ограничиваются только статинами, но также характерны и для других гиполипидемических препаратов и всех препаратов, используемых для профилактики ССЗ, как показано в систематических обзорах и мета-анализах [462].

Причины отсутствия приверженности являются комплексными и включают заблуждения о переносимости, как со стороны пациентов, так и профессионалов. Эти барьеры препятствуют пациентам в получении максимального эффекта от их лечения.

В Великобритании в 2014г возникло разногласие между врачами общей практики и другими докторами [463] в связи с последними рекомендациями NICE предложить аторвастатин (20 мг) для первичной профилактики ССЗ у людей, которые, по оценкам имеют $\geq 10\%$ абсолютный 10-летний риск развития ССЗ с использованием шкалы QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Вместе с оспариванием этой позиции Abramson, et al. [464, 465], не удивительно, что у врачей общей практики возникло нежелание выбирать такую стратегию. Если нет консенсуса по назначению статинов в первичной профилактике, то врачи общей практики будут менее склонны прописывать их, не говоря уже о том, чтобы поощрять пациентов придерживаться их терапии, даже при незначительных побочных эффектах терапии.

Разработаны различные эмпирические модели поведения в отношении здоровья и теории изменения поведения, в том числе Theory of Planned Behaviour (Теории Запланированного Поведения) [466] и the Health Belief Model (Модель Веры в Здоровье) [467]. Исследования приверженности к лекарственным препаратам в долгосрочных условиях показали, что определенные факторы, такие как высокая восприимчивость, тяжесть состояния, твердые намерения и высокая самоэффективность были связаны с хорошей приверженностью, в то время как вредные привычки и низкий уровень контроля — с плохой [468, 469]. Однако эти теоретические модели ограничены в том, что они не принимают во внимание важные социальные, экономические, медицинские и терапевтические факторы. Совсем недавно была

предложена теоретическая модель COM-B (способность, возможность и мотивация) [470], разработанная Michie, et al. [471], которая имеет более широкий взгляд на факторы, влияющие на приверженность лечению: взаимосвязь между способностью (определяется как психологическая и физическая способность человека заниматься поведением), возможностью (определяемой как факторы вне контроля человека) и мотивацией.

Предикторы отсутствия приверженности к статинам были определены [450, 472-474] и включают их использование у физических лиц для первичной профилактики, в сравнении с их использованием у пациентов с болезнью или с множественными факторами риска, низкими доходами, пожилых, комплексом полипрагмазии, высокой стоимостью и забывчивостью из-за отсутствия симптомов и психологических заболеваний. Кроме того, причины нежелания принимать статины при первом назначении были исследованы в кросс-секционном телефонном опросе, проведенном в Калифорнии среди добровольцев в РКИ [475]. Самыми распространенными причинами были общие опасения по поводу лекарства, желание попробовать изменить образ жизни, в качестве первой меры, опасение побочных эффектов, однако значительная часть респондентов сообщила о финансовых трудностях, непонимании, почему необходимо принимать лекарства и для чего они необходимы (указывая на необходимость более тесной связи пациент-врач и плохой грамотности в вопросах здоровья). Грамотность в вопросах здоровья определяется как степень знания, с которой индивиды имеют возможность получить, реализовать и понять базовую медицинскую информацию и услуги, принять соответствующие решения в области здравоохранения' (<http://nnlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

Плохая грамотность в вопросах здоровья вызывает особую озабоченность в отношении приверженности лечению [475]. Пожилые пациенты и пациенты с низким социально-экономическим статусом и хроническими заболеваниями могут испытывать трудности, особенно когда схемы лечения сложны и включают в себя много препаратов (полипрагмазия), которые принимаются более чем один раз в день. Важные шаги для получения пациентами большей пользы от вмешательства включают в себя следующие [476]:

1. Используйте навыки межличностного общения (зрительный контакт, доверительный тон), сопереживание, непредвзятое отношение.

2. Обеспечьте четкие и простые инструкции по режиму лечения, подкрепленные письменными инструкциями, которые также могут быть взяты под контроль супругом или попечителем.

3. Говорите медленно простым языком и избегайте медицинского жаргона, давая инструкции.

4. Ограничьте количество инструкций не более чем тремя ключевыми пунктами по принципу “нужно знать” (рис. 8).

5. Используйте метод “обратного обучения”, чтобы подтвердить понимание; например, “Я хочу, чтобы убедиться, что я объяснил вещи ясно. Давайте рассмотрим, что мы обсуждали. Каковы три стратегии, которые помогут контролировать ваш холестерин?”

6. Используйте дополнительные материалы, например, изображения, видео и аудио, чтобы улучшить понимание (рис. 9).

7. Поощряйте вопросы и обсуждение, привлекайте семьи или других важных для пациента людей.

8. Мотивационные навыки интервьюирования могут быть полезны в общении с пациентами, которые настроены против начала или продолжения лечения [37, 477]:

а) Консультируйте пациентов методом ОПОП (см. таблицу в разделе).

Нужно знать т. е. важная информация о диагнозе, ключевых моментах лечения и назначенных препаратах
Полезно знать Информация, которую необходимо предоставить, но можно отложить до второй консультации
Можно отложить т.е. предоставление информации в виде листовок, буклетов или интернет-ресурсов о дополнительных услугах

Рис. 8. Приоритеты информации при обучении пациентов.

б) Используйте модель “узнать-предоставить-узнать”, чтобы адаптировать информацию, которую вы даете (УЗНАТЬ, что пациент хочет знать, ПРЕДОСТАВИТЬ эту информацию, УЗНАТЬ у пациента, как они могут использовать эти новые знания в свою пользу).

с) Признать и учитывать сопротивление вашего пациента.

Название препарата	Для чего	Утро/Завтрак	День/Обед	Вечер/Ужин	Ночь/Сон
Лизиноприл 20 мг 1 т./день	Артериальное давление 				
Симвастатин 40 мг 1 т. перед сном	Холестерин 				
Метформин 500 мг 2 т. 2 р./день	Диабет 				
Габапентин 300 мг 1 т. каждые 8 час	Невралгия 				
Аспирин 81 мг 1 т./день	Сердце 				

Рис. 9. Изображения для улучшения запоминания.

d) Поддержать право вашего пациента принимать свои собственные решения о здоровье и лечении.

e) Исключите амбивалентность вашего пациента для приверженности лечению.

f) Разработайте план совместных решений и действий.

9. Постройте самооффективность и уверенность в себе, опираясь на теории социального обучения [478].

Важно распознать пациентов с низкой медицинской грамотностью. Признаками могут быть обращение к врачу на поздних стадиях заболевания, неуверенность в объяснении жалоб, чрезмерная пассивность или агрессия, пропуск посещений.

Меры по улучшению приверженности были рассмотрены в обзоре Cochrane 2010г [479], который рассматривал вмешательства с целью улучшения приверженности ко всем формам гипотлипидемической терапии, в том числе напоминания, упрощение схем лечения и предоставление информации и образования. Наиболее эффективными были телефонные напоминания от медсестер. Системы напоминаний имеют потенциал в инновационных технологиях, такие как использование текстовых сообщений, Интернета и приложений для мобильных телефонов и планшетов для оказания помощи в самоконтроле. Исследования приверженности малы в этой области, в основном потому, что они не успевают за быстрыми изменениями в технологии [480]; тем не менее, эти методы могут развиваться в будущем.

Назначение статина должно включать в себя общий подход [481], в который входит дискуссия с пациентом до начала лечения, особенно когда оно рассматривается для первичной профилактики ССЗ. Это обсуждение должно основываться на оценке риска и адекватного объяснения этого риска пациентам. Вовлечение пациента таким образом, вероятно, будет увеличивать мотивации. Эта дискуссия не только о назначении статинов для контроля липидов, а учет всех факторов образа жизни и других медико-биологических факторов, которые увеличивают риск ССЗ.

После того, как лечение было назначено, усилия должны быть сосредоточены на достижении целей, оценке приверженности и возможных причин несоблюдения, таких как нежелательные явления. В средствах массовой информации в избытке представлены неверные представления о гипотлипидемических лекарственных средствах и статинах, в частности. Многие пациенты сообщают о неблагоприятных эффектах статинов своим врачам, возможно, из-за ожидания повышенной вероятности их развития. Тем не менее, недавний большой обзор плацебо-контролируемых РКИ со статинами [213] показал, что

у 83880 пациентов, некоторое количество побочных эффектов было на самом деле обусловлено приемом препаратов.

Лекарство с фиксированной комбинацией (FDC) или “полипилюля” в первичной и вторичной профилактике показало обнадеживающие результаты для улучшения приверженности. Использование UMPIRE [482] сравнило FDC, содержащее аспирин, статин и два препарата, снижающие уровень АД с обычной первичной и вторичной профилактикой у 2004 пациентов в Индии и Европе. Через 15 месяцев были получены статистически значимые различия по данным оценки приверженности и изменения систолического АД и ХС-ЛНП. В исследовании FOCUS [483] на первом этапе были определены факторы, способствующие несоблюдению терапии после ИМ у 2118 пациентов из пяти стран в Южной Америке и Европе. На втором этапе, 695 пациентов из первой фазы были рандомизированы для получения либо “полипилюли”, содержащей аспирин, статин и рамиприл в той или иной дозе, либо трех препаратов отдельно. Приверженность за 9 месяцев, определяемую по опросникам, была значимо выше в группе FDC по сравнению с обычным лечением. В первой фазе, факторы, связанные с несоблюдением, были: молодой возраст, депрессия, сложный режим терапии, ограниченное медицинское страхование и низкая социальная поддержка.

Учитывая преимущества, продемонстрированные на препаратах с упрощенным дозированием, в обзоре Cochrane [484], посвященном эффективности и безопасности гипотлипидемической терапии доказано, что таблетка, содержащая несколько препаратов, будет способствовать повышению приверженности к лечению, а также полезно использование программ самоконтроля и регулярный обзор предписанных лекарств с целью удаления ненужных.

В исследованиях, включенных в обзор Cochrane по улучшению приверженности лечению [480], обратили внимание на использование профессионалов, таких как медсестры и фармацевты, для реализации комплексных мероприятий, которые могут включать в себя телефонный контроль, мониторинг назначений. Эти меры трудно воплотить в повседневной клинической практике из-за высокой стоимости и нехватки персонала. Опора на непрофессиональных людей в социальном окружении пациента, а именно, супругов, других членов семьи, опекунов или других ключевых фигур, а также непрофессиональных групп в обществе, может оказаться экономически эффективным способом улучшить приверженность.

Таблица содержит несколько подсказок по назначению нескольких препаратов, чтобы помочь пациентам придерживаться лечения.

Советы по улучшению приверженности пациента режиму лечения с применением нескольких препаратов

1. Следует "обсуждать", а не "диктовать" режим приема препаратов, принимая во внимание индивидуальный распорядок дня пациента и его потребности.
2. Назначения следует сопровождать четкими устными и письменными инструкциями.
3. По возможности следует упростить режим приема препаратов путем снижения кратности приема.
4. Регулярно оценивать лекарственную терапию для минимизации полипрагмазии.
5. Поощрять самоконтроль пациента и использовать различные технологии для напоминания.
6. Предоставлять информацию о частых побочных эффектах и обсуждать стратегию лечения.
7. Привлекать к участию в лечении членов семьи пациента или опекунов.

12. Основные позиции настоящих рекомендаций

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по оценке риска		
Общая оценка риска с помощью системы SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.	I	C
Высокий и очень высокий риск при доказанном ССЗ, СД, умеренной и тяжелой ХБП, очень высоком уровне индивидуальных факторов риска, СГХС или высоком риске по SCORE, при этом приоритет отдается интенсивной профилактике в отношении всех факторов риска.	I	C
Рекомендации по проведению анализа липидов для скрининга риска развития ССЗ		
Рекомендуется исследовать уровень ОХС для оценки общего риска развития ССЗ при использовании SCORE.	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС-ЛНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки сердечно-сосудистого риска, диагностики, лечении. Уровень ХС-ЛВП является независимым фактором риска и рекомендуется к применению в алгоритме HeartScore.	I	C
ХС-нелВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	I	C
Рекомендации по проведению анализа липидов для характеристики дислипидемии перед началом лечения		
Рекомендуется проверять уровень ХС-ЛНП при проведении первичной оценки профиля липидов.	I	C
Уровень ХС-ЛВП рекомендуется проверять перед началом лечения.	I	C
Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, и определение ТГ рекомендуется при постановке диагноза и выборе метода лечения.	I	C

Уровень ХС-нелВП рекомендуется оценивать, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.	I	C
Рекомендации, касающиеся анализа уровня липидов при выборе цели воздействия для профилактики ССЗ		
Уровень ХС-ЛНП рекомендуется в качестве основной цели терапии.	I	A
Уровень ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	A
Соотношения apoB/apoA1 и ХС-нелВП/ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	B
Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня ХС-ЛНП при проведении лечения		
У пациентов из группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО ССР ^c целевой уровень ХС-ЛНП ^d составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл).	I	B
У пациентов из группы ВЫСОКОГО ССР ^c целевой уровень ХС-ЛНП ^d составляет <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл).	I	B
Рекомендации по лекарственной терапии гиперхолестеринемии		
Назначение статинов вплоть до максимальной рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы для достижения цели.	I	A
Рекомендации по выявлению и лечению ГеСГХС		
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС-ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л (190 мг/дл), у детей >4 ммоль/л (150 мг/дл)).	I	C
При выявлении случая ГеСГХС показано проведение обследования других членов семьи; рекомендуется проводить обследование в форме каскадного скрининга.	I	C
Для лечения ГеСГХС рекомендуется использовать статины в высоких дозах, часто в комбинации с эзетимибом.	I	C
У детей с подозрением на СГХС рекомендуется тестирование с возраста 5 лет.	I	C
Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста		
Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста.	I	A

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД

Всем больным сахарным диабетом 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 50%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.	I	C
У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС-нЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и apoB <80 мг/дл.	I	B
У пациентов с сахарным диабетом 2 типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС-нЛВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня apoB <100 мг/дл.	I	B

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с ОКС и пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС-ЛНП.	I	A
--	---	---

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с сердечной недостаточностью или пороками сердца

Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний.	III	A
Проведение гиполипидемической терапии не рекомендовано пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний.	III	A

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Использование гиполипидемических препаратов не рекомендуется.	III	C
---	-----	---

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП умеренной и тяжелой степени

Пациенты с 3-5 стадией ХБП относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ.	I	A
Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП без гемодиализа.	I	A
У пациентов с ХБП, зависимых от гемодиализа, и без атеросклеротического ССЗ использование статинов не рекомендовано.	III	A

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических (включая сонные) артерий

Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов).	I	A
---	---	---

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта

Пациентам с высоким или очень высоким общим риском рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A
Пациентам с другими проявлениями ССЗ рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A
Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ОКС — острый коронарный синдром, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный ЛВП, ТГ — триглицериды, ССР — сердечно-сосудистый риск, ГесГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, apoB — аполипо белок В, ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

13. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha

Sujayeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, George C. Georgiou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Hana Rosolova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Christian Klausen; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Kari Kervinen; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Sasko Kedev; **France:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Ulrich Kintscher; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Loukianos Rallidis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Gian Francesco Mureddu; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Anders Hovland; **Poland:** Polish Cardiac Society, Andrzej Rynkiewicz; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Quiteria Rato; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Domingo Marzal; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Francois Mach; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Meral Kayıkcıoğlu; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, David Wald.

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

СОВМЕСТНЫЙ ДОСТУП К ДАННЫМ. НОВАЯ РЕДАКЦИОННАЯ ИНИЦИАТИВА МЕЖДУНАРОДНОГО КОМИТЕТА РЕДАКТОРОВ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ СЕТИ РЕДАКТОРОВ

От имени целевой группы редакторов сети Европейского общества кардиологов

Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) предоставляет рекомендации по улучшению редакторских стандартов и научной квалификации биомедицинских журналов. Эти рекомендации касаются набора вопросов от однотипных технических требований до более сложных и неоднозначных редакционных вопросов, включая этические аспекты научного процесса. Недавно были предложены: регистрация клинических испытаний, раскрытие информации о конфликте интересов, новые критерии авторства (акцентируя важность ответственности и подотчетности). В прошлом году была запущена новая редакторская инициатива для содействия обмену данными клинических исследований. В данном обзоре обсуждается эта новая инициатива с целью повышения информированности читателей, исследователей, авторов и редакторов, входящих в сеть редакторов Европейского общества кардиологов.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 78–84
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-78-84>

Ключевые слова: редакционная этика, научный прогресс, обмен данными, клиническое исследование, регистрация исследований, авторство, конфликт интересов, большие массивы данных, научные журналы.

Раскрываемые сведения. Никто из редакторов или авторов этого документа не имеет какого-либо возможного конфликта интересов, который должен быть раскрыт применительно к данной рукописи.

Это совместная единовременная издательская инициатива, охватывающая все заинтересованные национальные и аффилированные кардиологические журналы Европейского общества кардиологов.

Авторы документа: Fernando Alfonso¹, Karlen Adamyan², Jean-Yves Artigou³, Michael Aschermann⁴, Michael Boehm⁵, Alfonso Buendia⁶, Pao-Hsien Chu⁷, Ariel Cohen⁸, Mirza Dilić⁹, Anton Doubell¹⁰, Dario Echeverri¹¹, Nuray Enç¹², Ignacio Ferreira-González¹³, Krzysztof J. Filipiak¹⁴, Eckart Fleck¹⁵, Plamen Gatzov¹⁶, Carmen Ginghina¹⁷, Lino Goncalves¹⁸, Habib Haouala¹⁹, Mahmoud Hassanein²⁰, Gerd Heusch²¹, Kurt Huber²², Ivan Hulín²³, Mario Ivanusa²⁴, Rungroj Kittayaphong²⁵, Chu-Pak Lau²⁶, Germanas Marinkis²⁷, Livio Dei Cas²⁸, Luiz Felipe Moreira²⁹, Tuomo

Nieminen³⁰, Latifa Oukerraj³¹, Stefan Perings³², Luc Pierard³³, Tatjana Potpara³⁴, Walter Reyes-Caorsi³⁵, Se-Joong Rim³⁶, Olaf Rødevand³⁷, Georges Saade³⁸, Mikael Sander³⁹, Evgeny Shlyakhto⁴⁰, Bilgin Timuralp⁴¹, Dimitris Tousoulis⁴², Dilek Ural⁴³, Ernst E. van der Wall⁴⁴, Albert Varga⁴⁵, Thomas F. Lüscher⁴⁶.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Department of Cardiology. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación sanitaria IIS-IP. Universidad Autónoma de Madrid. C/ Diego de León 62. Madrid 28006. Spain. Email: falf@hotmail.com

¹Chairman Editors' Network, ²Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology, ³Editor in Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique, ⁴Editor in Chief Cor et Vasa, ⁵Editor in Chief Clinical Research in Cardiology, ⁶Editor in Chief Archivos de Cardiología de México, ⁷Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica, ⁸Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases, ⁹Editor in Chief Medicinski Zurnal, ¹⁰Editor in Chief SAHeart, ¹¹Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiología, ¹²Editor in Chief Kardiyovaskuler Hemsirelik Dergisi, ¹³Editor in Chief Revista Española de Cardiología, ¹⁴Editor in Chief Kardiologia Polska, ¹⁵Editor in Chief Cardio News, ¹⁶Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology, ¹⁷Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology, ¹⁸Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia, ¹⁹Editor in Chief Cardiologie Tunisienne, ²⁰Editor in Chief The Egyptian Heart Journal, ²¹Editor in Chief Basic Research in Cardiology, ²²Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology, ²³Editor in Chief Cardiology Letters, ²⁴Editor in Chief Cardiologia Croatica, ²⁵Editor in Chief Thai Heart Journal, ²⁶Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology, ²⁷Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine, ²⁸Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine, ²⁹Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia, ³⁰Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat), ³¹Editor in Chief La Revue Marocaine de Cardiologie, ³²Editor in Chief Clinical Research in Cardiology Supplements, ³³Editor in Chief Acta Cardiologica, ³⁴Editor in Chief Heart and Blood Vessels, ³⁵Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia, ³⁶Editor in Chief Korean Circulation Journal, ³⁷Editor in Chief Hjerterforum, ³⁸Editor in Chief Heart News, ³⁹Editor in Chief Cardiologisk Forum, ⁴⁰Editor in Chief Russian Journal of Cardiology, ⁴¹Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology, ⁴²Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology, ⁴³Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology, ⁴⁴Editor in Chief Netherlands Heart Journal, ⁴⁵Editor in Chief Cardiologia Hungarica, ⁴⁶Editor in Chief Cardiovascular Medicine.

DATA SHARING: A NEW EDITORIAL INITIATIVE OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. IMPLICATIONS FOR THE EDITORS' NETWORK

On behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) provides recommendations to improve the editorial standards and scientific quality of biomedical journals. These recommendations range from uniform technical requirements to more complex and elusive editorial issues including ethical aspects of the scientific process. Recently, registration of clinical trials, conflicts of interest disclosure, and new criteria for authorship -emphasizing the importance of responsibility and accountability-, have been proposed. Last year, a new editorial initiative to foster sharing of clinical trial data was launched. This review discusses this novel initiative with the aim of increasing awareness among readers,

investigators, authors and editors belonging to the Editors' Network of the European Society of Cardiology.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 78–84
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-78-84>

Key words: editorial ethics, scientific process, data sharing, clinical trial, trial registration, authorship, conflict of interest, big-data, scientific journals.

Задачи сети редакторов Европейского общества кардиологов (ЕОК) состоят в содействии выполнению редакторских стандартов высокого качества в кардиологических журналах национальных сообществ ЕОК

(NSCJ) [1-4]. Кардиологические журналы национальных обществ играют важную роль в распространении высококачественных научных исследований. Однако они также играют значительную роль в образовании,

в согласовании клинической практики [3]. Большинство кардиологических журналов национальных сообществ публикуются на местных языках, но многие имеют англоязычные версии и получили международное научное признание [1-4]. Кардиологические журналы национальных сообществ прекрасно дополняют официальные журналы ЕОК и, в целом, обеспечивают эффективные меры распространения европейского кардиологического научного анализа. В условиях глобализации и острой конкуренции редакционного окружения, обеспечение редакторских стандартов высокого качества сохраняет первостепенную важность для повышения научного престижа кардиологических журналов национальных сообществ [1-4]. По своему замыслу, редакторская сеть решительно отстаивает приверженность единым рекомендациям Международного Комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) [1]. В своём тексте заявления о миссии редакторская сеть посвящает себя адаптации кардиологических журналов национальных сообществ этим основным редакционным рекомендациям [1]. Однако упомянутые журналы весьма неоднородны по объёму и содержанию, и такие новые рекомендации следует вводить постепенно, с учётом ныне действующей редакционной политики и редакционной свободы кардиологических журналов национальных сообществ [1-4].

Этические вопросы играют всё более возрастающую роль в обеспечении достоверности научного процесса [5-13]. Биомедицинские исследования опираются на доверие. Однако открытость тоже представляет собой главный принцип научного процесса [5-8]. В данном обзоре будут обсуждаться новые редакционные рекомендации по обмену данными, публикуемыми ICMJE [14]. Новые рекомендации ICMJE выглядят провокационными и часто слишком амбициозными, когда представляются впервые. Более того, осуществление редакционных изменений весьма затратно с технической и логистической точки зрения. Соблюдение новых редакционных инициатив представляет собой сложную задачу не только для редакторов, но также и для всего научного сообщества. Помимо прочего, многие редакторы имеют естественную склонность избегать роли первопроходцев в области новых “редакционных экспериментов” и обычно предпочитают оставаться в своей зоне комфорта, пока не назреют кардинальные перемены [1-4]. Однако опыт нас учит, что все редакционные инициативы, разработанные ICMJE, в конце концов, возобладали и играли важную роль в поддержании достоверности научного процесса [9-13]. Весьма успешные недавние примеры включают регистрацию исследования, инициативу конфликта интересов и новые требования к авторству [9-13].

Новые рекомендации ICMJE по совместному использованию данных [14] обсуждаются в данном

документе в учебном аспекте с целью предложить новое редакционное понимание и, хотелось бы надеяться, постепенно принять их и осуществить кардиологическими журналами национальных сообществ.

Совместное использование данных клинических исследований: новое предложение ICMJE

Международный Комитет считает, что существует моральное обязательство ответственно обмениваться данными, полученными в ходе клинических исследований [14]. Обоснованием такого глобального начинания является факт, что пациенты подвергаются риску, принимая участие в исследовании. Соответственно, публичность полученных данных представляет собой ответственную инициативу по поддержке развития науки. Совместное использование данных могло бы повысить доверие к заключениям, полученным в ходе исследований. Несомненно, обмен данными позволит подтверждать результаты независимых исследований [14]. Кроме того, новыми гипотезами могут заниматься разные группы учёных. Такая инициатива может способствовать эффективному использованию данных, чтобы ответить на различные вопросы исследования, которые не рассматривались в изначальной работе. Если наука становится открытым процессом, то многие учёные только выиграют, воспользовавшись преимуществом достоверных данных, добытых где-нибудь ещё. Таким образом, совместное использование данных выступает как лучший способ гарантировать, что вся собранная в исследованиях информация получена добровольно и широко доступна, так что она может свободно использоваться для расширения научного знания [14]. Применение ранее собранных данных для дальнейшего продвижения науки критиковать сложно. Как уже упоминалось, это делает честь пациентам-добровольцам, подписавшим согласие на участие в исследовании.

Правительства, финансирующие организации, научные сообщества, промышленность и даже положение в обществе всё больше и больше требуют совместного использования данных клинических исследований. Вот почему ICMJE предполагает, что редакторы могли бы помочь соответствовать этому этическому обязательству, разработав новую редакционную политику конкретно по этому вопросу [14]. Сторонники “открытой науки” могут быть довольны такими новыми редакционными требованиями совместного использования данных клинических исследований [14].

В первую очередь следует уточнить — что собой представляет клиническое исследование. По определению ICMJE, клиническое исследование — исследование, которое в плановом порядке подвергает людей вмешательству, чтобы оценить причинно-следственную связь между вмешательством и последствиями для здоровья [5].

ICMJE полагает, что обмен “обезличенными” индивидуальными данными пациентов может стать частью процесса публикации клинических исследований [14]. Такая стратегия защищает право пациентов на конфиденциальность. Однако результаты, представленные в статье, должны быть подкреплены индивидуальными данными пациента. Важно, чтобы в самом начале регистрации исследования был раскрыт чёткий план обмена данными и представлен во время подачи рукописи. Заявка требует от клинических исследователей декларировать, что они будут обмениваться своими данными публично в качестве необходимого условия публикации исследования [14]. Они должны обещать добровольно раскрывать исходные индивидуальные данные пациентов во время подачи рукописи на рассмотрение.

Важно иметь в виду, что регистрация клинического исследования была предыдущей редакторской инициативой ICMJE, направленной на решение проблем, связанных с предвзятостью публикации (выборочная публикация положительных испытаний), несоответствием конечных точек и ненужными исследованиями [9, 10]. Потенциально, общественные хранилища служат оптимальным инструментом не только для регистрации начального исследования, но также и для обмена индивидуальными данными пациентов. Отныне план совместного использования данных должен стать важным шагом инициативы регистрации клинических исследований [9, 10, 14]. Подробности того, как будут доступны данные — свободно по запросу или после официальной заявки, должны быть достигнуты в ходе соглашения и обнародованы. Наконец, было предложено, чтобы данные были обнародованы не позднее 6 месяцев после публикации оригинального исследования в журнале [9, 10, 14]. Широко используемый некоммерческий научный архив clinicaltrials.com уже адаптировал свою регистрационную платформу, чтобы во время регистрации клинического исследования специально разъяснять планы совместного использования файлов.

Очевидно, такая редакционная инициатива может иметь серьёзные последствия на планирование, проведение и оглашение клинических исследований и, фактически, может глубоко влиять на стратегию исследования и публикации [14]. Вследствие этого, идея заключается в том, чтобы применять это требование для каждого клинического исследования, в которое начинают отбирать пациентов, через год после официального принятия редакционной политики соответствующего журнала [14]. Инициатива также будет иметь важные последствия для издательского процесса. Действительно, предполагается, что редакторы будут отслеживать процесс обмена данными и, со временем, исправлять возможные нарушения. Это может включать запросы на пояснения

авторов, оповещение академических институтов, публикации, выражающие беспокойство или даже опровержения.

В конечном счёте, ICMJE признаёт, что права исследователей и спонсоров должны быть защищены [14]. Более того, доверие к оригинальному докладу должно быть подтверждено включением уникального идентификатора набора данных. Подчёркнуто, что доверие следует оказывать тем настоящим исследователям, которые размещают данные после публикации их работ. Кроме того, дополнительные исследователи, использующие эти базы данных, должны запрашивать сотрудничество с исследователями, которые изначально собирали данные для обеспечения адекватной интерпретации данных, управления и анализа.

Проблемы совместного использования данных

Хотя очевидно, что такая инициатива будет в дальнейшем улучшать прозрачность и общую целостность научной литературы, некоторые оставшиеся вопросы необходимо решить. В принятии инициативы открытой науки существует сопротивление, присущее некоторым академическим институтам или исследователям, которые отстаивают идею использования своих “собственных” данных [15, 16]. До сих пор клинические исследователи были разочарованы, работая с чужими данными клинических исследований [15, 16]. Аналогично, испытуемые склонны рассматривать данные исследований как личную собственность и постоянно просят отказывать запросам по обмену данными. В самом деле, до недавнего времени большинство исследователей и фармацевтических промышленных групп были против того, чтобы делать доступными необработанные данные после публикации работы. Такая практика, однако, отличается от других дисциплин (таких как геномика или экономика), где обмен данными имеет место уже давно [15, 16].

Получение надёжных, высококачественных исходных данных требует серьёзных исследовательских усилий. Получая достаточно времени с момента публикации для обмена необработанными данными, оригинальные исследователи получают возможность опубликовать дополнительный анализ подгрупп из собственных данных [14]. Такое новое предложение будет в дальнейшем всё больше напрягать академических исследователей, которые часто не имеют необходимых ресурсов, чтобы публиковать свои последующие анализы, и которым нужно время на подготовку новых рукописей [14]. В особенности, большинство учёных не имеют опыта в работе с публичными данными или опыта по выпуску этих данных. Кроме того, продолжают вызывать серьёзные опасения усилия и ресурсы, требуемые для организации необработанных данных способом, приемлемым для других исследователей [14]. Это потребует

технической поддержки и надлежащего финансирования.

Доступ к данным для сторонних учёных может открыть проблемы, не распознанные авторами первичного исследования. Хотя это и повысит прозрачность и, следовательно, доверие к результатам исследования, это может также приводить к путанице и ненужным научным спорам. Сложно представить, как очередные исследователи будут добывать требуемые подробные сведения о сложных массивах данных, принадлежащих авторам первичного исследования [14]. Достоверная оценка данных требует глубокого знания общей информации об исследовании и способности грамотно рассматривать многие тонкости и практические соображения. Сюда входит точная информация о способах определения переменных, сбора данных, кодирования результатов и введения их в базу данных. Инициатива может быть чревата проблемами, связанными с неверным анализом, приводящим к неточным результатам и ошибочным интерпретациям, потенциально вредящим науке [14].

Наконец, редакторам, уже заваленным работой, будет нужно проверять все эти “сырые” данные из опубликованных статей — обнародованные, как и было обещано. Разные результаты могут появиться из заблуждений относительно того, какие данные следует анализировать для ответа на особые вопросы [14]. А если есть различия в результатах, будет сложно решить, который анализ даст наиболее точное отражение данных. Это может породить излишний “научный шум”, с противоречивыми результатами и исправлениями, которые, в свою очередь, могут породить путаницу и разочарование в научном сообществе. Наконец, это может также привести к одновременной публикации в нескольких журналах противоречивых результатов из одних и тех же баз данных по разным группам.

Поскольку следует прояснить много вопросов, ICMJE попросил составить отзыв о предварительном редакционном предложении по совместному использованию клинических данных [14]. Очевидно, что в ходе принятия и реализации инициатива будет только набираться зрелости.

Предварительные инициативы по обмену данными

Несколько ведущих академических учреждений ранее уже работали в этой сфере. Первопроходцем в редакционной инициативе обмена данными был *British Medical Journal* [17]. В 2012г такая политика действовала только на исследования лекарств и устройств, но в 2015г требование по обмену данными “по запросу” было распространено на всех предоставляемые клинические исследования [17]. Предполагается, что индивидуальные данные пациента могут представлять собой большую ценность в процессе рецензирования после допуска независи-

мой верификации результатов перед финальной публикацией [18]. Хотя эта инициатива может иметь потенциальную ценность, большинство рецензентов уже завалены работой, а эта дополнительная задача способна породить усталость и эмоциональное выгорание. К тому же, многие хорошие клинические рецензенты не имеют достаточных знаний, необходимых для управления данными и выполнения подтверждающего статистического анализа [18]. Некоторые журналы, такие как *JAMA* (еженедельный международный медицинский журнал, издаваемый *American Medical Association* — Американской медицинской ассоциацией), предварительно разработали несколько родственных редакционных инициатив, включающих запрос независимого статистического анализа академическим статистиком исследований, спонсируемых промышленностью [19].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Институт Медицины предварительно сделали важные заявления по прозрачности клинических исследований. В связи с этим Институт Медицины выпустил особые руководства по совместному использованию данных [20]. ВОЗ изначально представила заявление по публичному раскрытию результатов клинических исследований и, соответственно, поощрила обмен исследовательскими базами данными при необходимости [21-23]. Совсем недавно, ВОЗ разработала всеобщие нормы совместного обмена данными и результатами во время экстренных ситуаций в общественном здравоохранении, с особым вниманием на клинических, эпидемиологических и генетических особенностях новых инфекционных заболеваний, экспериментальных видов лечения и вакцин. В экстренных ситуациях необходим быстрый обмен данными до формальной публикации [23].

Наконец, Национальный центр исследования сердца, лёгких и крови (NHLBI) представил подробный метод обмена данными, позволяющий общественный доступ к необработанным данным исследований, и созданный архив данных, в настоящее время включающий свыше полумиллиона пациентов из более чем 100 испытаний и обсервационных исследований [24]. В 2015г в Национальном центре исследования сердца, лёгких и крови обсуждалось намерение сделать публичными цифровые данные проведенных Центром исследований [24].

Платформы и хранилища

До 30 000 клинических исследований, ежегодно проводимых во всём мире, производят гигантский объем исходных данных на уровне пациентов [25]. Однако имеющиеся в настоящее время порталы обмена данными пока ещё непригодны. Большинство из них требуют долгих запросов, включая подробное изложение исследования с планом клинического исследования, основными оцениваемыми результатами и статистическим планом [25]. Затем

поданная заявка рассматривается независимой исследовательской группой, которая уже решает — одобрять ли запрос данных [21, 25, 26]. Сегодня этот процесс занимает слишком много времени, а полученные наконец данные зачастую не готовы к использованию [25]. Однако средства для облегчения обмена данными между держателем данных и учёным могут быть обременительны и сложны в применении. Некоторые системы предлагают электронную форму или шаблон [21]. Тем не менее, когда все они недоступны, следует сформировать заявку заново, с описанием цели, плана статистического анализа, исследовательской команды и возможных конфликтов интересов. Процесс обзора может исходить от внешней или внутренней группы рецензирования, выбранной держателем данных или третьей стороной [25–27]. Наконец, данными можно обмениваться с помощью общедоступного веб-сайта или прямой связи между держателем данных и исследователем. Однако в большинстве случаев требуется контролируемый доступ. До начала любого анализа критически важным остаётся пересмотр всей сопутствующей документации для помощи исследователю в понимании первоначального клинического исследования и используемой методики. Более того, держатель данных может потребовать юридическое соглашение об обмене данными и должен быть готов обеспечить необходимую поддержку в случае возникновения вопросов [27].

Главной заботой должно стать предотвращение опасностей, способных подорвать ценность совместного использования данных [14]. Данные испытаний должны использоваться ответственно [28]. Недавний опрос британских клинических исследовательских групп открыл несколько возможных рисков, связанных с обменом данными [29]. Они в основном включают: а) злоупотребление данными б) неверный вторичный анализ в) потребность в ресурсах и г) установление личности пациентов [29, 30]. Учёные ответственны за представление данных в формате, пригодном для внешнего вторичного использования. Хранилища данных должны готовы сделать “сырые” данные доступными на стандартизированных платформах в абсолютно полноценном виде. Совместное использование данных исследований с обезличенной информацией о пациентах с ассоциированными мета-данными и вспомогательной информацией должны быть доступны для других исследователей после независимого анализа исследовательских заявок. Срочно необходимы разработка и внедрение стандартных подходов для защиты личной жизни пациента [14]. В конце концов, должна быть организована соответствующая инфраструктура для поддержки эффективного обмена данными. В связи с этим, роль промышленности значительно возрастает, как было показано некоторыми совместными инициати-

вами, такими как проект Открытых Данных Йельского университета [16, 31].

Некоторые академические исследовательские организационные консорциумы, особенно, сосредоточенные на изучении сердечно-сосудистых заболеваний [32], разработали интересные инструменты для совместного использования данных. Такая кардиоваскулярная инициатива предполагает стандартизованный запрос на веб-портале. Заявки должны быть проанализированы научным комитетом, включая членов, назначенных консорциумом, и статистиков наряду с ведущим исследователем. Идея заключается в обеспечении надлежащего использования базы данных и правильного статистического анализа, в то время как предотвращение проблемы множества исследователей предполагает тот же анализ [32].

Вопросы статистики

Статистики играют ключевую роль в разработке стратегий совместного использования данных [33]. Они должны быть привлечены с самого начала к организации исследовательской стратегии и необходимых аналитических методик [33]. В этом сценарии статистики должны перейти из классической роли “вратарей” информации в “координаторы” данных [33]. Недавно была создана академическим научным обществом, фармацевтической и биотехнологической промышленностью рабочая группа статистиков медицинских исследований по обмену данными. Идея заключалась в решении технических и статистических задач в оценке для анализа исследовательских данных. Требуются специальные методики для обеспечения надлежащей обработки данных, чтобы преобразовать данные, первоначально собранные и введенные в базу данных, в аналитически пригодные данные. Приведение необработанных данных к стандартизированным форматам может быть непросто. Кроме того, необходимо знакомство с языком необходимых статистических программ. Независимые статистики должны играть важную роль в направлении принципов повторного анализа, основываясь на исследовательском запросе, в то же время, защищая от ошибочных заключений. Они должны полностью отдавать себе отчет в том, что дополнительные анализы могут выдать результаты, отличающиеся от первоначальных анализов. Соответственно, следует быть готовыми к потоку критики и в то же время быть готовыми оспорить предыдущие статистические методы [33].

Могут потребоваться статистические инструкции для верной интерпретации результатов повторных анализов, в которых использовались отличающиеся методики. Особенно важно иметь в виду неотъемлемый риск избыточной интерпретации результатов множественных анализов подгруппы [34]. Таким же образом были разработаны документы по лучшим методикам обезличивания данных. Статистики

должны быть знакомы и с этой методикой [35]. Риск для конфиденциальности пациента может быть уменьшен методом сокращения данных. Держатели данных ответственны за создание массивов обезличенных данных для обеспечения защиты конфиденциальности пациента с помощью маскировки или обобщения основных определителей. Кроме того, юридически оформленное соглашение по совместному использованию данных должно исключать соглашение не пытаться идентифицировать пациентов [35]. В частности, рекомендуется, чтобы соглашение по обмену данными было подписано держателем данных и исследователями. Доступ к данным должен быть обеспечен только квалифицированным исследователям с именем. Наконец, для передачи данных следует применять высокий уровень безопасности. Ресурсы, затраты и усилия, требуемые для обеспечения доступности данных пациентов для третьей стороны, могут быть значительными, и поэтому следует организовать соответствующее финансирование [35].

Доверие авторам-создателям

Четкая мотивация ученых проводить рандомизированные клинические исследования — возможность опубликовать разные исследования в дополнение к основной рукописи с первичным оцениваемым результатом. Эти вторичные анализы могут иметь большое значение для новых выводов на основе исходного массива данных [36–37]. Многие предполагали, что время, необходимое для открытия процесса обмена данными, может продлиться до 2-х лет или даже до 5 лет в отдельных комплексных или крупных исследованиях. Это даст драгоценное время оригинальным исследователям для дальнейшего изучения и глубокого анализа своих собственных данных. Если в процессе нужно слепое исследование, исследовательская группа фокусируется на опубликовании исходных результатов по завершении исследования как можно быстрее. Обычно после этого следует серия запланированных дополнительных анализов. Такие исследования проводятся совместными научно-исследовательскими группами из разных учреждений, но, как правило — с относительно слабой поддержкой. Вторичный анализ также очень

важен для со-исследователей и начинающих учёных. Поддерживается уважение к законному интересу на протяжении 6-месячного периода после опубликования исходных данных [36–37].

Научный мир награждает учёных признанием за обнаружение своих открытий. Доверием обеспечиваются оригинальные исследователи, которые создают массивы данных, признаваемые полезными другими учёными [14, 15]. В противном случае, оригинальных учёных могут посчитать “исследовательскими паразитами”, которые выполняют вторичные анализы на своих данных. Кроме того, требуются механизмы, удостоверяющие, что внешние анализы проводятся соответствующе, а не только лишь для подрыва исходных результатов. Поэтому необходимо прямое сотрудничество между первичными и вторичными исследователями, чтобы обеспечить необходимые анализ и интерпретацию данных [14, 15]. Оригинальные исследователи, разработавшие и проводившие исследование, получившие финансирование, заслуживают достойного научного доверия [28].

Революция прозрачности данных — это реальность. И это лишь еще один шаг к культуре “открытой науки”. Понятно, что мы находимся на заре новой эры [38, 39]. Несколько европейских национальных научных сообществ уже разработали программы регистрации, в которых базы данных открыты для своих участников [40]. Следует преодолеть основные проблемы и трудности в принятии и реализации новых рекомендаций ICMJE [41]. Опыт ведущих журналов в конечном итоге позволит сбалансированный компромисс между интересами оригинальных исследователей и научного общества в целом. Кардиологическим журналам национальных сообществ следует постепенно приспосабливать свою политику к повышению информированности о важности совместного обмена данными и способствовать политике, направленной на повышение прозрачности в области биомедицинских исследований.

Благодарности. Мы благодарны за помощь и поддержку Исмахен Квертани и Михаэль и Александер из отдела публикаций ЕОК из Европейского Дома Сердца.

Литература

1. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, et al. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the “Editors’ Club”. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Jun; 61(6): 644-50.
2. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, et al. Editors’ Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the ‘Editors’ Network’. *Eur Heart J.* 2010 Jan; 31(1): 26-8.
3. Mills P, Timmis A, Huber K, et al. The role of European national journals in education. *Heart.* 2009 Dec; 95(24): e3.
4. Alfonso F. The Editors’ Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011 Apr; 32(8): 919-21.
5. International Committee of Medical Journals Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals Updated December 2015 Available: <http://www.icmje.org>.
6. Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE’s White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>.
7. World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. Available: <http://www.wame.org>.
8. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.
9. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al.; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered?—A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9; 352(23): 2436-8.
10. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Nov; 59(11): 1206-14.

11. Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009; 361(19): 1896-7.
12. Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, et al. Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J*. 2012 Mar; 33(5): 587-94.
13. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13; 345(11): 825-6;
14. Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. Sharing Clinical Trial Data--A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28; 374(4): 384-6.
15. Merson L, Gaye O, Guerin PJ. Avoiding Data Dumpsters--Toward Equitable and Useful Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23; 374(25): 2414-5.
16. Krumholz HM, Waldstreicher J. The Yale Open Data Access (YODA) Project--A Mechanism for Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4; 375(5): 403-5.
17. Loder E, Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ*. 2015 May 7; 350:h2373. doi: 10.1136/bmj.h2373.
18. Kavsak PA. The International Committee of Medical Journal Editors proposal for sharing clinical trial data and the possible implications for the peer review process. *Ann Transl Med* 2016; 4(6): 115.
19. Manamley N, Mallett S, Sydes MR, et al. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8; 16 Suppl 1: 75.
20. Institute of Medicine. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.
21. Vallance P, Freeman A, Stewart M. Data Sharing as Part of the Normal Scientific Process: A View from the Pharmaceutical Industry. *PLoS Med*. 2016 Jan 5; 13(1): e1001936.
22. www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1.
23. Modjarrad K, Moorthy VS, Millet P, et al. Developing global norms for sharing data and results during public health emergencies. *PLoS Med* 2015; 13(1): e1001935.
24. Coady SA, Wagner E. Sharing individual level data from observational studies and clinical trials: a perspective from NHLBI. *Trials*. 2013; 14: 201.
25. Geifman N, Bollyky J, Bhattacharya S, Butte AJ. Opening clinical trial data: are the voluntary data-sharing portals enough? *BMC Med*. 2015 Nov 11; 13: 280.
26. Van Tuyl S, Whitmire AL. Water, Water, Everywhere: Defining and Assessing Data Sharing in Academia. *PLoS One*. 2016 Feb 17; 11(2): e0147942.
27. Sudlow R, Branson J, Friede T, et al. EFSP/PSI working group on data sharing: accessing and working with pharmaceutical clinical trial patient level datasets - a primer for academic researchers. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8; 16 Suppl 1:73.
28. Drazen JM. Data Sharing and the Journal. *N Engl J Med*. 2016 May 2; 374(19): e24. doi: 10.1056/NEJMe1601087.
29. Hopkins C, Sydes M, Murray G, et al. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol* 2016; 70: 17-25.
30. Lo B. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA*. 2015; 313(8): 793-4.
31. Ross JS, Krumholz HM. Open Access Platforms for Sharing Clinical Trial Data. *JAMA*. 2016 Aug 9; 316(6): 666.
32. Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies--Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials--A Proposal. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4; 375(5): 407-9.
33. Manamley N, Mallett S, Sydes MR, et al. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8; 16 Suppl 1: 75.
34. Fletcher C, Hollis S, Burger HU, Gerlinger C. Statistical guidance for responsible data sharing: an overview. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8; 16 Suppl 1: 74.
35. Tucker K, Branson J, Dilleen M, et al. Protecting patient privacy when sharing patient-level data from clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8; 16 Suppl 1: 77.
36. International Consortium of Investigators for Fairness in Trial Data Sharing, Devereaux PJ, Guyatt G, Gerstein H, Connolly S, Yusuf S. Toward Fairness in Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4; 375(5): 405-7.
37. Hayes R, Ayles H, Binka F, et al. Sharing clinical trial data. *Lancet*. 2016 Jun 4; 387(10035): 2287.
38. Strom BL, Buyse M, Hughes J, Knoppers BM. Data sharing, year 1 -- access to data from industry-sponsored clinical trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 2052-4.
39. Navar AM, Pencina MJ, Rymer JA, et al. Use of open access platforms for clinical trial data. *JAMA* 2016; 315: 1283-4.
40. Gonçalves LM, Seabra-Gomes R. Celebrating the 10th anniversary of the Portuguese Cardiology Data Collection Center: a reflexion on its past, present, and future]. *Rev Port Cardiol*. 2012 Dec; 31(12): 763-8.
41. Horton R. Offline: Data sharing why editors may have got it wrong. *Lancet* 2016; 388: 1143.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ FOURIER. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Президиум экспертного совета: Бойцов С. А. (Москва), Карпов Ю. А. (Москва), Ежов М. В. (Москва).

Эксперты: Алеян Б. Г. (Москва), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Бажан С. С. (Новосибирск), Бубнова М. Г. (Москва), Воевода М. И. (Новосибирск), Гуревич В. С. (Санкт-Петербург), Ершова А. И. (Москва), Кашталап В. В. (Кемерово), Коновалов Г. А. (Москва), Константинов В. О. (Санкт-Петербург), Кухарчук В. В. (Москва), Мешков А. Н. (Москва), Сергиенко И. В. (Москва), Шальнова С. А. (Москва).

Ключевые слова: FOURIER, эволокумаб, гиполипидемическая терапия.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопроtein типа А, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, PoCGX — регистр пациентов CGX, CGX — семейная гиперхолестеринемия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нелПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности PCSK9 — пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа, iPCSK9 — ингибитор PCSK9.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>

Рукопись получена: 16.05.2017

RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL FOURIER. NEW OPPORTUNITIES FOR TREATMENT OF VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

Advisory Board of Russian Society of Cardiology (RSC), Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP)

Chairs of the Advisory Board: Boytsov S. A. (Moscow), Karpov Yu. A. (Moscow), Ezhov M. V. (Moscow).

Experts: Alekian B. G. (Moscow), Akhmedzhanov N. M. (Moscow), Bazhan S. S. (Novosibirsk), Bubnova M. G. (Moscow), Voevoda M. I. (Novosibirsk), Gurevich V. S. (Saint-Petersburg), Ershova A. I. (Moscow), Kashtalap V. V. (Kemerovo), Konovalov G. A. (Moscow), Konstantinov V. O. (Saint-Petersburg), Kukharchuk V. V. (Moscow), Meshkov A. N. (Moscow), Sergienko I. V. (Moscow), Shalnova S. A. (Moscow).

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>

Key words: FOURIER, evolocumab, hypolipidemic therapy.

Нерешенные вопросы гиполипидемической терапии

Гиперлипидемия является основным фактором риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, к которым, прежде всего, относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический (атеротромботический) инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) и атеросклероз артерий нижних конечностей. Согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий наличие каждого из этих состояний у пациента относит его к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует наряду с реализацией подходов по изменению образа жизни и характера питания, назначения эффективной липидснижающей терапии. Проведенные исследования свидетельствуют, что в Европе в реальной клинической практике лишь 21% пациентов, относящихся к очень высокому сердечно-сосудистому риску, достигает рекомендованного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <1,8 ммоль/л [1]. В России этот показатель еще ниже и составляет 12% [2]. Столь низкие показатели эффективности связаны, главным образом, с высокой распространенностью выраженной

гиперхолестеринемии, недостаточной эффективностью применяемой гиполипидемической терапии, в том числе из-за непереносимости и низкой приверженности к ней пациентов. Между тем, известно, что снижение ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 20% [3]. Поэтому поиск и внедрение в клиническую практику препаратов, позволяющих эффективно и безопасно снижать ХС-ЛПНП является, безусловно, актуальной задачей, поскольку это может привести к снижению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Новые возможности гиполипидемической терапии

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) относятся к новому классу современных гиполипидемических средств. PCSK9 играет важную роль в гомеостазе и метаболизме холестерина, уменьшая количество рецепторов к ХС-ЛПНП на гепатоцитах, что приводит к снижению выведения ХС-ЛПНП из кровотока, и как результат повышению его содержания в плазме крови [4]. Ингибирование PCSK9 приводит к повышению количества рецепторов липопротеидов низкой плот-

ности (ЛПНП) на гепатоцитах и последующему снижению уровня ХС-ЛПНП в крови [5]. Наибольшее распространение получил подход, связанный с блокированием PCSK9 при помощи полностью человеческих моноклональных антител. В настоящий момент в США, Европе и РФ зарегистрировано два препарата этой группы: эволокумаб и алирокумаб. Эволокумаб стал первым ингибитором PCSK9 (iPCSK9) одобренным к клиническому применению, как в мире, так и России. В программе клинических исследований эволокумаба приняло участие более 35 000 пациентов.

Высокая гиполипидемическая активность и безопасность препарата показана у широкого круга пациентов: умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; с непереносимостью статинов, а также у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая ее гомозиготную форму. Продemonстрировано, что в комбинации со статинами эволокумаб дополнительно снижает ХС-ЛПНП на 75%, по сравнению с терапией только статинами. При этом до 94% пациентов достигает уровня ХС-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л. Кроме влияния на ХС-ЛПНП, эволокумаб снижает уровни ХС-неЛПВП на 65%, апоВ на 59%, триглицеридов на 30%, и что очень важно, Лп(а) на 36% [6].

Стабильность гиполипидемического эффекта эволокумаба была показана в открытом исследовании — продолжении OSLER-1, в котором были получены данные по самому длительному к настоящему моменту наблюдению (более 4 лет) за пациентами, получающими iPCSK9. Показано, что у лиц, продолжавших прием эволокумаба в течение 4 лет, уровень ХС-ЛПНП поддерживался на стабильно низком уровне (через 1 год снижение ХС-ЛПНП составило 61%, через 4 года — 57% от исходного уровня), то есть не было эффекта затухания на фоне длительного приема эволокумаба. Такой гиполипидемический эффект эволокумаба может быть объяснен стабильной фармакокинетикой препарата, из-за отсутствия у него иммуногенности. Действительно не было выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу в ходе всего четырехлетнего периода наблюдения [7].

Еще одним важным свойством эволокумаба стало доказательство его положительного влияния на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий. Так, по результатам исследования GLAGOV (GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antiBody as Measured by intraVascular Ultrasound (Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9)), включавшего 970 пациентов, было продемонстрировано, что добавление эволокумаба к статинам в течение 78 недель приводит к достоверному снижению относительного объема

атеросклеротической бляшки (PAV) на 1% и ее общего объема (TAV) на $4,9 \text{ мм}^3$ [8].

Следующим важнейшим этапом доказательства эффективности эволокумаба стало исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском)), в котором было показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике (см. ниже) [9].

Таким образом, на сегодняшний день, эволокумаб единственный препарат из класса iPCSK9, продемонстрировавший не только выраженный гиполипидемический эффект, но и положительное влияние на регрессию атеросклероза и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты клинического исследования FOURIER

Исследование FOURIER ставило целью изучить клиническую эффективность и безопасность эволокумаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом. Это международное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах ($n=27564$; 49 стран; 1272 исследовательских центра). Основной гипотезой исследования было показать, что добавление эволокумаба к терапии статином снизит частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов в возрасте 40–85 лет с клиническими проявлениями заболевания, обусловленного атеросклерозом. К таким заболеваниям относилось наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, негеморрагического инсульта или гемодинамически значимого атеросклероза артерий нижних конечностей. Помимо этого, для включения в исследование пациент должен был иметь дополнительно ≥ 1 фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уровень ХС-ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (или ХС-неЛПВП $\geq 2,6$ ммоль/л) на фоне терапии аторвастатином в дозе ≥ 20 мг (или другим статином в эквивалентной дозе) в сочетании с эзетимибом или без него. На рисунке 1 представлен дизайн исследования FOURIER.

Дизайном протокола была определена следующая комбинированная **первичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация миокарда, а также **ключевая вторичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Средний возраст включенных пациентов составил 62,5 года, из которых 75,4% были мужчины. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение выявлялись у 80%, 34% и 28% участников, соответственно. Важно, что в исследование вошли пациенты

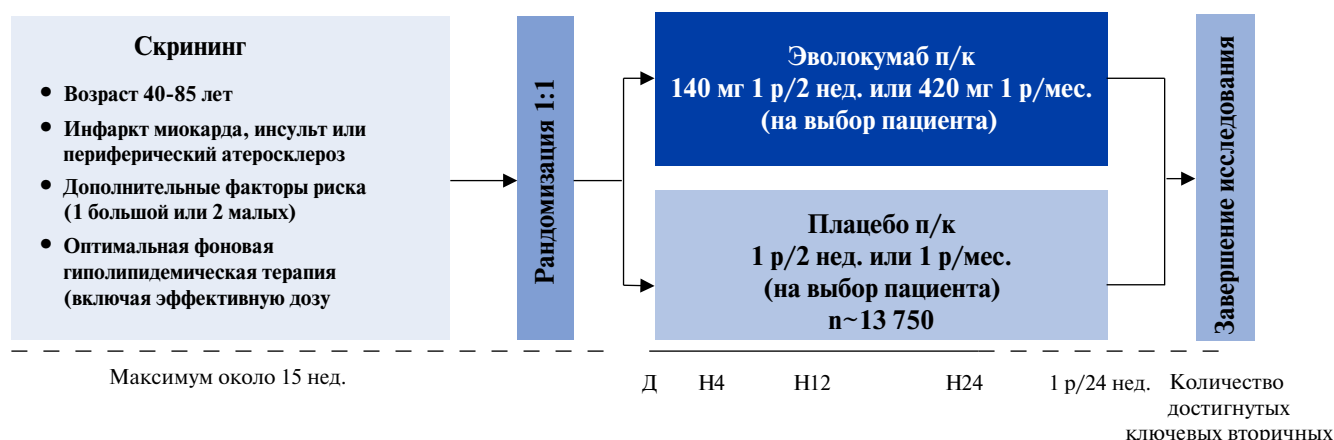


Рис. 1. Дизайн исследования FOURIER.

с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Так у 22040 участников (81,1%) в анамнезе был инфаркт миокарда, у 5330 (19,3%) — негеморрагический инсульт и у 3640 (13,2%) — периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали интенсивную и 30,4% — умеренно интенсивную терапию статинами. У 5,1% пациентов дополнительно к статинам назначался эзетимиб.

Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб п/к в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц (на выбор пациента), в группу контроля — плацебо 1 раз в 2 недели или 1 раз в месяц (на выбор пациента).

Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС-ЛПНП снизился на 59% от исходных значений с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки в группе эволокумаба составило 15%, а ключевой вторичной точки 20% по сравнению с группой плацебо. Стоит отметить, что эффективность препарата возрастала в ходе всего периода наблюдения.

Важно подчеркнуть, что эффективность эволокумаба по предотвращению сердечно-сосудистых событий не зависела от исходных клинико-демографических характеристик пациентов, включая те из них, которые на момент начала терапии относились к нижней квартили по уровню ХС-ЛПНП с медианой 1,9 ммоль/л.

В ходе исследования была подтверждена высокая безопасность эволокумаба. Профиль нежелательных явлений был сбалансирован между группами эволокумаба и плацебо, за исключением реакций в месте инъекции, которые были редки, но все же возникали чаще на эволокумабе (2,1% в сравнении с 1,6% на пла-

цебо). При этом, только 1,6% и 1,5% пациентов в группе эволокумаба и плацебо, соответственно, прекратили прием препарата, из-за нежелательных явлений [9].

Важной особенностью исследования FOURIER явилось то, что в его рамках было проведено специально запланированное подисследование по оценке влияния эволокумаба на нейрокогнитивную функцию EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in high cardiovascular risk Subjects), куда вошло 1972 человека из участников FOURIER, у которых был проведен анализ нейрокогнитивной функции с помощью валидированного планшетного метода CANTAB. Срок наблюдения составил 20 месяцев. Показано, что терапия эволокумабом не приводила к ухудшению нейрокогнитивной функции во всем диапазоне достигнутых уровней ХС-ЛПНП, включая <0,65 ммоль/л [10].

Национальные рекомендации и их обновление с учетом данных новых клинических исследований

Место iPCSK9 в современных европейских рекомендациях

В 2016 г. вышли обновленные рекомендации EAS/ESC по лечению дислипидемий, в которые впервые вошли iPCSK9, назначение которых может быть рассмотрено у пациентов очень высокого риска, не достигших цели на максимально переносимой терапии статинами в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов (класс IIb, уровень C) [11].

В этом же году вышел консенсус EAS/ESC по применению iPCSK9 у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, в котором прописывались возможные показания к назначению этого класса препаратов, учитывающие фармакоэкономические расчеты эффективности такой терапии [12]. В этом документе эксперты указывали на некоторые вопросы, ограничивающие более широкие показания к применению iPCSK9 (табл. 1).

Таблица 1

**Вопросы, ограничивающие рекомендации по более широкому применению ингибиторов iPCSK9
и ответы на них по результатам последних исследований с эволокумабом**

Вопросы, ограничивающие более широкое применения ингибиторов PCSK9 (по состоянию на октябрь 2016г)	Ответы, по данным новых исследований с эволокумабом (по состоянию на март 2017г)	Исследование
Отсутствие данных по влиянию на атеросклеротическую бляшку	Эволокумаб способствует уменьшению степени атеросклеротического поражения коронарных артерий	GLAGOV
Отсутствие данных по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Эволокумаб снижает риск возникновения основных сердечно-сосудистых исходов у пациентов очень высокого риска	FOURIER
Необходимо длительное наблюдение для оценки влияния на нейрокогнитивную функцию и образования нейтрализующих антител к препарату	Эволокумаб при длительном применении не вызывает ухудшения нейрокогнитивной функции. Также при длительном назначении не выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу, то есть у препарата отсутствует иммуногенность	EBBINGHAUS GLAGOV FOURIER
Необходимо определить верхние и нижние лимиты по возрасту для начала терапии	Эффективность эволокумаба была одинаковой у лиц как старше, так и младше 65 лет	FOURIER
Необходимо уточнение фармакоэкономической эффективности для пациентов с разным сердечно-сосудистым риском	Данные по фармакоэкономической эффективности у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска должны появиться в ближайшее время с учетом данных FOURIER	Нет данных

Таблица 2

Возможные показания для назначения эволокумаба

Показание	Класс	Уровень
Пациентам очень высокого риска, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами ¹ в сочетании с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС-ЛПНП >1,8 ммоль	IIa	B
Пациентам очень высокого риска, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами ¹ в сочетании с эзетимибом или без него имеет место быстрое прогрессирование заболевания, обусловленного атеросклерозом ² , вне зависимости от уровня ХС-ЛПН	IIb	C
Пациентам с гетерозиготной СГХС без клинических проявлений заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами ¹ в сочетании с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС-ЛПНП >2,5 ммоль/л	IIb	C
Всем пациентам с гомозиготной СГХС	IIb	C

Примечание: ¹ — максимально переносимая терапия статинами определяется как достижение дозы, соответствующей интенсивной для данного статина или невозможность назначения статина или титрации его дозы, из-за симптомов непереносимости статинов, определяемой в соответствии с консенсусом EAS/ESC 2015 [13], ² — под быстрым прогрессированием заболевания, обусловленным атеросклерозом, следует понимать развитие в течение ≤5 лет после первичного ишемического события повторного инфаркта миокарда, экстренной или повторной коронарной реваскуляризации или повторного ишемического инсульта.

Данные новых клинических исследований

С момента выхода упомянутых выше документов были опубликованы результаты трех исследований с одним из представителей класса iPCSK9 — эволокумабом: GLAGOV, FOURIER и EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects), которые дали ответы на большинство из приведенных вопросов (табл. 1).

Таким образом, учитывая данные последних исследований, возможно усиление позиции эволокумаба в рекомендациях по лечению дислипидемий с класса Ib, уровня C, до класса IIa, уровня B.

Обновление основных российских клинических рекомендаций, рассматривающих вопросы нарушения липидного обмена и вторичной профилактики

В настоящий момент эволокумаб обладает наибольшим спектром клинически доказанных эффек-

тов среди всех iPCSK9. Результаты проведенных исследований с эволокумабом свидетельствуют о его высокой эффективности не только в снижении уровня атерогенных липидов крови, но и стабилизации коронарного атеросклероза и, что наиболее важно, в снижении риска сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике. Кроме того, необходимо отметить, что положительное влияние на прогноз при назначении эволокумаба выявлено не только у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, но и у лиц, имеющих клинически значимые атеросклеротические заболевания, цереброваскулярных артерий и артерий нижних конечностей.

Учитывая полученные данные по эффективности и безопасности эволокумаба, Совет экспертов предлагает профильным обществам рассмотреть возможность включения показаний к назначению эволокумаба (табл. 2) в готовящиеся к пересмотру россий-

Таблица 3

**Место эволокумаба в лечении дислипидемий
в основных российских клинических рекомендациях и клинических руководствах**

Название рекомендаций	Общество
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации	НОА/РКО/РосОКР
Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца"	РКО/НОА/НОАТ
Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	РосОКР/РКО/ССР
Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика	РосОКР/АССХ/РКО/ССР
Кардиоваскулярная профилактика	РКО

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, РКО — Российское кардиологическое общество, НОАТ — Национальное общество по атеротромбозу, РосОКР — Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, ССР — Союз реабилитологов России.

ские клинические рекомендации и клинические руководства, посвященные вопросам нарушения липидного обмена и вторичной профилактики (табл. 3).

Совет экспертов предлагает провести, после получения данных исследования по вторичной профилактике ODYSSEY OUTCOMES с алирокумабом, совещание для уточнения рекомендаций к его назначению.

При обсуждении показаний к назначению эволокумаба ряд экспертов высказали мнение, что с учетом результатов исследований IMPROVE-IT [14] и FOURIER [9] целевой уровень ХС-ЛПНП у пациентов очень высокого риска, должен быть $<1,5$ ммоль/л.

**Национальные регистры как инструмент
оптимизации подходов по ведению пациентов
с очень высоким сердечно-сосудистым риском**

Во всем мире регистры являются важным инструментом выявления, регистрации и наблюдения за пациентами с тяжелыми заболеваниями, позволяющим оптимизировать подходы к их ведению и доступ к современным методам лечения.

С 2014г под эгидой Национального общества по изучению атеросклероза работает регистр пациентов СГХС (РосСГХС). За два года активной работы к регистру присоединилось 19 центров по всей России. Было выявлено 1014 пациентов с выраженной гиперлипидемией и диагностировано 385 случаев СГХС.

В настоящий момент создана новая платформа, которая позволит значительно расширить возможности регистра. Обновленный регистр будет называться: Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого Сердечно-Сосудистого риска с Недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Как видно из названия в данный регистр помимо больных с СГХС будут вноситься лица с очень высоким сердечно-сосудистым риском, у которых на фоне подобранной максимальной гиполипидемической терапии не удается достичь целевого уровня ХС-ЛПНП. Таким образом, создан-

ный регистр позволит выявлять пациентов с наиболее сложными нарушениями липидного обмена, которые требуют динамического наблюдения и лечения с использованием всего арсенала современных гиполипидемических средств.

Учитывая важность созданного регистра, необходимо вовлечение в него наибольшего числа центров по всей стране и получение им федерального статуса на уровне Минздрава России.

Кроме того, следует проработать организационно-методические подходы взаимодействия с другими регистрами, занимающимися выявлением пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском с целью маршрутизации пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией в центры, осуществляющие ведение регистра РЕНЕССАНС.

**Атеросклероз — междисциплинарная проблема:
альянс “кардиолог (липидолог) — кардиохирург”.**

Роль липидных центров

Известно, что одними из основных прогностических факторов риска ишемических событий в будущем являются наличие атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов, а также уже перенесенных в анамнезе сердечно-сосудистых событий. Так, по данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) среди пациентов, имеющих многососудистое поражение и перенесенное событие в прошлом, практически у половины (47%) в течение 4 лет отмечалось развитие комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам. В то время как пациентов с однососудистым поражением без перенесенных ранее событий со стабильным течением атеросклеротического заболевания этот показатель составлял 31% [15]. Другим мощным неблагоприятным фактором повторных событий является срок, прошедший после первичного ишемического события. Так, риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта был в 1,7 раза выше

у больных, имевших события в течение предшествующего года, по сравнению с теми, кто таких событий не имел. Необходимо подчеркнуть, что в данном регистре 77,1% получало более одного липидснижающего препарата, в том числе 72,6% находились на терапии статинами в течение всего периода наблюдения [16].

Таким образом, можно говорить, что даже среди пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска существуют больные, у которых этот риск еще выше, и, соответственно, больше остаточный риск повторных ишемических событий, даже несмотря на прием гиполипидемической терапии. В связи с этим, считаем целесообразным создание липидных центров (кабинетов), в которые направлялись бы больные с некорректируемой гиперлипидемией и прогрессирующим течением атеросклероза. Такие липидные центры уже существуют в некоторых регионах, но могут быть дополнительно созданы при федеральных кардиохирургических клиниках или региональных сосудистых центрах. Необходимо разработать критерии направления пациентов из сердечно-сосудистых клиник в липидные центры и дополнить ими существующие методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ [17].

Заключение

1) Сегодня в России появился принципиально новый класс гиполипидемических средств — iPCSK9,

способных эффективно снижать уровень атерогенных липидов крови до целевых значений у подавляющего большинства пациентов, в т.ч. очень высокого сердечно-сосудистого риска.

2) В настоящий момент среди всех iPCSK9 только эволокумаб доказанно уменьшает выраженность коронарного атеросклероза и снижает риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий.

3) Данные характеристики эволокумаба должны найти свое отражение в готовящихся к пересмотру российских клинических рекомендациях, посвященных нарушениям липидного обмена и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

4) Учитывая появление новых возможностей контроля гиперлипидемии и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии гиперхолестеринемией и прогрессирующим течением атеросклероза, необходимо создание федерального регистра для идентификации данных пациентов, их динамического наблюдения и лечения.

5) Необходима разработка подходов и критериев маршрутизации пациентов с прогрессирующим течением атеросклероза, подвергающихся повторным реваскуляризациям, от кардиохирургов к кардиологам в липидные центры (кабинеты).

6) Ведение регистра и наблюдение за пациентами с рефрактерными дислипидемиями и прогрессирующим течением атеросклероза следует выполнять на базе липидных центров (кабинетов).

Литература

- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (6): 636-48.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent violations of lipid spectrum in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (4): 70-8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 70-8).
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res.* 2009; 50 (suppl): S15-S27.
- Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 9820-5.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(18): 1870-82.
- Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747. [Epub ahead of print].
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316 (22): 2373-84.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz Kv, et al. EBBINGHAUS: A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial. Presented at the American College of Cardiology, Washington, 2017.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999-3058.
- Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2016. pii: ehv480. [Epub ahead of print].
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1; 36 (17): 1012-22.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010 Aug; 15 (4): 259-65.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304 (12): 1350-7.
- Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Kashtalap VV, et al. Methodical recommendations on organization of medical aid to patients with hereditary atherogenic disorders of the lipid metabolism in subjects of the Russian Federation. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2016; 4, 25: 14-20. Russian (Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В. и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемии 2016; 4, 25: 14-20).

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОДФРАКЦИОННЫЙ СПЕКТР ЛИПОПРОТЕИДОВ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ, НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ(а)

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Артемьева Н. В., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Цель. Изучить влияние никотиновой кислоты (НК) на подфракционный спектр про- и анти-атерогенных липопротеидов у пациентов с гиперлиппротеидемией(а).

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов с уровнем Лп(а) более 20 мг/дл, получавшие либо комбинированную терапию НК и статинами (n=43), либо монотерапию статинами (n=13), либо монотерапию препаратом НК (n=22). Показатели липидного спектра анализировали наборами "Biocon/Analyticon" (Германия), количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США), концентрацию Лп(а) — методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В группах комбинированной терапии и монотерапии НК исходные уровни Лп(а) составили 98,0±44,8 и 71,3±21,8 мг/дл, соответственно, $p < 0,0001$; общего холестерина (ОХС) 4,6±0,9 и 5,8±1,2 ммоль/л, $p < 0,0001$ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,7±0,8 и 3,6±1,2 ммоль/л, $p < 0,05$. Пациенты групп монотерапии статинами и НК имели достоверные различия по ОХС (4,6±1,1 и 5,8±1,2, $p < 0,05$) и ХС ЛНП (2,6±0,9 и 3,6±1,2, $p < 0,0001$).

У пациентов, отвечавших на терапию НК, снижение уровня Лп(а) составило 38%, $p < 0,05$ в группе комбинированной терапии и 32%, $p < 0,01$ в группе монотерапии НК. В группе монотерапии статинами уровень Лп(а) не снижался.

Были выявлены различия в показателях липидного спектра и подфракций липопротеидов (ЛП) в зависимости от вида применяемой терапии. В общей группе комбинированной терапии достоверно снижались уровни ОХС, ТГ, ХС ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности и отмечалось уменьшение количества антиатерогенных подфракций липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В группе монотерапии НК регистрировали достоверное снижение уровня атерогенных мелких плотных ЛНП (млЛНП) с 6,9±6,7 до 3,9±4,1 мг/дл, $p = 0,012$, а также отмечали увеличение уровня антиатерогенных подфракций ЛВП наряду с уменьшением содержания потенциально проатерогенных подфракций ЛВП. У пациентов, находящихся на монотерапии статинами, профиль подфракций ЛП достоверно не менялся.

Заключение. Снижение уровня Лп(а), атерогенных млЛНП и потенциально проатерогенных мелких ЛВП, увеличение содержания антиатерогенных под-

фракций ЛП позволяет говорить о комплексном положительном влиянии НК на профиль подфракций липопротеидов у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), не получающих терапию статинами.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-91-96>

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), подфракции липопротеидов, никотиновая кислота, ИБС.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Уткина Е.А.* — к.х.н., с.н.с., Афанасьева О.И. — д.б.н., в.н.с., Артемьева Н.В. — аспирант, Ежов М.В. — д.м.н., в.н.с., Покровский С.Н. — профессор, д.б.н., руководитель лаборатории проблем атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

utkelena@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, млЛНП — мелкие плотные липопротеиды низкой плотности, НК — никотиновая кислота, ОХС — общий холестерин, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 14.12.2016

Рецензия получена 01.03.2017

Принята к публикации 10.03.2017

INFLUENCE OF NICOTINIC ACID ON SUBFRACTIONAL SPECTRUM OF LOW, INTERMEDIATE AND HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH HYPERLIPOPROTEINEMIA(a)

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Artemyeva N. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To evaluate the influence of nicotinic acid (NA) on subfractional spectrum of pro- and antiatherogenic lipoproteides in hyperlipoproteinemia (a) patients.

Material and methods. Totally, 78 patients included, with Lp(a) level more than 20 mg/dL, taking either combinational statin and NA therapy (n=43), or on monotherapy by statins (n=13), or monotherapy by NA (n=22). Lipid profile parameters were analyzed with the assays "Biocon/Analyticon" (Germany), quantitative subfractional contents were assessed with the system Lipoprint® (Quantimetrix, USA), Lp(a) concentration — with immune enzyme assay.

Results. In combinational therapy and monotherapy groups of NA the baseline Lp(a) levels were 98,0±44,8 and 71,3±21,8 mg/dL, respectively, $p < 0,0001$; total cholesterol (TC) 4,6±0,9 and 5,8±1,2 mM/L, $p < 0,0001$ and low density lipoproteides cholesterol (LDL-C) 2,7±0,8 and 3,6±1,2 mM/L, $p < 0,05$. Patients from the statins monotherapy and NA groups had significant differences by TC (4,6±1,1 and 5,8±1,2, $p < 0,05$) and LDL-C (2,6±0,9 and 3,6±1,2, $p < 0,0001$).

In NA responders, the decrease of Lp(a) was 38%, $p < 0,05$, in combination therapy group, and 32%, $p < 0,01$, in monotherapy by NA group. In statin monotherapy group the Lp(a) level did not decrease.

The differences were found, in the parameters of lipid profile and lipoproteides (LP) subfractions depending on the type of treatment used. In the general group of

combination therapy there was significant decrease of TC, TG, LDL-C and very low density lipoproteides, and there was decline of the levels of antiatherogenic subfractions of high density lipoproteides (HDL). In monotherapy by NA group there was significant decrease of atherogenic small LDL (sLDL) from 6,9±6,7 to 3,9±4,1 mg/dL, $p = 0,012$, and there was increase of antiatherogenic HDL subfractions. In patients on monotherapy by statins, the LP subfractions profile did not differ significantly.

Conclusion. The decrease of Lp(a), atherogenic sLDL and potentially atherogenic small HDL, increase of antiatherogenic LP subfractions makes it to conclude on complex positive influence of NA on the lipoprotein subfractional profile in patients with increased Lp(a) levels, not taking statins.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-91-96>

Key words: atherosclerosis, lipoprotein (a), lipoprotein subfractions, nicotinic acid, CHD.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Липопротеид(а) (Лп(а)) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в состав которого входит частица, подобная липопротеидам низкой плотности (ЛНП) и молекула апобелка(а), имеющего высокую гомологию с плазминогеном. Обладая уникальной структурой, Лп(а), согласно многочисленным исследованиям, является независимым фактором риска возникновения и развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и их осложнений. Для коррекции повышенного уровня Лп(а), устойчивого к действию статинов, согласно заключению экспертов Европейского общества по Атеросклерозу возможно применение никотиновой кислоты (НК) или методов терапевтического афереза [1].

Разработанные в последние годы новые препараты для лечения тяжелых форм гиперлипидемий, такие как мипомерсен — антисенс, блокирующий синтез апоВ100, эволюмаб — ингибитор субтилизин кексин пробелковой конвертазы 9 (PCSK9), и анацетрапид — ингибитор белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР), так же, как и НК, способны воздействовать на уровень Лп(а) и другие липидные показатели [2]. Никотиновая кислота снижает уровень общего холестерина (ОХС), холестерина ЛНП (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [3]. По данным Croyal M. препараты НК способны достоверно снижать скорость продукции апо(а) [4]. По нашим данным, прием препарата НК замедленного высвобождения (НКЗВ) у больных ИБС с гиперлипидемией(а) приводит к достоверному снижению концентрации Лп(а) на 23% и стабилизации атеросклероза сонных артерий [5].

Известно, что частицы ЛНП гетерогенны, причём наиболее атерогенными из них являются подфракции мелких плотных ЛНП (мпЛНП). Наличие ЛНП-подобной частицы в составе Лп(а) предполагает существование взаимосвязи между Лп(а) и подфракциями ЛНП, а также их сочетанного вклада в риск развития атеросклероза и его осложнений [6]. Несмотря на отрицательные результаты последнего клинического исследования [3], нам представляется актуальным дальнейшее изучение влияния НК на липидный спектр именно у пациентов с гиперлипидемией(а), поскольку мпЛНП и гипертриглицеридемия способны значимо потенцировать риск атеросклероза у больных с повышенной концентрацией Лп(а), невзирая на оптимальную гиполипидемическую терапию [6]. Целью данного исследования было изучение влияния НК на подфракционный спектр про- и анти-атерогенных липопротеидов у пациентов с гиперлипидемией(а).

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов с повышенным уровнем Лп(а) ≥ 20 мг/дл, concentra-

цией ХС ЛНП $\leq 4,9$ ммоль/л, имеющих верифицированную ИБС или повышенный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) согласно шкале SCORE, давших информированное согласие. В исследование не включали лиц, принимавших гиполипидемические препараты в течение последнего месяца до скрининга, с семейной гиперхолестеринемией, с уровнями ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л, билирубина, в 2 раза превышающего верхний предел нормы, клиренсом креатинина ≤ 60 мл/мин, вторичными дислипидемиями, обусловленными дисфункцией печени, почек, щитовидной железы; с неконтролируемой артериальной гипертонией, сахарным диабетом, а также больных, перенесших острый коронарный синдром или хирургические вмешательства, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в последние 3 месяца.

Все пациенты были распределены в три группы — I группа, комбинированной терапии — пациенты с верифицированной ИБС по данным коронарографии (n=43); II группа, монотерапии НКЗВ — пациенты без ИБС, но с высоким риском ССО по шкале SCORE (n=22) и контрольная группа III (n=13), получавшая монотерапию статинами. Больные группы комбинированной терапии принимали аторвастатин в дозе 10-40 мг/сут. в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП, а также НКЗВ в дозе 1500 мг/сут. Пациентам в группе монотерапии назначали НК, начиная исходно с 500 мг/сут. со ступенчатым еженедельным увеличением дозы до 1500-2000 мг/сут. Больные группы монотерапии статинами принимали аторвастатин в дозе 10-40 мг/сут. в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП, аналогично больным на комбинированной терапии.

Образцы сыворотки крови пациентов отбирали до и после 24 недель лечения НК. Показатели липидного спектра анализировали наборами “Biocon/Analyticon” (Германия), содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л) и ее модификации, учитывающей концентрацию Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ (ммоль/л). Количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США). Образцы сыворотки крови больных для анализа хранили при температуре -70°C , не допуская повторных циклов замораживания — оттаивания.

Концентрацию Лп(а) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана к Лп(а) человека [7]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов “Immunozyum Lp(a)” (Progen Biotechnik GmbH, Германия) и “TintElize™ Lp(a)” (Biopool AB, Швеция). В качестве референсного стандарта использовали контроль-

ный препарат Лп(а) фирмы “Technoclone” (Австрия), одобренный Международной федерацией клинической химии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета MedCalc версия 5.00.020. Данные приводились как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (интерквартильный интервал 25–75%). При сравнении количественных показателей двух групп использовали критерий t Стьюдента, для сравнения частотных данных между группами применяли точный критерий Фишера.

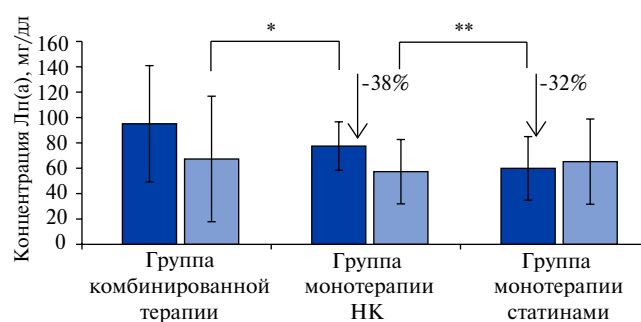


Рис. 1. Изменение концентрации Лп(а) у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением.

Таблица 1

Динамика липидных показателей в общих группах с различной медикаментозной терапией

	Группа комбинированной терапии (статины + НК) n=43			Группа монотерапии НК n=22			Группа монотерапии статинами n=13		
	До	После	p	До	После	p	До	После	p
Лп(а), мг/дл	98,0±44,8	77,5±49,2	<0,001	71,3±27,8	54,5±31,3	0,532	59,9±25,1	65,2±33,6	0,107
ОХС, ммоль/л	4,6±0,9	4,0±0,9	0,016	5,8±1,2	6,0±1,1	0,544	4,6±1,1	4,7±0,7	0,907
ТГ, ммоль/л	1,4±0,7	1,0±0,4	0,014	2,2±1,2	2,0±1,7	0,786	1,7±1,1	1,5±0,4	0,626
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,8	2,2±0,8	0,008	3,6±1,2	3,9±1,0	0,302	2,6±0,9	2,8±0,6	0,624
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	1,9±0,7	1,6±0,8	0,035	2,9±1,2	3,4±1,1	0,118	2,2±0,8	2,5±0,6	0,394
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3	0,334	1,3±1,2	1,3±0,3	0,113	1,2±0,3	1,2±0,2	0,833

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Динамика липидных показателей, фракций и подфракций липопротеидов в группах, принимавших комбинированную терапию и монотерапию статинами или НК в подгруппах респондеров и нереспондеров по Лп(а)

	Группа комбинированной терапии (статины + НК)				Группа монотерапии НК				Группа монотерапии статинами	
	Респондеры		Нереспондеры		Респондеры		Нереспондеры		До	Через 24 нед.
	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.		
Лп(а), мг/дл	95,1±45,8	60,7±45,4***	102,8±44,3	107,6±41,8	77,5±19,1	57,3±25,4**	59,0±48,1	51,3±33,4	59,9±25,1	65,2±33,6
ОХС, ммоль/л	4,4±0,8	3,6±0,4**	4,9±1,0	4,8±1,2	5,8±1,3	5,8±1,3	5,9±1,0	6,2±1,0	4,6±1,1	4,7±0,7
ТГ, ммоль/л	1,3±0,8	0,9±0,4**	1,5±0,5	1,3±0,5	2,2±1,0	2,2±1,8	2,2±1,5	2,0±1,5	1,7±1,1	1,5±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,7	1,9±0,5**	3,0±0,8	2,9±1,0	3,6±1,5	3,7±1,2	3,7±0,8	4,1±0,7	2,6±0,9	2,8±0,6
ХС ЛНП корр, ммоль/л	1,7±0,7	1,5±0,6	2,2±0,7	1,8±1,0	2,8±1,4	3,2±1,3	3,3±0,8	3,6±0,6	2,2±0,8	2,5±0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,3	1,2±0,2	1,3±0,3	1,3±0,2	1,3±0,3	1,3±0,4	1,4±0,3	1,2±0,3	1,2±0,2
ЛОНП, мг/дл	32,4±11,1	25,7±9,1***	35,6±6,9	28,8±9,3*	41,7±14,7	49,6±11,7	46,8±10,6	54,3±12,1	41,4±14,3	38,1±9,9
ЛПП, мг/дл	47,7±12,5	35,0±12,2***	50,4±9,4	51,9±14,3	69,2±15,3	68,8±19,2	68,5±15,8	75,5±19,2	51,9±13,3	52,6±13,0
Крупные ЛНП-1,2, мг/дл	36,5±20,6	35,8±18,1	47,2±15,1	41,8±16,7	43,8±20,6	34,3±19,3	41,6±19,9	31,3±9,7	40,1±24,1	39,5±17,3
млЛНП, мг/дл	3,8±3,7	3,5±2,4	6,6±7,2	4,9±6,0	8,3±7,3	5,3±4,9	5,1±5,9	2,2±2,1	3,5±3,3	4,5±3,5
Медиана (95% ДИ)	3,0 (2,0-4,9)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-8,0)	2,0 (1,0-7,6)	7,5 (2,0-15,6)	4,0 (1,2-9,6)	3,0 (0,9-9,2)	2,0 (0,0-4,3)	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (2,0-7,0)
Крупные ЛВП, мг/дл	14,5±6,9	13,4±6,9	15,2±10,1	13,1±6,8	16,2±6,3	22,8±9,0	19,4±11,1	18,3±7,8	20,3±7,5	18,1±8,1
Промежуточные ЛВП, мг/дл	30,3±8,2	25,4±8,0**	22,8±7,5	26,4±10,4	24,3±4,9	22,3±3,0	23,1±5,1	23,3±5,2	25,3±9,0	25,7±7,5
Мелкие ЛВП, мг/дл	8,1±4,5	11,1±6,2*	11,0±9,0	13,3±8,3	9,9±4,7	6,8±2,2*	8,2±4,3	7,9±6,0	6,9±4,4	8,1±3,3

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, крупные ЛНП-1,2 — подфракции крупных липопротеидов низкой плотности, млЛНП — подфракции мелких липопротеидов низкой плотности (крупные, промежуточные и мелкие ЛВП — подфракции крупных, промежуточных и мелких липопротеидов высокой плотности, соответственно).

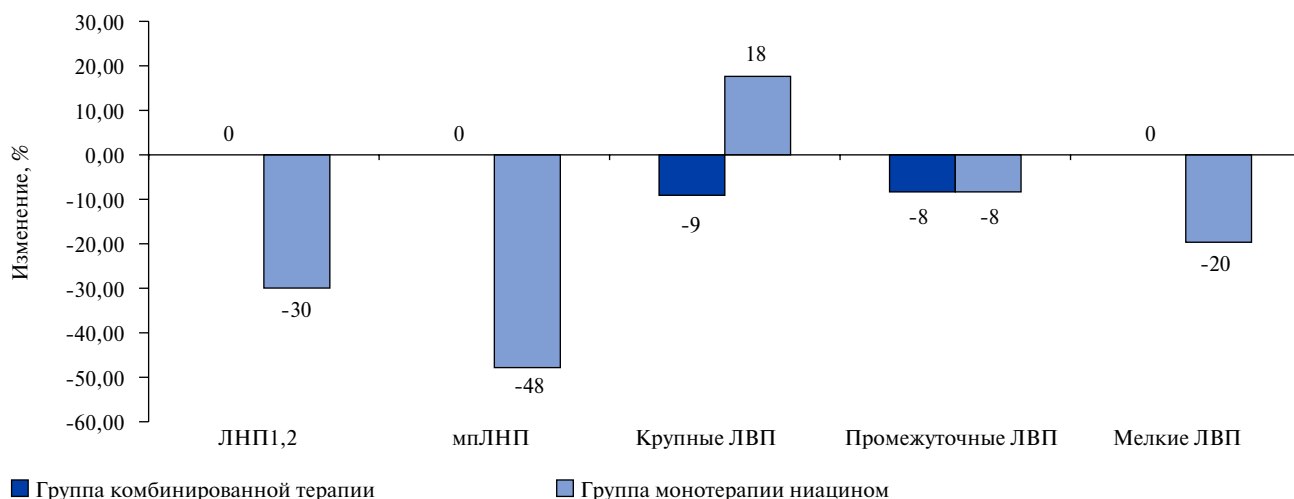


Рис. 2. Изменение содержания подфракций различных липопротеидов у пациентов в группах, получающих монотерапию НК и комбинированную со статинами. Данные представлены как медиана.

Результаты

Пациенты в группах комбинированной терапии и монотерапии НК различались по возрасту (55 ± 7 и 48 ± 7 лет, $p < 0,05$), уровню Лп(а) ($98,0 \pm 44,8$ и $71,3 \pm 21,8$ мг/дл, $p < 0,0001$), ОХС ($4,6 \pm 0,9$ и $5,8 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ТГ ($1,4 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$) и ХС ЛНП ($2,7 \pm 0,8$ и $3,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$). Пациенты групп монотерапии статинами и НК имели достоверные различия по ОХС ($4,6 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и ХС ЛНП ($2,6 \pm 0,9$ и $3,6 \pm 1,2$, $p < 0,0001$).

Относительно снижения уровня Лп(а) в группах, принимавших НК, регистрировали нереспондеров и респондеров: 26 (60%) человек в группе комбинированной терапии и 12 (55%) человек в группе монотерапии НК. Среди респондеров после 24 недель лечения НК регистрировали снижение Лп(а) на 38% и 32% в группах комбинированной и монотерапии НК, соответственно. В группе монотерапии статинами уровень Лп(а) не снижался (рис. 1).

Сравнение показателей липидного спектра и подфракций липопротеидов до и после курса лечения НК и статинами в группах пациентов и подгруппах респондеров и нереспондеров по снижению уровня Лп(а) представлены в таблицах 1 и 2 и на рисунке 2.

В общей группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии статинами и НК, наблюдали достоверное снижение ОХС, ТГ, ХС ЛНП и скорректированного ХС-ЛНП (табл. 1), однако в группе респондеров достоверности для скорректированного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП-корр) не наблюдали. У нереспондеров, так же, как и у пациентов других групп, достоверных изменений обнаружено не было.

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) достоверно уменьшались в группе, получающей

комбинированную терапию как у респондеров, так и у нереспондеров и достоверно не изменялись во всех остальных группах, хотя наблюдалась тенденция к повышению ХС ЛОНП в группе монотерапии НК.

В группе комбинированной терапии наблюдали значимое снижение липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) у респондеров (табл. 2).

Уровень наиболее атерогенных мЛНП достоверно снижался в общей группе монотерапии НК (с $6,9 \pm 6,7$ до $3,9 \pm 4,1$ мг/дл, $p = 0,012$), причем вне зависимости от того, были ли пациенты респондерами или нет относительно снижения Лп(а). У пациентов, исходно находящихся на терапии статинами, подфракции ЛНП достоверно не изменялись.

Динамика в профиле подфракций ЛВП была отмечена в группах комбинированной терапии и монотерапии НК (рис. 2), при этом только у пациентов-респондеров, относительно концентрации Лп(а). У пациентов, принимавших монотерапию статинами, так же, как и у нереспондеров, достоверных изменений в подфракционном спектре ЛВП обнаружено не было.

Обсуждение

Уровень Лп(а) является генетически обусловленным и, в отличие от ХС ЛНП, на него не влияют изменение образа жизни, диета и статины [2]. Препараты НК на протяжении 20 лет и вплоть до последнего времени были единственным фармакологическим препаратом, способным снижать уровень Лп(а). Согласно данным мета-анализа, опубликованного в 2010г, длительное применение НК ассоциируется со значительным уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25% [8]. Однако в результате двух крупных проспективных исследований

не был выявлен положительный клинический эффект от приема препарата НК в сочетании со статинами по сравнению с группой, принимающей только статины, несмотря на снижение уровня ХС ЛНП, ТГ и повышения ХС ЛВП [3, 9]. Многообразие механизмов воздействия никотиновой кислоты на метаболизм липопротеидов позволяет предположить, что причиной отрицательных результатов клинических исследований может быть сдвиг в подфракционном составе липопротеидов как высокой, так и низкой плотностей [10].

В настоящее время накоплен определенный массив данных о влиянии различных липотропных препаратов и их сочетаний на подфракции липопротеидов как анти-, так и проатерогенного потенциала [11]. Однако в литературе отсутствуют данные о влиянии НК на подфракции липопротеидов у пациентов с гиперлипипропротеидемией(а). Нами впервые было проведено исследование терапии препаратом НК на подфракции липопротеидов у такой категории пациентов с высоким риском ССО. Учитывая увеличение риска наличия ИБС у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) и высоким уровнем мЛНП [6, 12], представляют интерес полученные нами данные о снижении уровня Лп(а) в сочетании с уменьшением концентрации мЛНП на фоне НК (рис. 1, табл. 2). Ранее нами было показано, что у пациентов с ИБС частицы Лп(а) детектируются системой Липопринт® в области миграции ЛОНП, ЛПП и крупных ЛНП 1, 2 [7]. Опираясь на эти данные, можно предположить, что снижение концентрации мЛНП не связано со снижением уровня Лп(а).

Необходимо отметить, что в нашем исследовании практически все пациенты с ИБС принимали статины еще до включения в него, и этим объясняется отсутствие динамики ОХС, ХС ЛНП в группе монотерапии статинами и в подгруппе нереспондеров, получавших комбинированную терапию статинами и НК. Мы также не обнаружили значимого влияния монотерапии препаратом НК на липидный спектр у пациентов с гиперлипипропротеидемией(а), в отличие от комбинированного применения НК со статинами.

Особое внимание исследователей в настоящее время обращено на ЛВП как альтернативную мишень для терапии ССЗ, поскольку во многих клинических исследованиях отмечалось наличие у этих частиц кардиопротективного эффекта, а также было показано повышение их уровня при терапии статинами. Однако в последнее время подчёркивается разнонаправленность функциональных свойств мелких ЛВП,

которые при определённых условиях могут терять кардиопротективные свойства вплоть до проявления ими атерогенного потенциала [13]. В частности, было показано, что у здоровых доноров мелкие ЛВП демонстрировали сильный атеропротективный эффект, включающий повышенный обратный транспорт холестерина, антиоксидантную и противовоспалительную активности [14]. Эти свойства не отмечены в условиях атерогенной дислипидемии [15], а в некоторых клинических исследованиях мелкие ЛВП демонстрировали прямую связь с наличием и тяжестью атеросклеротического поражения, в то время как крупные ЛВП имели обратную связь с наличием и степенью тяжести ИБС [16]. В нашем исследовании на фоне монотерапии НК наблюдалось уменьшение содержания подфракций мелких ЛВП и повышение концентрации крупных подфракций ЛВП (рис. 2), что, учитывая особенность свойств мелких ЛВП, может рассматриваться как положительный эффект.

Напротив, в случае комбинированной терапии статинами и НК наблюдалось обратное перераспределение подфракций ЛВП с достоверным увеличением мелких ЛВП и уменьшением промежуточных ЛВП, обладающих максимальным антиатерогенным потенциалом [17].

Таким образом, в случае монотерапии НК нами было продемонстрировано снижение уровня атерогенных подфракций мЛНП и увеличение содержания наиболее антиатерогенных крупных частиц ЛВП, чего не наблюдалось у пациентов, получавших комбинированную терапию со статинами. Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют необходимость учитывать различное влияние НК на профиль подфракций как атерогенных, так и антиатерогенных липопротеидов, в случае монотерапии или в комбинации со статинами у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а).

Заключение

Снижение уровня атерогенных Лп(а), мЛНП, потенциально проатерогенных мелких ЛВП, увеличение содержания кардиопротективных крупных ЛВП позволяет говорить о комплексном положительном влиянии НК на профиль подфракций липопротеидов у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), не получавших терапию статинами, что может представлять интерес для возможной профилактики развития атеросклероза и его осложнений у лиц с высоким риском ССО и гиперлипипропротеидемией(а).

Литература

1. Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281-344.
2. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, et al. Lipoprotein(a) - An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 263-7.
3. The HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 203-12.
4. Croyal M, Ouguerram K, Passard M, et al. Effects of extended-release nicotinic acid on apolipoprotein (a) kinetics in hypertriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(9): 2042-7.
5. Safarova MS, Trukhacheva EP, Ezhov MV, et al. Pleiotropic Effects of Niacin Therapy in Men With With Coronary Heart Disease and Elevated Lipoprotein(a) Levels. *Kardiologiya* 2011; 5: 14-21. Russian (Сафарова М.С., Трухачева Е.П., Ежов М.В. и др. Плейотропные эффекты никотиновой кислоты у мужчин с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем липопротеида(а). *Кардиология* 2011; 5: 14-21).
6. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, et al. Elevated Lipoprotein(a) Cncentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya* 2016; 6:5-11. Russian (Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В. и др. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2016; 6: 5-11).
7. Utkina EA, Afanasieva OI, Ehov MV, et al. The effect of increased concentration of lipoprotein (a) on identification of sub-faction of lipoproteins using native electrophoresis technique. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2016; 61(8): 461-6. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Влияние повышенной концентрации Лп(а) на определение подфракций липопротеинов методом нативного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016; 61(8): 461-6).
8. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*; 210(2): 353-61.
9. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators, Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(24): 2255-67.
10. Creider JC, Hegele RA, Joy TR. Niacin: another look at an underutilized lipid-lowering medication. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(9): 517-28.
11. Mikhailidis D, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9(5): 533-71.
12. Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, et al. Combined effects of small apolipoprotein(a) isoforms and small, dense LDL on coronary artery disease risk. *Arch Med Res.* 2009; 40(1): 29-35.
13. Garcia-Rios A, Nikolic D, Perez-Martinez P, et al. LDL and HDL subfractions, dysfunctional HDL: treatment options. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(40): 6249-55.
14. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.* 2011; 17(10): 594-603.
15. Ottestad IO, Halvorsen B, Balstad TR, et al. Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux. *J. Nutr.* 2006; 136(4): 877-81.
16. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions - what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; 124(2): 116-25.
17. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik* 2014; IX(1): 68-76. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник.* 2014; IX(1): 68-76).

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (НА ПРИМЕРЕ РАБОТЫ ЛИПИДНОГО ЦЕНТРА “ОКРУЖНОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА “ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ”, Г. СУРГУТ)

Кожокарь К. Г., Урванцева И. А.

Нарушения липидного обмена рассматриваются как значимый фактор патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, и развития сердечно-сосудистой смерти. Является обоснованной реализация проекта создания региональных липидных центров с целью повышения эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижения показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации.

Цель. Цель работы Липидного центра — повышение доступности высококвалифицированной кардиологической и ангионеврологической помощи пациентам с нарушениями липидного обмена, повышение эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Липидный центр БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” был открыт на функциональной основе, на базе консультативного кардиологического отделения в январе 2016г. В задачи работы центра входит выявление, лечение и наблюдение за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена (в т.ч. наследственными формами), ангионеврологической патологией; ведение федерального регистра семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и др. редких нарушений липидного обмена; обучение врачей и пациентов; взаимодействие с пациентскими организациями и органами власти.

Результаты. На основании базы данных Липидного центра в настоящее время ведутся 2 регистра: регистр динамического ангионаблюдения (регионального уровня); регистр семейной гиперхолестеринемии (РосГХС, российский уровень). В регистр РосГХС за год включено 30 пациентов, в регистр динамического ангионаблюдения — 318 пациентов. Учитывая высокую распространенность патологии у лиц молодого возраста, нами был разработан и внедрен в практику алгоритм ведения молодых пациентов с острым коронарным синдромом; разработаны и утверждены алгоритмы взаимодействия стационарного и амбулаторного звена при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена.

Заключение. На основании годичного опыта работы Липидного центра БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” можно утверждать, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации позволяет обеспечить эффективную организацию диагностики и лечения больных с нарушениями липидного обмена, имеет очевидную клиническую пользу и экономическую целесообразность.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 97–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-97-103>

Ключевые слова: липидный центр, нарушения липидного обмена, острый коронарный синдром.

БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”, Сургут, Россия.

Кожокарь К. Г.* — врач-кардиолог, Урванцева И. А. — к.м.н., доцент, главный врач.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
krisamber8@gmail.com

EUROASPIRE III — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III, БСК — болезни системы кровообращения, БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” — Бюджетное учреждение ХМАО-Югры “Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”, БЦА — брахиоцефальные артерии, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАН — динамическое ангионаблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид (а), НАНЛО — наследственные атерогенные нарушения липидного обмена, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, ОХС — общий холестерин, РФ — Российская Федерация, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, США — Соединенные Штаты Америки, ФР — факторы риска, ХМАО-Югра — Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, ХС ЛНП — холестерина липопротеидов низкой плотности, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭССЕ РФ — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации.

Рукопись получена 02.03.2017

Рецензия получена 13.03.2017

Принята к публикации 20.03.2017

IMPROVEMENT OF MEDICAL CARE FOR THE PATIENTS WITH LIPID DISORDERS (CASE OF LIPID CENTER OF THE “DISTRICT CARDIOLOGICAL DISPENSARY “CENTER FOR DIAGNOSTICS AND CARDIOVASCULAR SURGERY”, SURGUT CITY)

Kozhokar K. G., Urvantseva I. A.

Lipid metabolism disorders are regarded as a significant factor of cardiovascular diseases pathogenesis that are associated with atherosclerosis, and cardiovascular death event. It is feasible to realize the project on establishing of regional lipid centers with aim of increased efficacy of patients treatment, with cardiovascular diseases and decrease of morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Russian Federation.

Aim. The aim of the Lipid center functioning — increased availability of high-qualified cardiological and angioneurological care of patients with lipid metabolism disorder, and increase of efficacy of cardiovascular patient's management.

Material and methods. Lipid center of the KMAD-Yugra “CDCVS” has been established on the functional basis, at the consulting cardiological unit in January 2016. The tasks of the Center: diagnostics, treatment and follow-up of patients with complicated lipid disorders (incl. inherited), angioneurological pathology; conduction of federal registry of the familial hypercholesterolemia (FHCE) and other

rare lipid metabolism disorders; education of clinicians and nurses; interaction with the authorities and patient societies.

Results. Based upon the data of Lipid Center, there are 2 registries ongoing: registry of a dynamical follow-up for angiology (regional); registry of FHCE (state level). Into the Russian FHCE registry, 30 patients included during a year, and into dynamic angio-observation — 318 patients. Taken high prevalence of the pathology in younger patients, we have developed and implemented an algorithm of the young acute coronary syndrome patients follow-up; developed and approved the algorithms of interaction of the in-patient and outpatient parts of specialized care for lipid disorder patients.

Conclusion. Based on a year experience of the Lipid Center KMAD-Yugra “CDCVS” it is plausible to say that an implementation into the structure of medical institutions such departments among Russian Federation, makes it to establish effective organization of diagnostics and treatment of patients with lipid metabolism disorders, and is evidently clinically effective and economically expedient.

Key words: lipid center, lipid metabolism disorders, acute coronary syndrome.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире; ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]. Несмотря на то, что в последние годы намечена четкая тенденция в снижении летальных исходов от ССЗ в нашей стране, этот показатель более чем в 3 раза превышает аналогичный в экономически развитых странах [2, 3]. Сердечно-сосудистые заболевания составляют 57% от общей смертности населения Российской Федерации (РФ), занимая ведущую позицию среди причин госпитализаций и потерь трудоспособности. По данным Росстата, в 2014г показатель смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на 100 тыс населения составил 653,7 в РФ, 581,1 — в Уральском федеральном округе и 268,4 — в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре [4]. Уровень смертности от БСК в ХМАО-Югре в 2,4 раза ниже, чем по России; удержание данного показателя на низком уровне обеспечивается посредством оказания качественной и доступной медицинской помощи в рамках функционирующей модели организации кардиологической службы, прежде всего за счет применения высокотехнологичных видов помощи при лечении пациентов (в том числе с острой коронарной патологией, проект “Югра-Кор”), высокой обеспеченности и доступности кардиохирургической помощи [5]. Стоит отметить, что вклад ИБС и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в России остаются стабильно высокими как для мужчин, так и для женщин (на первом месте стоит ИБС (53% или 397 случаев на 100000 человек), на втором — цереброваскулярная болезнь (31% или 233 случая на 100000 человек)) [6]. Экономический ущерб от ССЗ в России составляет около одного триллиона рублей в год. Показатели ожидаемой продолжительности жизни в России ниже, чем в странах Европейского союза, на 8-11 лет. Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят семь факторов риска (ФР): артериальная гипертензия (35,5%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17,1%), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и гиподинамия (9%) [7]. Гиперхолестеринемия (ГХС) в Российской Федерации занимает второе место среди факторов, влияющих на преждевременную смертность, уступая лишь артериальной гипертензии. Распространенность ГХС (общий холестерин (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л) в РФ по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ составила 62%

[8]. Выявляемость ГХС может существенно варьировать по результатам различных исследований и зависит от контингента обследованных. Уровень холестерина является обязательным показателем, определяемым при проведении диспансеризации, и одним из основных целевых параметров при последующем диспансерном наблюдении [9]. Доказано, что снижение уровня холестерина снижает риск основных сердечно-сосудистых осложнений и улучшает прогноз, в то время как повышение уровня холестерина входит в число основных факторов риска инфаркта миокарда и инсульта [2, 9].

Лица, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску таких заболеваний (в связи с наличием уже развившегося заболевания, одного или нескольких ФР, таких как повышенное кровяное давление, диабет, гиперлипидемия), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приеме лекарственных средств [1]. В то же время, остается очень актуальной проблема контроля ФР и у больных ССЗ. По результатам исследования EUROASPIRE III, в котором принимали участие 22 страны (в том числе, Россия), даже у больных, перенесших острые коронарные осложнения и вмешательства по реваскуляризации миокарда, не достигается надлежащий контроль уровня холестерина, глюкозы, артериального давления, не корректируется психологическое состояние [2]. При проведении ретроспективного анализа данных электронных медицинских карт (2003-2010гг), результатов административных проверок (2003-2010гг), а также данных обследования в рамках Национального исследования здоровья и питания (2007-2008гг) в США было показано, что целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) < 100 мг/дл — 67-77% пациентов, а ХС ЛНП < 70 мг/дл достигли лишь 20-26% пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших статины [10].

Нарушения липидного обмена традиционно рассматриваются как значимый фактор патогенеза ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, и развития сердечно-сосудистой смерти [2, 9]. Одним из доказательств ведущей роли гиперхолестеринемии в развитии атеросклероза является его выявление у детей с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена (НАНЛО), так как эти пациенты не имеют никаких других факторов риска, кроме повышенной концентрации атерогенных фракций холестерина. Наследственная гиперхолестеринемия

является наиболее тяжелой формой дислипидотеи-демии [11]. Вследствие стойко повышенного уровня ХС ЛНП больные семейной гиперхолестеринемией (СГХС) погибают преждевременно от ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Семейная гиперхолестеринемия — это наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, кодирующих: рецептор ЛНП — LDLR, аполипопротеин В100 — АРОВ и про-протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 — PCSK9. Считается, что ежегодно в мире погибает около 200 000 больных с СГХС вследствие потенциально предотвратимых сердечных приступов [13]. Расчетная численность СГХС в России составляет около 300 тыс лиц с гетерозиготной формой и приблизительно 140-150 лиц с гомозиготной формой. В “Заключении экспертов” Национального общества по изучению атеросклероза отмечается, что в России значительный процент больных СГХС не диагностируется [14]. В настоящее время оценка распространенности данного заболевания в РФ базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах [11].

За последние несколько десятилетий в экономически развитых странах благодаря активности исследовательских организаций достигнуты положительные результаты по раннему выявлению и лечению СГХС. Возникают сложности при направлении пациентов для подтверждения диагноза данного заболевания, поскольку не существует централизованного лечебно-диагностического учреждения, оказывающего весь спектр специализированной диагностической и лечебной помощи, включая генетическое тестирование и ЛНП/Лп(а)-аферез.

Гораздо чаще НАНЛО в практике врачей первичного звена встречаются затруднения при назначении адекватной патогенетической терапии атеросклероза пациентам, перенесшим острые сердечно-сосудистые события или реваскуляризацию пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов в молодом возрасте (мужчины до 55 лет, женщины до 65 лет), склонным к неблагоприятному, прогрессирующему течению атеросклероза.

Предполагается, что ситуацию с недостаточным снижением смертности от заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, можно изменить путем внедрения серьезных организационных технологий персонализированной медицинской помощи, направленных на раннее выявление и активную профилактику факторов риска атеросклероза, включая один из самых важных факторов формирования многососудистого, мультифокального атеросклероза — нарушения липидного обмена. С учетом вышеизложенных позиций, принимая во внимание высокую распространенность гиперхолестеринемии в российской популяции, существующие проблемы диагно-

стики и лечения резистентных форм нарушений липидного обмена, очевидно, является обоснованной реализация проекта формирования региональных липидных центров с целью повышения эффективности лечения больных ССЗ и снижения показателей заболеваемости и смертности от БСК в РФ.

Целью работы Липидного центра является повышение доступности высококвалифицированной кардиологической и ангионеврологической помощи пациентам с нарушениями липидного обмена, повышения эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В задачи работы Липидного центра входит выявление, лечение и наблюдение за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена (в т.ч. наследственными формами), ангионеврологической патологией; ведение федерального регистра СГХС и других редких нарушений липидного обмена; обучение врачей и пациентов, а также взаимодействие с пациентскими организациями и органами власти.

Материал и методы

Липидный центр БУ ХМАО-Югры “Окружного кардиологического диспансера “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии” был открыт на функциональной основе на базе консультативного кардиологического отделения в январе 2016г (приказ БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” № 8 от 19 января 2016г “Об открытии липидного центра”). В состав Липидного центра включены кабинет липидного обмена, кабинет семейной гиперхолестеринемии, кабинет специализированной ангионеврологической помощи. В настоящее время прием в центре ведут один кардиолог-липидолог, один детский кардиолог и два невролога консультативного кардиологического отделения.

С целью информирования медицинской общественности была осуществлена рассылка информационных писем в медицинские организации округа о работе Липидного центра; были проведены информационные встречи с врачами г. Сургута.

На основании существующих национальных рекомендаций и положений по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена были утверждены следующие показания для направления в кабинет липидного обмена:

- недостижение целевых уровней липидов у пациентов с ИБС и ее эквивалентами;
- ранний дебют ИБС и ранние инсульты у пациентов в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин; ОХС >6,5 ммоль/л, ХС ЛНП >4 ммоль/л (на фоне лечения и без лечения);
- преждевременная ИБС в семейном анамнезе (начало заболевания до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин);

Таблица 1

Биохимические показатели крови пациентов, включенных в Регистр PoCGHC

Параметры	РФ, n=1014	ХМАО-Югра, n=30
Общий холестерин, ммоль/л	8,6±1,9	8,1±1,5
ХС ЛНП, ммоль/л	6,2±1,9	5,8±1,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,5	1,6±0,5
ТГ, ммоль/л	1,9±1,2	1,5±0,6
Липопротеид (а), мг/дл	37±44	41±34
Липопротеид ≥30 мг/дл	38%	29%
PCSK9, нг/мл	382±151	н/д

- ксантоматоз сухожилий в любом возрасте;
- липоидная дуга роговицы у лиц в возрасте до 45 лет.

На базе Липидного центра БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” организовано проведение полного и углубленного клинического, лабораторного, биохимического, инструментального обследования лиц с факторами риска и больных с симптоматическими проявлениями атеросклеротических заболеваний; проводится консультирование пациентов врачами различных специальностей; осуществляется отбор пациентов с клиническими проявлениями атеросклеротических заболеваний на интервенционные и хирургические вмешательства; выполняется подбор адекватной фармакотерапии у больных с атеросклеротическими заболеваниями и проведение первичной и вторичной профилактики с коррекцией клинических, липидемических, метаболических и гормональных нарушений; пациенты с первичными семейными гиперхолестеринемиями, первичными смешанными гиперлипидемиями включены в группу длительного диспансерного наблюдения и лечения.

Для выявления пациентов и направления их на консультацию к кардиологу-липидологу была проанализирована база данных лабораторных исследований БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” за период с 2015 по 2016гг включительно. Приглашение пациентов на консультацию осуществлялось по телефонному звонку при их личном согласии.

Результаты и обсуждение

Всего за время работы Липидного центра в 2016г было выполнено более 900 консультаций кардиолога-липидолога. Лидирующие позиции в структуре нозологий занимают первичная гиперхолестеринемия (36,2%) и смешанная гиперлипидемия (28,4%). Из числа осмотренных пациентов на госпитализацию с целью оказания им высокотехнологичной медицинской помощи в БУ “ОКД “ЦД и ССХ” в 2016г было направлено 120 человек.

На основании базы данных Липидного центра в настоящее время ведутся два Регистра:

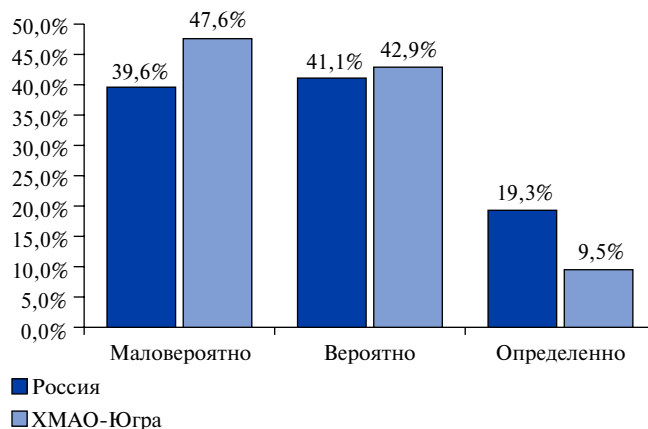


Рис. 1. Диагноз СГХС по шкале Simon-Broome.

Сокращение: СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

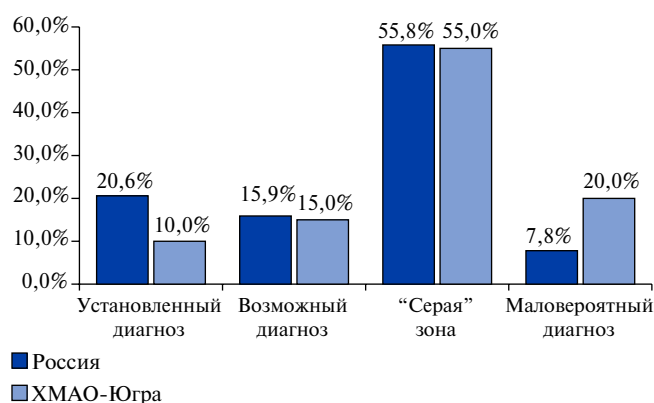


Рис. 2. Диагноз СГХС по шкале Голландских диагностических критериев.

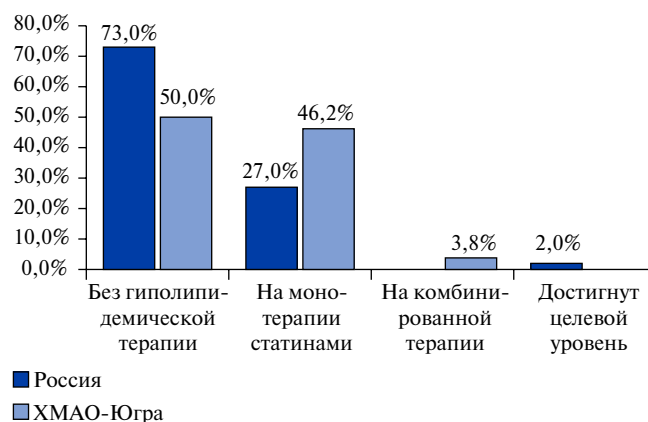


Рис. 3. Гиполипидемическая терапия при включении в Регистр PoCGHC.

Сокращение: PoCGHC — российский регистр семейной гиперхолестеринемии.

- Регистр динамического ангионаблюдения (регионального уровня);
- Регистр семейной гиперхолестеринемии (PoCGHC, российского уровня, г. Сургут — центр № 15).

Критерии включения в Регистр динамического ангионаблюдения (ДАН) следующие: атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА)



Рис. 4. Алгоритм ведения молодых пациентов с острым коронарным синдромом.

и стеноз внутренних сонных артерий более 40%, ранние инсульты в анамнезе (начало заболевания до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин). За 2016г в Регистр ДАН включено 318 пациентов, более половины пациентов уже получили высокотехнологичную медицинскую помощь (им было выполнено оперативное вмешательство в объеме баллонной ангиопластики

со стентированием пораженного сегмента брахиоцефальных артерий).

В Регистр СГХС были включены пациенты, соответствующие критериям, установленным Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА). По январь 2017г в Регистр включено 30 пациентов СГХС (23% мужчин). Средний возраст пациентов

составил $50 \pm 6,2$ лет. В настоящее время проводится каскадный скрининг у данной группы пациентов. В таблице 1 представлены средние уровни показателей липидного спектра пациентов, включенных в регистр СГХС в сравнении с аналогичными усредненными показателями больных в Российской Федерации [15].

Диагноз СГХС устанавливался на основании Голландских диагностических критериев СГХС (Dutch Lipid Clinic Network) и Британских диагностических критериев СГХС (Simon-Broome Registry). На рисунках 1 и 2 представлена сравнительная характеристика верификации диагноза по рекомендованным шкалам в общероссийской популяции [16] и в ХМАО-Югре. Различие в выявлении установленного и маловероятного диагноза по шкале Голландских диагностических критериев в 2 группах, на наш взгляд, обусловлено выполнением генетических исследований у пациентов, наблюдающихся в других центрах РФ, и позволяющих точно верифицировать диагноз (ни у одного из 30 пациентов, включенных в регистр ХМАО-Югры, генетическое исследование не было выполнено).

При оценке гиполипидемической терапии на момент включения в регистр РоСГХС (рис. 3) была выявлена высокая частота (46,2%) в сравнении с общероссийской популяцией назначения пациентам статинов в монотерапии; 3,8% пациентов получали комбинированную гиполипидемическую терапию; несмотря на это, ни у одного из пациентов при включении в регистр РоСГХС не были достигнуты целевые уровни липидов крови.

Учитывая вышеизложенные данные, а также высокую распространенность патологии у лиц молодого возраста, нами был разработан и внедрен в практику алгоритм ведения молодых пациентов с острым коронарным синдромом (рис. 4). Согласно данному алгоритму, все пациенты, госпитализированные в БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” в возрасте до 45 лет с острым коронарным синдромом, во время их пребывания в стационаре должны быть консультированы кардиологом-липидологом с целью исключения наследственных атерогенных нарушений липидного обмена; после выписки данные пациенты направляются на амбулаторный прием специалистов Липидного центра для дальнейшего обследования, проведения каскадного скрининга и наблюдения согласно существующим стандартам.

Также на основании утвержденных алгоритмов при выписке пациентам, перенесшим острый коронарный синдром в возрасте до 60 лет (при выявлении у них уровня липопротеинов низкой плотности более $4,0$ ммоль/л), рекомендуется консультация кардиолога-липидолога Липидного центра БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” для проведения обследования; при подозрении на наследственные атерогенные нарушения липидного обмена — выполнении каскадного скрининга, необходимой коррекции терапии и дальнейшего наблюдения.

В перспективе работы Липидного центра БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” планируется реализация следующих направлений:

- разработка и внедрение территориальных алгоритмов взаимодействия МО ХМАО-Югры, направленных на улучшение первичной и вторичной профилактики атеросклеротических заболеваний;
- усовершенствование диагностики, верификации и риск-стратификации больных с первичными и вторичными гипер- и дислипидемиями;
- ведение регистра РоСГХС, динамическое наблюдение за пациентами, включенными в группу наблюдения;
- концентрация в одном учреждении больных с тяжелыми генетически детерминированными формами первичных СГХС для оказания им специализированной высокотехнологичной помощи, включая высокоэффективные методы вмешательства;
- оценка медикаментозной терапии и назначение адекватной гиполипидемической и липидкорригирующей фармакотерапии с целью коррекции дислипидемий у пациентов с ИБС или риском ее развития, а также при эквивалентных заболеваниях;
- разработка и внедрение программ социальной рекламы для средств массовой информации по образованию и информированности населения о симптомах заболевания и мерах поведения при их появлении.

Заключение

На основании годичного опыта работы Липидного центра БУ ХМАО-Югры “ОКД “ЦД и ССХ” можно утверждать, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации позволяет обеспечить эффективную организацию диагностики и лечения больных с нарушениями липидного обмена, имеет очевидную клиническую пользу и экономическую целесообразность.

Литература

1. Cardiovascular disease. Information Bulletin N 317 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (cited: 08.02.2017). (Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень N 317 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 08.02.2017)).
2. Diagnostics and correction of disorders of dyslipidaemias in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Russ J Cardiol 2012; 4 (Suppl) (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр по дислипидемии. Российский кардиологический журнал 2012; 4; (Приложение)).
3. World health report 2008. World Health Organization website. [Online resource]. Update date: 2008. URL: apps.who.int/gho/data/node.main.A865 (Date of the application: 01.02.2017).
4. Vishnevskij A, Andreev E, Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. URL: https://demreview.hse.ru/data/2016/07/04/1116624105/DemRev_3_1_2016_6-34.pdf (cited: 08.02.2017). (Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. URL: https://demreview.hse.ru/data/2016/07/04/1116624105/DemRev_3_1_2016_6-34.pdf (дата обращения: 08.02.2017)).
5. Urvantseva IA. Year of combating cardiovascular disease — a starting point for the implementation of large-scale events for many years. Health of Ugra: Experiences and innovation. 2015; (4): 55-8. (Урванцева И.А. Год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями — это старт для реализации широкомасштабных мероприятий на долгие годы. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2015; (4): 55-8).
6. SHal'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of Russia". Russian Journal of Cardiology. 2012; 5(97): 6-11. (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал. 2012; 5(97): 6-11).
7. Muromceva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the study ESSAY-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 6: 4-11. (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 6: 4-11).
8. Ahmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in a patient practice (according to a study ARGO): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015; 3(11): 253-8. (Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 3(11): 253-8).
9. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-818.
10. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. J Am Heart Assoc 2012; 1(6): e001800.
11. Konovalov GA, Kuharchuk VV, Pokrovskij SN; Extracorporeal treatments for refractory dyslipidemia, Atherosclerosis and dyslipidemia. 2010; 10: 37-48. (Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н.; Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий, Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 10: 37-48).
12. Austin MA, Hutter CM, Zimern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol. 2004; 160 (5): 421-9.
13. Nordestgaard BG, Chapman M J , Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec; 34 (45): 3478-90a.
14. Safarova MS, Sergienko IV, Ezhov MV. Russian research program on early diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: rationale and design of the Russian register of familial hypercholesterolemia (RoSGHS). Atherosclerosis and dyslipidemia. 2014; 3: 7-15. (Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС). Атеросклероз и дислипидемии. 2014; 3: 7-15).
15. Cardiovascular disease. Information Bulletin N 317 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (cited: 08.02.2017). (Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень N 317 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 08.02.2017)).
16. Ezhov MV. Report of the Russian register of familial hypercholesterolemia. URL: <https://noatero.ru/ru/registr-rosghs> (cited: 15.01.2017). (Ежов М.В. Отчет о работе Российского регистра семейной гиперхолестеринемии. URL: <https://noatero.ru/ru/registr-rosghs> (дата обращения: 15.01.2017)).

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Корнева В. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Тихова Г. П.²

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственной патологией, сопровождающейся повышением уровня холестерина, и способствует раннему развитию атеросклероза, однако частота развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СГХС варьируема, и требует уточнения роль дополнительных факторов, определяющих риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель. Оценить у пациентов с гетерозиготной СГХС ассоциацию ИБС и классических факторов риска (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, уровень холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), наличием мутации рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Материал и методы. Обследовано 253 пациента старше 18 лет с гетерозиготной СГХС, диагностированной согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network, (средний возраст — 51±3,4 год). 109 пациентам (43%) выполнено генетическое обследование. ИБС была диагностирована у 106 (41,8%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 63 (24,9%) пациента.

Результаты. При СГХС ИБС ассоциировалась со следующими факторами риска: АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Увеличение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль повышал частоту развития ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС на 4,5% до достижения показателя ХС ЛНП 8,5 ммоль/л. При значениях ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит на 1-2%. У пациентов с мутацией рецептора ЛНП ИБС развивается на 5 лет раньше. Ассоциации типа мутации рецептора ЛНП с ИБС не выявлено.

Заключение. Основными факторами риска, ассоциирующимися с ИБС, при гетерозиготной СГХС являются: АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Связь уровня ХС ЛНП и частоты выявления ИБС у пациентов с СГХС не линейна.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 104–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-104-110>

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ИБС, мутация рецептора ЛНП, уровень холестерина ЛНП.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;
²ФГБУН Институт леса Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия.

Корнева В. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Тихова Г. П. — ведущий математик Лаборатории физиологии и цитологии древесных растений.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vikkorneva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

Рукопись получена 08.03.2017

Рецензия получена 29.03.2017

Принята к публикации 05.04.2017

ANALYSIS OF THE TRADITIONAL RISK FACTORS INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Korneva V. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Tikhova G. P.²

Familial hypercholesterolemia (FH) is inherited pathology with increased level of cholesterol, and predisposes for early development of atherosclerosis, but prevalence of cardiovascular pathology in FH patients varies, and demands for more precise definition of additional factors of risk of ischemic heart disease (IHD).

Aim. To evaluate in FH patients an association of IHD and classical risk factors (sex, age, arterial hypertension (AH), smoking, obesity, cholesterol of low density lipoproteins (LDL-C) and high density (HDL-C), complicated heredity for cardiovascular disorders), mutation of LDL receptors.

Material and methods. Totally, 253 patients studied, age 18 and older, with heterozygous FCHE, diagnoses according to Dutch Lipid Clinic Network, (mean age — 51±3,4 y.o.). 109 patients (43%) underwent genetic test. IHD was diagnosed in 106 (41,8%), anamnesis of acute myocardial infarction (MI) had 63 (24,9%) patients.

Results. In FH, IHD was associated with the following risk factors: AH, age older 40 y., complicated inheritance for cardiovascular pathology. An increase of LDL-C level by every 1 mM increased the prevalence of CHD in heterozygous FCHE

patients by 4,5% up to LDL-C 8,5 mM/L. In higher LDL-C values IHD prevalence increases by 1-2%. In patients with mutation of LDL receptor, IHD develops 5 years earlier. There was no association revealed for the type of mutation and IHD.

Conclusion. The main risk factors associated with CHD in heterozygous FH are AH, age more than 40 y.o., complicated inheritance for cardiovascular diseases. The relation of LDL-C and IHD prevalence in FH patients is not linear.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 104–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-104-110>

Key words: familial hypercholesterolemia, IHD, CHD, LDL receptor mutation, LDL cholesterol level.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Institute of the Forestry of Karelia Scientific Center of RAS, Petrozavodsk, Russia.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственной патологией, сопровождающейся повышением уровня холестерина, и способствует раннему развитию атеросклероза. Частота развития

сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СГХС варьируема, требует уточнения роль дополнительных факторов, определяющих риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Средний возраст

развития ИБС у мужчин с СГХС составляет около 40 лет, у женщин — 50 лет, однако есть работы, показавшие более позднее развитие ИБС у пациентов с СГХС [2]. Роль влияния “классических” факторов риска (ФР) на развитие ИБС у пациентов с СГХС до сих пор окончательно не изучена, высказывается предположение, что их вклад у пациентов с СГХС может отличаться от общей популяции [3, 4], что связано с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Показано, что такие заболевания как СГХС могут иметь этнические особенности [5].

В связи с этим, возникает необходимость оценки роли классических факторов риска в развитии ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС в российской популяции.

Цель: оценить ассоциацию ИБС и классических факторов риска (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, уровень холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛВП), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), наличия мутации рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Материал и методы

Обследовано 253 пациента старше 18 лет с СГХС, диагностированной согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN, Нидерланды) [6]. Средний возраст $51 \pm 3,4$ год. У 101 пациента (39,9%) выявлена определенная СГХС, у 26 (10,2%) — вероятная и 126 (49,8%) — возможная СГХС. 109 пациентам (43%) выполнено генетическое обследование (ФГБНУ “ИЭМ”, Санкт-Петербург, д.м.н. Манделъштам М. Ю.). Все больные, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. Мутации рецептора ЛНП были выявлены у 42% пациентов с определенной СГХС.

Всем обследованным проводили анализ показателей липидного спектра, глюкозы, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиоскопию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА), аппарат “Vivid 7”.

Анализ липидов крови проводили на анализаторе “Cobas Integra 400+”. Показатели липидного спектра оценивались до начала гиполипидемической терапии.

Оценивались также следующие ФР атеросклероза: пол, возраст, курение, АГ (повышение артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., без гипотензивной терапии), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (учитывался дебют ИБС у женщин старше 55 лет и у мужчин старше 45 лет), ожирение (индекс массы тела более 29 кг/м^2). Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались.

ИБС была диагностирована у 106 пациентов (41,8%). Формы ИБС: стабильная стенокардия — 86

человек (81,1%), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе — 63 пациента (24,9%). Стенокардия диагностировалась согласно существующим национальным и европейским рекомендациям (2013) на основании анализа типичной клинической картины, далее по показаниям пациентам выполнялись стресс-тесты для стратификации риска и коронароангиография (выполнена 11 пациентам, 10,3%). Факт перенесенного ОИМ устанавливался на основании медицинской документации (клиника, биомаркеры, данные ЭКГ, эхокардиоскопии). В группе пациентов с гетерозиготной СГХС, имеющих в анамнезе ИМ, средний возраст был достоверно выше по сравнению с пациентами без ОИМ в анамнезе: $61,09 \pm 1,58$ лет по сравнению с $47,88 \pm 1,17$ лет у лиц без ИМ ($p < 0,0001$).

У пациентов до 40 лет стенокардия не диагностировалась, в возрасте 40–55 лет диагностирована у 41%, у остальных дебютировала после 55 лет. У пациентов из группы возможной СГХС частота встречаемости ИБС составила 27%, в группе вероятной СГХС — 50%, а в группе, определенной СГХС — 58,6%. Встречаемость ОИМ в группе возможной СГХС составила 18,5%, вероятной — 26,9%, определенной — 30%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы “Statistica v. 10”, различия между группами попарно оценивались с использованием метода Тьюки. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для исследования сочетанного влияния зарегистрированных факторов риска на частоту развития ИБС и ОИМ в группах пациентов с СГХС был применен метод логистической регрессии с двумя вариантами значения отклика — наличие/отсутствие патологии (1/0). Результатом такого анализа является формула расчета отношения шансов для исследуемой патологии.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов с ИБС был выше ($59,87 \pm 1,30$ лет), чем пациентов без ИБС $43,27 \pm 1,38$ ($p < 0,0001$). Средний возраст дебюта ИБС — 47,6 лет, у мужчин — 42,5 года, у женщин — 51,7 лет. У лиц, имеющих ИБС, были достоверно выше исходные уровни ОХС $9,92 \pm 0,19$ ммоль/л по сравнению с лицами без ИБС $9,13 \pm 0,11$ ($p = 0,0002$), уровень ХС ЛНП также был достоверно выше среди лиц с ИБС ($7,10 \pm 0,18$ ммоль/л по сравнению с $6,47 \pm 0,11$ у лиц без ИБС ($p = 0,0027$)). ИМТ, количество курящих пациентов, средний уровень глюкозы в обеих группах достоверно не различались. У пациентов с гетерозиготной СГХС с ИБС достоверно чаще встречалась АГ — выявлена у 94 (83,9%) по сравнению с 68 (50,3%) пациентами из группы без ИБС ($p = 0,0006$). Количество мужчин было выше среди

Таблица 1
Клинико-биохимическая характеристика
пациентов с СГХС

Показатель	ИБС есть (N=106)	ИБС нет (N=147)	P
	M±m	M±m	
Возраст, лет	59,87±1,30	43,27±1,38	<0,0001
Мужчин, n (%)	57 (53,8%)	102 (69,4%)	0,015
DLCN, баллы	9,33±0,58	6,67±0,43	0,0002
АГ, n (%)	92 (86,7%)	68 (46,2%)	<0,0001
Курение, n (%)	26 (24,5%)	36 (24,4%)	0,990
ИМТ ≥25 кг/м ²	87 (82,2%)	107 (72,7%)	0,287
ИМТ ≥29 кг/м ²	42 (39,6%)	41 (27,8%)	0,267
ОХС, ммоль/л	9,92±0,19	9,13±0,11	0,0002
ХС ЛНП, ммоль/л	7,10±0,18	6,47±0,11	0,0027
ТГ, ммоль/л	1,87±0,09	1,93±0,11	0,70
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44±0,05	1,54±0,04	0,14
Глюкоза, ммоль/л	4,97±0,69	5,72±3,30	0,12

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

лиц без ИБС 102 (69,4%) по сравнению с пациентами с ИБС — 57 (53,8%), $p<0,01$.

СГХС — генетическое заболевание, наиболее частой причиной которого является мутация рецептора липопротеидов низкой плотности. Нами при

проведении генетического анализа у 21 пациента была выявлена мутация в рецепторе ЛНП (у 14 пациентов без клинической картины ИБС и у 7 с ИБС). Таким образом, ИБС у пациентов с мутацией рецептора ЛНП была диагностирована в 33,3% случаев. Возраст пациентов с ИБС, имеющих мутацию, был значимо меньше по сравнению с общей группой пациентов с СГХС и ИБС, составив соответственно $42,4\pm1,2$ по сравнению с $59,87\pm1,3$ лет ($p<0,05$). Средний возраст пациентов, имеющих мутацию и проявления ИБС, был больше: $42,4\pm1,2$ лет по сравнению с пациентами с выявленной мутацией, но без ИБС — $35,2\pm1,4$.

Различий по типу мутаций среди лиц с клиническими проявлениями атеросклероза и без них в обследуемой выборке пациентов выявить не удалось (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, и у пациентов с ИБС, и у пациентов без картины ИБС могут быть выявлены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, или же миссенс-мутации (приводящие к замене аминокислот в последовательности рецепторного белка). Более того, ряд идентичных мутаций с.1340 C > G (S447C [S426C]), с.1936 C > A (L646I [L625I]), с. 192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]), с. 313 + 2 T > G, с.1532 T > C (L511S [L490S])

Таблица 2

Мутации рецептора ЛНП у пациентов с СГХС

Мутации	Пациенты с ИБС (n=7)	Пациенты без ИБС (n=14)
	с.1340 C > G (S447C [S426C]) + с.1936 C > A (L646I [L625I]); с.1686del8/insT (FsW562: L568X [Fs W541: L547X]) + с.1194 C > T (I398I [I377I]); с.1532 T > C (L511S [L490S]); с.618 T > G (S185R, S206R); с.192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]); с.313+2 T > G, с.245G > C; p.Cys82Ser [p.C61S]; с.1222G > A (E408K, E387K)	с.1859 G > C (W620S [W599S]); с.192del10/ins8 (Fs S65: D129X [Fs S44: D108X]); с.313+2 T > G; с.245G > C; p.Cys82Ser [p.C61S]; с.1340 C > G (S447C [S426C]); с.1936 C > A (L646I [L625I]); с.1532 T > C (L511S [L490S]); с.58 G > A (G(-2)R, G20R)+ с.925-931del7 (Fs E287:V348X, FsE308:V369X)

Примечание: наличие у одного пациента нескольких дефектов в гене рецептора ЛНП обозначено знаком "+".

Таблица 3

Ассоциация между развитием ИБС/ОИМ и факторами риска
сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гетерозиготной СГХС

Факторы риска	ОШ ИБС	ОШ ОИМ
Мутация р. ЛНП	0,66 (0,24; 1,81) $p=0,42$	1,03 (0,34; 3,22) $p=0,95$
Мужчин/женщин	0,76 (0,43; 1,34) $p=0,936$	2,07 (1,12; 3,86) $p=0,021$
АГ	7,29 (3,58; 14,85) $p<0,0001$	5,73 (2,32; 14,17) $p=0,0002$
Курение	1,0 (0,43; 2,32) $p=0,99$	2,5 (0,99; 6,30) $p=0,052$
ИМТ ≥25 кг/м ²	1,75 (0,62; 4,93) $p=0,29$	2,18 (0,66; 7,16) $p=0,20$
ИМТ ≥29 кг/м ²	1,66 (0,68; 4,05) $p=0,26$	1,50 (0,60; 3,76) $p=0,39$
Возраст ≥40 лет	6,71 (2,44; 18,43) $p=0,0002$	1,56 (0,56; 4,34) $p=0,40$
Отягощенная наследственность	1,97 (1,03; 3,75) $p=0,04$	2,35 (1,06; 5,21) $p=0,035$

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ФР — факторы риска, ОШ — отношение шансов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, мутация р. ЛНП — мутация рецептора ЛНП, ИМТ — индекс массы тела.

были обнаружены и в той, и другой подгруппе [7]. Нами не выявлено достоверной связи наличия мутации рецептора ЛНП с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС (табл. 3).

ИБС дебютировала раньше как среди мужчин, имевших мутацию ($38,3 \pm 1,4$ лет), так и среди женщин $48,1 \pm 1,7$ по сравнению с общей группой соответственно у мужчин $42,5 \pm 2,3$ года, у женщин — $51,7 \pm 2,9$ лет. Таким образом, у пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП ИБС развивалась на 5 лет раньше как у мужчин, так и у женщин. Обращает на себя внимание (табл. 4), что для пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП по сравнению с группой в целом характерно раннее развитие ИБС и ОИМ. Так, частота выявления ИБС у лиц моложе 40 лет с мутацией рецептора ЛНП была в 4,5 раза выше, ОИМ — в 5,1 раза выше по сравнению с группой пациентов в целом. Средний возраст развития ОИМ у пациентов с мутацией составил $40,4 \pm 1,5$ года.

Кроме того, в группе пациентов с ИБС количество пациентов, имеющих несколько генетических дефектов, было 28,5% ($n=2$), в то время как у пациентов без ИБС 14,2% ($n=2$), $p<0,05$.

Нами была проанализирована ассоциация классических сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, избыточная масса тела, курение, нарушения липидного обмена, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям) с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС (табл. 3).

Курение. По данным нашей выборки курение не проявило себя как фактор, ассоциирующийся с ИБС у пациентов с СГХС (табл. 3), в то же время была выявлена его ассоциация с ОИМ (ОШ=2,5 (0,99; 6,30) $p=0,05$). Курение не ассоциировалось с ИБС ни у мужчин 1,62 (0,49; 5,34) $p=0,42$, ни у женщин (0,82 (0,11; 6,15) $p=0,85$).

Артериальная гипертензия. Наличие АГ высокодостоверно ассоциировалось как с ИБС при СГХС (7,29 (3,58; 14,85) $p<0,0001$), так и с ОИМ (ОШ 5,73 (2,32; 14,17) $p=0,0002$), данные представлены в таблице 3. Ассоциация выявлялась как у мужчин с ИБС (ОШ 8,30 (1,73; 39,78,85) $p=0,008$) и ОИМ (ОШ 16,62 (3,57; 77,38) $p=0,0003$), так у женщин — при ИБС (ОШ 3,52 (1,52; 8,11) $p=0,003$).

Возраст. У пациентов моложе 40 лет частота выявления ИБС была значимо ниже (6,3%) по сравнению с пациентами средней возрастной группы (40-60 лет) 41,9% ($p<0,05$) и пациентами старшей возрастной группы 51,8% ($p<0,05$). Частота встречаемости ИБС у лиц с СГХС в возрасте от 40-60 лет и у пациентов старше 60 лет достоверно не различалась (табл. 4). Возраст старше 40 лет достоверно ассоциировался с наличием ИБС у пациентов с СГХС (ОШ 6,71 (2,44; 18,43) $p=0,0002$).

Ожирение. Нами не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и анамне-

Таблица 4

Частота встречаемости ИБС и ОИМ у лиц разных возрастных групп

Возраст	Группа в целом		Пациенты с мутацией рЛНП	
	ИБС (n=106)	ОИМ (n=63)	ИБС (n=7)	ОИМ (n=5)
<40 лет	7 (6,3%)	5 (7,9%)	2 (28,6%)	2 (40%)
40-60 лет	47 (41,9%)	19 (30,2%)	3 (42,8%)	2 (40%)
>60 лет	58 (51,8%)	39 (61,9%)	2 (28,6%)	1 (20%)
P*	<0,05 1 — 2, 3	<0,05 1, 2, 3	НД	НД

Примечание: * — “1 — 2, 3” различие между 1 группой и 2 группой, и 1 группой и 3 группой. Позиция “1, 2, 3” — различие между всеми парами групп.

Сокращение: НД — различия между всеми парами групп недостоверны.

зом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС ни при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 , ни при ИМТ ≥ 29 в общей группе (табл. 3). При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥ 29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) $p=0,03$). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

Отягощенная наследственность. Нами была выявлена ассоциация ИБС и анамнеза ОИМ с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с гетерозиготной СГХС. Так, при ИБС ОШ составило 1,97 (1,03; 3,75) $p=0,04$, для анамнеза ОИМ ОШ 2,35 (1,06; 5,21) $p=0,035$.

Пол. Мужской пол, по нашим данным, ассоциировался с наличием ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 2,07 (1,12; 3,86) $p=0,021$). Явной ассоциации с ИБС выявлено не было (ОШ 0,76 (0,43; 1,34) $p=0,936$).

Показатели липидного спектра у пациентов с гетерозиготной СГХС при ИБС/анамнезе ОИМ. Показатели липидного спектра у пациентов с СГХС в зависимости от наличия ИБС представлены в таблице 1. Нами была проанализирована частота выявления ОИМ и ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП (рис. 1, 2).

До уровня ХС ЛНП, составляющего 8,5 ммоль/л, частота развития ИБС в группе пациентов гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 4,5% (от 4 до 5%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль. При значениях ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит менее значимо: на 1-2% при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л. Начиная с уровня ХС ЛНП, равного 12,5 ммоль/л, частота ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС больше не увеличивается, на графике выглядит, как “плато” (рис. 1).

До уровня ХС ЛНП, равного 7,0 ммоль/л частота развития ОИМ в общей группе гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 2,7% (от 1,9 до 3,4%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль. При значениях ХС ЛНП более 7,0 ммоль/л скорость увеличения частоты

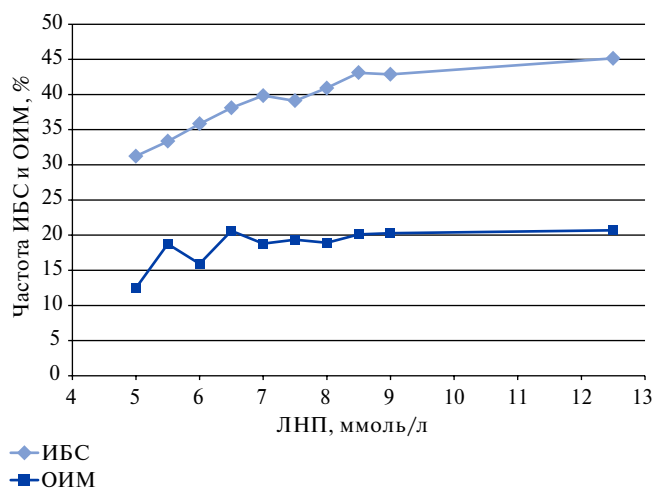


Рис. 1. Динамика частоты ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от значений ХС ЛНП (ммоль/л).

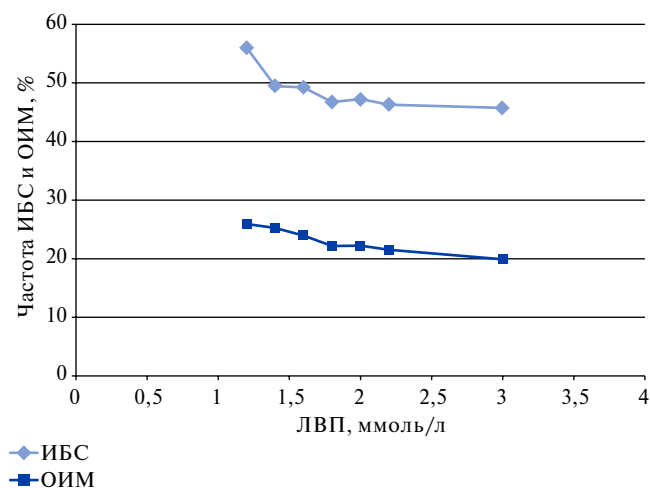


Рис. 2. Динамика частоты ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС в зависимости от значений ХС ЛВП (ммоль/л).

Таблица 5
Коэффициенты и их статистическая значимость для расчета отношения шансов ИБС у пациентов с СГХС

Показатель	Коэффициент в формуле	Статистическая значимость, р
Сдвиг	-6,483	0,003
Возраст	0,122	<0,0001
ОХС	0,137	0,706
ХС ЛНП	0,169	0,647
ТГ	-0,481	0,115
ХС ЛВП	-1,314	0,027
АГ(0/1)	-0,549	0,031
AUC±SE _{AUC} =0,8906±0,0257		

ОИМ снижается до 0,5–1,0% на 1 ммоль/л и при уровне ЛНП, составляющем 12,5 ммоль/л, частота ОИМ больше не увеличивается (рис. 1).

Снижение частоты ИБС в зависимости от уровня ХС ЛВП происходит нелинейно и существенно отличается при разных значениях ХС ЛВП. Наибольшая динамика снижения частоты ИБС наблюдается при увеличении уровня ХС ЛВП с 1,2 до 1,4 ммоль/л, частота ИБС уменьшается на 6,5% (если ХС ЛВП пациента с гетерозиготной СГХС находится в этом диапазоне). При уровне ХС ЛВП с 1,4 до 1,8 ммоль/л частота ИБС уменьшается на 2,5%; при уровне ХС ЛВП, составляющем 1,8–2 ммоль/л, происходит снижение частоты ИБС на 1% при изменении ХС ЛВП на каждый 0,1 ммоль/л; при ХС ЛВП равном 2 ммоль/л и более частота ИБС выходит на “плато” и составляет 45,7% (рис. 2).

Динамика снижения частоты встречаемости ОИМ также нелинейна и зависит от значений уровня ХС ЛВП. Она возрастает при уровне ХС ЛВП 1,2–1,8 ммоль/л с 0,7 до 1,8% при изменении ХС ЛВП на 0,2 ммоль/л, и далее снова постепенно уменьша-

ется, выводя частоту ОИМ на “плато” с уровнем 19,9% (рис. 2).

Сочетание факторов риска. Проверив несколько вариантов сочетания факторов риска, мы получили наибольшие значения AUC, а значит, и наибольшую прогностическую ценность регрессионного уравнения, при введении в него всех компонентов липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), а также возраста пациента и наличия АГ. Все остальные факторы риска значимо не увеличивали значение AUC. Таким образом, было принято решение остановиться на данной прогностической модели, несмотря на то, что ряд ее коэффициентов не достиг статистической значимости (табл. 5). Была предложена следующая формула для расчета значения отношения шансов (ОШ) для наличия/отсутствия ИБС у пациента СГХС:

$$\text{ОШ}_{\text{ИБС}} = \exp(-6,483 + 0,122 \cdot \text{Возраст} + 0,137 \cdot \text{ОХС} + 0,169 \cdot \text{ЛНП} - 0,481 \cdot \text{ТГ} - 1,314 \cdot \text{ЛВП} - 0,549 \cdot \text{АГ})$$

Величина $\text{AUC} \pm \text{SE}_{\text{AUC}} = 0,8906 \pm 0,0257$, что позволяет говорить о значимой прогностической ценности полученной модели.

Обсуждение

Выраженность гиперхолестеринемии является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС, как и в общей популяции [8, 9].

Большое количество исследований, проведенных в последнее время, показало, что общепринятые факторы риска ИБС сохраняют свое негативное влияние и при наличии СГХС, то есть на фоне резко повышенного уровня холестерина, являющегося доминирующим биохимическим фактором риска атеросклероза [3, 10]. Вклад факторов риска при СГХС отличается от их вклада в риск развития ИБС в общей популяции [4, 11, 12]. Степень влияния этих

факторов отличается в разных исследованиях. Эти различия могут быть вызваны тем, что высокий уровень ХС ЛНП, характерный для больных СГХС, может нивелировать действие других, более слабых генетических и приобретенных факторов риска ИБС. В связи с этим, простое перенесение данных о факторах риска ИБС с общей популяции на больных СГХС невозможно. Besseling, et al. (2014) показали, что курение, сахарный диабет и АГ не влияли на сердечно-сосудистый риск в канадской популяции пациентов с СГХС [4]. По нашим данным, курение также не ассоциировалось с ИБС и ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС. АГ достоверно ассоциировалась как с ИБС при СГХС (7,29 (3,58; 14,85) $p < 0,0001$), так и с анамнезом ОИМ (ОШ 5,73 (2,32; 14,17) $p = 0,0002$), причем ассоциация с ИБС была характерна как для мужчин, так и для женщин. Не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и анамнезом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС не при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 , ни при ИМТ ≥ 29 в общей группе. При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥ 29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) $p = 0,03$). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС, по данным большинства авторов, развивается в более молодом возрасте [1, 9]. Нами также была выявлена ассоциация возраста старше 40 лет с ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 6,71 (2,44; 18,43) $p = 0,0002$). Средний возраст дебюта ИБС у наших пациентов — 47,6 лет, у мужчин — 42,5 года, у женщин — 51,7 лет.

У ряда пациентов с СГХС, несмотря на высокий уровень ОХС, долгое время не развивается атеросклеротическое поражение сосудов, и такие больные достаточно часто имеют нормальную продолжительность жизни даже при отсутствии лечения, направленного на снижение уровня ОХС [13]. Понимание причин вариабельности клинических проявлений при СГХС необходимо для оценки индивидуального риска развития ИБС и подбора терапии, в связи с чем, в последнее время проводится активное изучение факторов риска развития атеросклероза у больных СГХС.

Нами было показано, что до уровня ХС ЛНП, составляющего 8,5 ммоль/л, частота развития ИБС в группе пациентов с гетерозиготной СГХС увеличивается в среднем на 4,5% (от 4 до 5%) при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль, что значимо выше, чем в общей популяции. При уровне ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л увеличение частоты ИБС происходит менее значимо: на 1-2% при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л. При уровне ХС ЛНП 12,5 ммоль/л частота ИБС у пациентов с СГХС выходит на “плато”

и больше не увеличивается. Возможно, это связано с увеличением вклада других факторов риска. Как было показано в более ранних исследованиях, повышение уровня ХС ЛНП выше определенного уровня (примерно 8 ммоль/л в данной работе) оказывает уже меньшее влияние на риск ИБС, чем пол, возраст и АГ (Bertolini S., 2000).

По мнению некоторых авторов, существует возможность потенциального взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов, но вряд ли они могут объяснить 80% сердечно-сосудистого риска. Максимальный вклад общих генетических вариантов может объяснить 10% риска [14]. У наших пациентов с выявленной мутацией рецептора ЛНП ИБС развивалась на 5 лет раньше как у мужчин, так и у женщин. Частота выявления ИБС у лиц моложе 40 лет с мутацией рецептора ЛНП была в 4,5 раза выше, ОИМ — в 5,1 раза выше по сравнению с группой пациентов в целом.

Наличие ранней ИБС у родственников первой или второй линии переводит пациента в группу высокого риска развития ИБС [15]. По нашим данным, отягощенная наследственность достоверно ассоциировалась с ИБС (ОШ 1,97 (1,03; 3,75) $p = 0,04$) и анамнезом ОИМ у пациентов с гетерозиготной СГХС (ОШ 2,35 (1,06; 5,21) $p = 0,035$). Нами не было выявлено достоверной ассоциации избыточной массы тела с ИБС и ОИМ у пациентов с СГХС ни при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 , ни при ИМТ ≥ 29 (табл. 3). При проведении анализа у мужчин была выявлена ассоциация ИМТ ≥ 29 с ИБС (ОШ 5,33 (1,13; 25,11) $p = 0,03$). У женщин подобной ассоциации выявлено не было.

Заключение

Основными нелипидными факторами риска, ассоциирующимися с ИБС при гетерозиготной СГХС, по нашим данным, являлись АГ, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. Нами не было выявлено ассоциации курения, мужского пола и типа мутации рецептора ЛНП с ИБС у пациентов с СГХС. У пациентов с мутацией рецептора ЛНП ИБС развивается на 5 лет раньше. Зависимость уровня ХС ЛНП и частоты выявления ИБС у пациентов с СГХС нелинейна. Максимальное увеличение частоты ИБС наблюдается у пациентов с ХС ЛНП до 8,5 ммоль/л (при увеличении ХС ЛНП на 1 ммоль/л наблюдается увеличение частоты ИБС на 4,5%). У лиц с ХС ЛНП более 8,5 ммоль/л при увеличении ХС ЛНП наблюдается увеличение частоты ИБС на 1-2% на каждый ммоль/л. У пациентов с ХС ЛНП более 12,5 ммоль/л не наблюдается увеличение частоты выявления ИБС при дальнейшем повышении уровня ХС ЛНП.

Литература

1. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2013; 34: 962-71.
2. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 65 doi:10.1186/1476-511X-13-65.
3. Besseling J, Huijgen R, Martin SS, et al. Clinical phenotype in relation to the distance-to-index-patient in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2015; 246: 1-6.
4. Besseling J, Kindt I, Hofc M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233: 219-23.
5. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(3): 354-9.
6. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J* 2014; 167(3): 342-9.
7. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Bogoslovskaya TYu, et al. Modern diagnostics abilities of familial hypercholesterolemia before clinical features of atherosclerosis appearance. *Atherosclerosis and dyslipidemias* 2016; 1(22): 22-32. Russian (Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богословская Т.Ю. и др. Современные возможности диагностики семейной гиперхолестеринемии до появления клинических проявлений атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 1(22): 22-32).
8. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499-506.
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-76.
10. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh.* 2009; 81(9): 23-8. Russian (Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009; 81(9): 23-8).
11. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010; 213(2): 486-91.
12. Jansen H, Samani N, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *European Heart Journal* 2014; 35, 1917-24.
13. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478-90a.
14. Iperen E, Sivapalaratnam S, Boekholdt S, et al. Common genetic variants do not associate with CAD in familial hypercholesterolemia. *European Journal of Human Genetics* 2014; 22: 809-13.
15. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23: 381-7.

АССОЦИИИ БИОМОЛЕКУЛ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АДИПОЦИТОВ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Рагино Ю. И.¹, Тимошенко Н. А.¹, Чернявский А. М.², Цымбал С. Ю.², Шрамко В. С.¹, Каштанова Е. В.¹

Цель. Изучение в крови при коронарном атеросклерозе (КА) и метаболическом синдроме (МС) биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, и поиск их ассоциаций с электрофизиологическими признаками метаболической кардиомиопатии (МК).

Материал и методы. В исследование было включено 123 мужчины 41-79 лет с КА, верифицированным коронароангиографией и со стабильной стенокардией. Проведена запись электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях с кодированием по Миннесотскому коду. Анализировались ЭКГ маркеры МК: продолжительность интервала QT, скорректированный интервал QT, смещение сегмента ST выше изолинии >0,5 мм, депрессия сегмента ST ниже изолинии >0,5 мм неишемического типа, изменения зубца T, синдром TV1>TV6, признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма и проводимости. Были оценены компоненты и признаки МС: окружность талии, артериальное давление, уровни в крови липидов и глюкозы. В крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лептина, резистина, адипонектина, С-реактивного протеина.

Результаты. МС в целом в группе выявлен у 86 мужчин (69,9%) с абдоминальным ожирением и КА. Уровень ФНО-альфа был повышен у 47,2% мужчин, уровень ИЛ-6 — у 72,4%, уровень вЧСРП — у 64,2%, уровень лептина — у 47%, уровень резистина — в 54%, уровень адипонектина был снижен в 22% случаев. У мужчин с МС концентрация резистина была выше в 1,6 раза. В подгруппе лиц с ЭКГ признаками ГЛЖ у 76,5% мужчин был МС, уровень адипонектина был ниже в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ГЛЖ. Уровень ФНО-альфа у мужчин с повышением сегмента ST в 1,77 раза был выше, чем у лиц без повышения ST. В подгруппе мужчин с синдромом TV1>TV6 уровень резистина был выше в 1,4 раза в сравнении с лицами без синдрома TV1>TV6. В подгруппе лиц с изменениями зубца T у 83% мужчин был МС, а уровень резистина был выше в 1,3 раза в сравнении с лицами без изменений зубца T. В подгруппе лиц с ЭКГ признаками нарушений ритма и проводимости у 78,7% мужчин присутствовал МС, а уровни ИЛ-6 и лептина были выше в 1,6 и 1,9 раз, соответственно, в сравнении с лицами без аритмий. При многофакторном регрессионном анализе получены следующие положительные ассоциации ($p < 0,05$): ЭКГ признаки ГЛЖ с наличием МС ($OR = 3,340$); повышение сегмента ST с уровнем ФНО-альфа ($OR = 1,209$); нарушения ритма и проводимости с уровнями ФНО-альфа ($OR = 1,162$) и лептина ($OR = 1,097$); синдром TV1>TV6 с уровнем резистина ($OR = 1,172$); вариабельность зубца T с уровнем резистина ($OR = 1,101$).

Заключение. Полученные результаты отражают влияние метаболических изменений в организме, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, на возникновение и развитие не только МС, но и МК.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-111-116>

Ключевые слова: электрофизиологические биомаркеры, метаболическая кардиомиопатия, коронарный атеросклероз, метаболический синдром, висцеральные адипоциты.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск; ²ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И. * — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Тимошенко Н. А. — аспирантка, Чернявский А. М. — д.м.н., проф., рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Цымбал С. Ю. — к.м.н., н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Шрамко В. С. — аспирантка, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ragino@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, вЧСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ-6 — интерлейкин 6, КА — коронарный атеросклероз, КАГ — коронароангиография, ЛВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности, МК — метаболическая кардиомиопатия, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа, ЭКГ — электрокардиография, ОР — отношение шансов.

Рукопись получена 18.01.2017

Рецензия получена 06.02.2017

Принята к публикации 24.03.2017

SECRETORY BIOMOLECULES OF VISCERAL ADIPOCYTES ASSOCIATIONS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL SIGNS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHY IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND METABOLIC SYNDROME

Ragino Yu. I.¹, Timoshenko N. A.¹, Chernyavsky A. M.², Tsybmal S. Yu.², Shramko V. S.¹, Kashtanova E. V.¹

Aim. Assessment in the blood of coronary atherosclerosis (CA) patients with metabolic syndrome (MS), of biomarkers associated with secretory activity of visceral adipocytes, and search for their associations with electrophysiological signs of metabolic cardiomyopathy (MCP).

Material and methods. Totally, 123 males included, age 41-79 y.o., with CA verified by coronary arteriography, and with stable angina. ECG recording completed at rest in 12 standard leads with Minnesota coding. On ECG, the markers of MCP were analyzed: QT interval duration, corrected QT, ST shift above isoline >0,5 mm, ST depression below isoline >0,5 mm of non-ischemic type, T-wave changes,

syndrome TV1>TV6, signs of the left ventricle hypertrophy (LVH), disorders of rhythm and conduction. The components and signs of MC were analyzed: waist circumference, arterial pressure, levels of lipids and glucose in blood. In the blood, by immune enzyme method, the following markers were measured: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), leptin, resistin, adiponectin, C-reactive protein.

Results. Metabolic syndrome in general was found in 86 men (69,9%) with abdominal obesity and CA. Level of TNF-alpha was increased in 47,2% males, IL-6 level — in 72,4%, hsCRBP — in 64,2%, leptin — in 47%, resistin — in 54%,

adiponectin was decreased in 22% cases. In MS males resistin concentration was 1,6 times higher. In subgroup of the persons with ECG signs of LVH 76,5% of males had MS, and adiponectin was lower 1,3 times comparing to non-LVH subgroup. Level of TNF-alpha in males with elevated ST was 1,77 times higher than in those non-ST-elevation. In subgroup of males with TV1>TV6 syndrome the level of resistin was higher 1,4 times comparing to those with no TV1>TV6 syndrome. In subgroup of T-wave changes 83% males had MS, and resistin level was 1,3 times higher comparing to those with no T wave changes. In subgroup of ECG signs of rhythm and conduction disorder in 78,7% of males there was MS, and levels of IL-6 and leptin were 1,6 and 1,9 times higher, respectively, comparing to those with no arrhythmias. In multifactorial regression analysis the following positive associations were found ($p<0,05$): ECG signs of LVH with MS (OR = 3,340); ST segment elevation with TNF-alpha (OR = 1,209); rhythm and conduction disorder with TNF-alpha (OR = 1,162) and leptin (OR = 1,097); TV1>TV6 syndrome with resistin level (OR = 1,172); T wave variability with resistin (OR = 1,101).

Conclusion. The results reflect the influence of metabolic changes in the body, associated with secretory activity of visceral adipocytes, on the onset and development of not just MS, but MCP.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-111-116>

Key words: electrophysiological biomarkers, metabolic cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, metabolic syndrome, visceral adipocytes.

¹Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk;

²E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

В основе метаболической кардиомиопатии (МК) лежит нарушение обмена веществ и процесса образования энергии, что приводит к структурным повреждениям кардиомиоцитов и их органелл с последующим развитием дистрофического перерождения, к нарушению многих функций, прежде всего, сократительной [1].

Электрокардиография (ЭКГ) помогает диагностировать МК. Описаны изменения на ЭКГ, отражающие электрофизиологические признаки поражения миокарда. Удлинение интервала QT наблюдается при значительно выраженных МК, особенно при развитии сердечной недостаточности [2–4]. Характерными, но неспецифическими признаками МК являются изменения сегмента ST и зубца T, отражающие процесс реполяризации клеточных мембран желудочков сердца. Изменения сегмента ST обычно характеризуются его быстрым косовосходящим смещением книзу от изолинии (смещение неишемического типа), иногда деформацией, увеличением его продолжительности. Изменения зубца T заключаются в уплощении или снижении амплитуды, иногда инверсии, несимметричности отрицательного зубца T. Описанные изменения обычно регистрируются не в одном, а во многих отведениях. Часто отмечается синдром TV1>TV6 (т.е. амплитуда зубца T в V1 превышает амплитуду T в V6). При МК часто регистрируются нарушения сердечного ритма (преимущественно экстрасистолия как предсердная, так и желудочковая, реже — пароксизмальная тахикардия, при тяжелом поражении миокарда — фибрилляция предсердий), возможны нарушения атриовентрикулярной и внутрисердечной проводимости. Наконец, при метаболической кардиомиопатии ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) также отражают электрофизиологическое поражение миокарда [5, 6].

Активно изучается метаболический синдром (МС), характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих нарушения углеводного,

липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ). У лиц с МС риск развития коронарного атеросклероза (КА), ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [7–9].

Открыт целый ряд гормонов висцеральной жировой ткани и их влияние в той или иной степени на сердечно-сосудистую систему. Высокий уровень лептина является одним из прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов. Антисклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление экспрессии в эндотелии молекул адгезии. Вместе с тем, есть исследования с противоположными результатами [9–12].

В целом, анализ литературы свидетельствует, что при МС метаболические и дисгормональные изменения в организме оказывают непосредственное влияние на миокард, вызывая его структурные и функциональные изменения. Митохондриальная дисфункция, повышенная активность окислительных процессов, инсулинорезистентность, гипергликемия, воспаление, дисадипокинемия являются важными патогенетическими механизмами развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при ожирении [2]. МК по-прежнему остается одним из наименее изученных кардиологических состояний, являясь объектом активно развивающейся в последнее время области современной кардиологии.

Настоящее исследование основывается на научной гипотезе о том, что поражение миокарда ишемического генеза (ишемические изменения на ЭКГ) вследствие ишемии за счет сужения коронарных артерий атеросклеротическими бляшками при КА происходит независимо от поражений миокарда

метаболического генеза (ЭКГ признаки МК) при МС. Весь комплекс метаболических нарушений, вызывающий вследствие абдоминального ожирения и инсулинорезистентности, затрагивает и миокард, вызывая развитие МК. Целью настоящего исследования явилось изучение неспецифических ЭКГ признаков МК при коронарном атеросклерозе и МС, поиск их ассоциаций с биомаркерами секреторной активности висцеральных адипоцитов в рамках изучения проблемы общности влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие не только МС, но и МК.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ “НИИТПМ” и ФГБУ “СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России и одобрено этическими комитетами обоих учреждений. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование было включено 123 мужчины в возрасте 41–79 лет со стенозирующим КА, верифицированным коронароангиографией, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Протокол содержал подробные данные исследования ЭКГ в покое (в положении лежа) в 12 стандартных отведениях. На основании предварительно проведенного литературного поиска был сформирован комплекс следующих неспецифических ЭКГ признаков МК: продолжительность интервала QT, скорректированный интервал QT (за увеличение продолжительности интервала QTc считали $QTc > 450$ мс), смещение сегмента ST выше изолинии $> 0,5$ мм выпуклостью обращенной вниз, депрессия сегмента ST ниже изолинии $> 0,5$ мм неишемического типа (быстро косовосходящий сегмент ST со снижением менее чем на $0,15$ мВ ($1,5$ мм) после точки J), изменения зубца T (уплощение, сглаженность и снижение амплитуды зубца T в отведениях, где зубец R является ведущим; двухфазный в отведениях II, V3–V6; двугорбый в отведениях V2–V6; отрицательный в отведениях — I, II, AVF, V3–V6), синдром $TV1 > TV6$ (амплитуда T в V1 превышает амплитуду T в V6 — как признак нагрузки на миокард левого желудочка и ранний качественный электрокардиографический признак ГЛЖ), ЭКГ признаки ГЛЖ (за признаки ГЛЖ принимали: признак Соколова-Лайона ($SV1 + RV5(V6) \geq 35$ мм, Губнера-Унгерлейдера ($RI + SIII) > 25$ мм,

$R aVL > 11$ мм, $R V5(V6) \geq 27$ мм, Корнельский вольтажный признак ($R aVL + S V3) > 28$ мм), нарушения ритма и проводимости.

Для диагностики компонентов и признаков МС были использованы критерии Российских рекомендаций экспертов ВНОК 2009 года [7].

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 часов после приема пищи. Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs в сыворотке крови определяли уровни биомаркеров секреторной активности висцеральных адипоцитов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП), лептина, адипонектина и резистина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 11.5). Использовали критерии оценки статистических гипотез: независимый t критерий Стьюдента, критерий Стьюдента для альтернатив. Применяли линейно регрессионный и логистический регрессионный анализы, One-Way ANOVA анализ с использованием критерия Даннета для множественного межгруппового сравнения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 123 мужчин с КА зарегистрированы следующие неспецифические ЭКГ признаки МК: нарушения ритма и проводимости (неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, предсердные и желудочковые, преимущественно одиночные, экстрасистолы) у 65% человек, ЭКГ признаки ГЛЖ — у 65,9%, синдром $TV1 > TV6$ — у 24,4%, изменения зубца T — у 58,5%, повышение сегмента ST — у 48%, депрессия сегмента ST — у 22%, удлинение интервала QT — у 8,9%.

Частота такого неспецифического ЭКГ признака поражения миокарда как ЭКГ признаки ГЛЖ была выше у мужчин с КА и повышенным показателем ОТ в 1,4 раза, чем у мужчин с КА с нормальным показателем ОТ ($p = 0,010$). Сходные тенденции обнаружены в группе пациентов с КА и повышенным уровнем ЛНП-ХС, где неспецифические ЭКГ признаки МК — ЭКГ признаки ГЛЖ и синдром $TV1 > TV6$ встречались в 1,3 и 2,4 раза чаще, соответственно, чем у пациентов с КА и нормальным уровнем ЛНП-ХС ($p = 0,018$ и $p = 0,05$, соответственно). Наконец, в группе пациентов с КА и с МС ЭКГ признаки ГЛЖ, встречались в 1,4 раза чаще, чем в группе пациентов с КА и без МС ($p = 0,006$).

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом в группе выявили его наличие у 86 мужчин

Таблица 1

**Характеристика биомаркеров, ассоциированных
с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у мужчин с КА**

Показатели (n=123)	Нормальный уровень		Повышенный уровень*	
	Мужчины, n	%	Мужчины, n	%
ФНО-альфа, пг/мл (норма <2,0, повышение ≥2,0)	65	52,8	58	47,2
ИЛ-6, пг/мл (норма <5,0, повышение ≥5,0)	34	27,6	89	72,4
вЧСРП, мг/л (норма <2,0, повышение ≥2,0)	44	35,8	79	64,2
Лептин, мг/мл (норма ≤5,6, повышение >5,6)	65	53,0	58	47,0
Адипонектин, мкг/мл (норма ≥3,8, снижение <3,8)	96	78,0	27	22,0
Резистин, нг/мл (норма ≤8,2, повышение >8,2)	56	46,0	67	54,0
МС (наличие абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев)	Нет МС, n=3730,1%		Есть МС, n=8669,9%	

Примечание: * — для адипонектина — сниженный уровень.

Таблица 2

**Уровни в крови биомаркеров, ассоциированных
с секреторной активностью висцеральных адипоцитов,
у мужчин с КА (n=123) в зависимости от наличия МС**

Показатели	Есть МС, n=86 (69,9%)	Нет МС, n=37 (30,1%)
ФНО-альфа, пг/мл	3,1±0,4	3,1±0,8
ИЛ-6, пг/мл	18,1±4,6	13,4±1,4
вЧСРП, мг/л	7,6±0,7	9,1±2,1
Лептин, мг/мл	9,4±1,4	7,2±1,4
Адипонектин, мкг/мл	9,0±0,7	8,3±1,3
Резистин, нг/мл	11,6±0,7*	7,4±0,8

Примечание: * — различия между группами при p=0,009; данные представлены как M±m.

с абдоминальным ожирением, т.е. у 69,9% мужчин с КА. Это свидетельствует о высокой распространенности метаболического синдрома при коронарном атеросклерозе.

У всех мужчин с КА были проанализированы биомаркеры, ассоциированные с секреторной активностью висцеральных адипоцитов: ФНО-альфа, ИЛ-6 и вЧСРП, лептина, адипонектина и резистина (табл. 1). Анализ результатов по уровням этих биомаркеров в крови проводился с ориентиром на разные литературные источники. Так, для оценки критического в отношении высокого риска развития ИБС уровня вЧСРП в крови использовались Российские рекомендации ВНОК 2009г (вЧСРП ≥2 мг/л). Известна значимая роль повышенных ИЛ-6, ФНО-альфа в риске внезапной смерти, развития острого коронарного события особенно при нестабильных формах стенокардии. Для аналогичной оценки критических значений этих биомаркеров ориентиром были результаты законченных немногочисленных, но крупных исследований в Европе или в США. При этом учитывался весьма предварительный, требующий дальнейших многолетних исследований, характер этих значений. Тем не менее, ориентиром для оценки повышенных уровней в крови для ИЛ-6 был уровень ≥5 пг/мл, для ФНО-альфа — ≥2,0 пг/мл. Ори-

ентиром для оценки повышенных уровней в крови у мужчин лептина (>5,6 мг/мл) и резистина (>8,2 нг/мл) и сниженного уровня адипонектина (<3,8 мкг/мл) были условные нормативы согласно данным тест-систем ELISAs (Mediagnost, Лаборатория проф. J. Kratzsch, Германия; DBC, Канада).

Уровень ФНО-альфа в крови оказался повышенным у 47,2% обследованных мужчин. Средний уровень ФНО-альфа в группе был незначительно повышен — 3,8 пг/мл. Уровень ИЛ-6 крови оказался повышенным у 72,4% обследованных мужчин. Средний уровень ИЛ-6 в группе был высоким — 11,6 пг/мл. Уровень вЧСРП в крови оказался повышенным у 64,2% мужчин. В целом в группе средний уровень вЧСРП оказался высоким — 7,4 мг/л. У 22,8% мужчин уровень вЧСРП был выше 10,0 мг/л. Уровень лептина в крови был повышен в 47% случаев, средний его уровень в общей группе был 8,8 мг/мл. Уровень адипонектина в крови был снижен в 22% случаев, средний его уровень в общей группе мужчин с КА был 8,5 мкг/мл. Уровень резистина в крови был повышен в 54% случаев, средний его уровень в общей группе был 10,6 нг/мл.

Согласно данным таблицы 2, у мужчин с КА на фоне МС (86 человек) концентрация в крови резистина была выше в 1,6 раза в сравнении с мужчинами с КА и без МС. Также отмечены тенденции (без статистической достоверности) в увеличении в группе пациентов с КА и МС уровней в крови ИЛ-6 и лептина.

Проведен анализ различий в уровнях в крови биомаркеров секреторной активности висцеральных адипоцитов в зависимости от наличия у мужчин с КА признаков МК (табл. 3). ЭКГ признаки ГЛЖ были выявлены у 81 пациента с КА. В этой подгруппе у 76,5% мужчин был МС (в 1,33 раза чаще, чем у пациентов без ЭКГ признаков ГЛЖ, p=0,006), а уровень в крови адипонектина оказался ниже в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков ГЛЖ. Это подтверждает данные о том, что достаточно длительное существование метаболического

Таблица 3

Характеристика биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, в зависимости от наличия ЭКГ признаков МК у мужчин с КА

Биомолекулы активности висцеральных адипоцитов (M±m)	ЭКГ маркеры МК		P
	Есть ЭКГ признаки ГЛЖ, N=81	Нет ЭКГ признаков ГЛЖ, N=42	
МС	N=62; 76,5%*	N=24; 57,1%	0,006
ФНО, пг/мл	3,4±0,5	4,1±0,8	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	14,1±2,1	15,3±3,7	>0,05
вчСРП, мг/л	6,8±1,3	5,1±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	9,5±1,5	7,4±1,2	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	7,7±0,6*	10,2±1,3	0,045
Резистин, нг/мл	11,2±0,7	9,3±0,9	>0,05
Есть ЭКГ признаки синдрома TV1>TV6, N=30		Нет ЭКГ признаков синдрома TV1>TV6, N=93	
МС	N=22; 73%	N=64; 68,8%	>0,05
ФНО, пг/мл	3,3±1,1	3,7±0,5	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	12,3±1,9	15,2±2,3	>0,05
вчСРП, мг/л	6,9±1,4	5,3±1,2	>0,05
Лептин, нг/мл	9,7±3,0	8,5±1,0	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	7,5±1,0	8,9±0,7	>0,05
Резистин, нг/мл	13,6±1,4*	9,4±0,6	0,009
Есть ЭКГ признаки изменения зубца Т, N=72		Нет ЭКГ признаков изменения зубца Т, N=51	
МС	N=60; 83%	N=26; 51%	0,002
ФНО, пг/мл	3,8±0,7	3,2±0,5	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	12,1±1,3	15,7±2,1	>0,05
вчСРП, мг/л	6,4±1,4	5,5±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	7,8±1,5	10,1±1,5	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	8,9±0,7	7,9±1,0	>0,05
Резистин, нг/мл	11,8±0,9*	8,9±0,6	0,012
Есть ЭКГ признаки нарушения ритма и проводимости, N=80		Нет ЭКГ признаков нарушения ритма и проводимости, N=43	
МС	N=63; 78,7%	N=23; 53%	0,004
ФНО, пг/мл	4,4±0,6*	2,3±0,4	0,023
ИЛ 6, пг/мл	16,8±2,8*	10,7±1,2	0,009
вчСРП, мг/л	6,3±1,3	5,6±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	10,7±1,6*	5,7±0,7	0,008
Адипонектин, мкг/мл	9,1±0,8	7,5±0,8	>0,05
Резистин, нг/мл	10,1±0,8	11,4±0,9	>0,05

Примечание: * — различия между группами при $p=0,009$; данные представлены как $M\pm m$.

синдрома способствует формированию структурных изменений, к которым относится гипертрофия левого желудочка. Необходимость выявления этих изменений подчеркнута во многих современных рекомендациях по ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6, 13].

Уровень ФНО-альфа в крови у мужчин с КА и с ЭКГ признаками повышения сегмента ST в 1,77 раза был выше, чем у мужчин без признаков повышения сегмента ST ($p=0,24$). В подгруппе мужчин с КА и с ЭКГ признаками синдрома TV1>TV6 (30 человек) уровень в крови резистина был выше в 1,4 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков синдрома TV1>TV6. ЭКГ признаки изменений зубца Т были выявлены у 72 пациентов с КА. В этой подгруппе у 83% мужчин был МС, а уровень в крови

резистина оказался выше в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков изменений зубца Т. Наконец, ЭКГ признаки нарушений ритма и проводимости (аритмии) были выявлены у 80 пациентов с КА. В этой подгруппе у 78,7% мужчин присутствовал МС, а уровни в крови ИЛ-6 и лептина оказались выше в 1,6 и 1,9 раз, соответственно, в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков аритмий.

С целью учета совокупного влияния наличия МС и патогенетически значимых для его развития биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, а также анамнеза пациентов на развитие электрокардиографических признаков МК, которые могут быть ассоциированы с метаболическим синдромом у мужчин с коронарным атеросклерозом проведен многофакторный регрессионный ана-

лиз с построением мультивариантных моделей, где зависимыми переменными являлись электрокардиографические признаки МК. Получены следующие положительные ассоциации: ЭКГ признаки ГЛЖ с наличием МС ($B=1,206$, $OR=3,340$, $p=0,05$); повышение сегмента ST с уровнем в крови ФНО-альфа ($B=0,190$, $OR=1,209$, $p=0,010$); нарушения ритма и проводимости с уровнями в крови ФНО-альфа ($B=0,242$, $OR=1,162$, $p=0,041$) и лептина ($B=0,230$, $OR=1,097$, $p=0,046$); синдром $TV1>TV6$ с уровнем в крови резистина ($B=0,371$, $OR=1,172$, $p=0,001$); вариабельность зубца Т с уровнем в крови резистина ($B=0,235$, $OR=1,101$, $p=0,028$).

Полученные результаты согласуются с подобными, более ранними наблюдениями и заключениями о том, что с увеличением ФНО-альфа прогрессирует дисфункция миокарда, развиваются нарушения ритма и проводимости [14]. С одной стороны, это данные о важной патогенетической роли ФНО-альфа, который активно продуцируется висцеральными адипоцитами, нарушает функцию рецепторов к инсулину и является одним из основных медиаторов инсулинорезистентности при ожирении. С другой стороны, это подтверждает известные ассоциации между нарушениями ритма и проводимости и наличием метаболического синдрома и других метаболических и гормональных нарушений [3]. Полученные результаты не только подтверждают важную роль лептина и резистина в развитии метаболических нарушений при МС [10, 11], но и указывают на значимое влияние биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов на возникновение и развитие МК. Длительное существование МС способствует формированию морфологических изменений, к которым относится ГЛЖ.

Связь ГЛЖ с ожирением подтверждают результаты исследования F. Guerra и др., выполненного на 380 больных с эссенциальной АГ в возрасте 65 лет и старше [6]. Эти закономерности соответствуют представлениям о формировании характерных структурных изменений сердца при ожирении, повышающих риск внезапной сердечной смерти, что как полагают, во многом опосредовано обменными нарушениями, описанными при МС [14, 15].

Заключая в целом полученные результаты, необходимо отметить, что метаболические и гормональные нарушения при МС, по-видимому, могут играть значимую роль в развитии и прогрессии МК. При развитии и прогрессии атеросклероза, в том числе коронарного, на фоне МС эти патологические изменения миокарда, вероятно, становятся более выраженными. По-видимому, существует прямая патогенетическая связь развития на фоне МС метаболической кардиомиопатии независимо от развития коронарного атеросклероза. Поэтому изучение ЭКГ диагностики и ЭКГ маркеров МК представляется важным и актуальным у лиц не только с МС, но и особенно, у лиц с КА и ИБС на фоне МС. Выявленные у мужчин с КА неспецифические ЭКГ признаки (ЭКГ признаки ГЛЖ, нарушения ритма и проводимости, изменения зубца Т, повышение сегмента ST) метаболической кардиомиопатии и их связь с МС и биомаркерами секреторной активности висцеральных адипоцитов отражают общность влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие этих заболеваний.

Благодарности. Исследование выполнено по гранту РФФИ № 16-34-00128.

Литература

- Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51(2): 93-102.
- Chumakova GA, Veselovsky NG, Kozarenko AA, et al. Features of morphology, structure and function of heart in obesity. *Russ J Cardiol*, 2012; 4 (96): 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*, 2012; 4 (96): 93-9.
- Paksoy F, Ulaş T, Bes C, et al. Corrected Qt interval in patients with metabolic syndrome. *Dicle Med J*. 2011; 38: 274-7.
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *JACC*. 2008; 52: 1179-99.
- Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 795-801.
- Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, et al. The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Metabolic Syndrome is Dependent on Body Mass Index in Hypertensive Overweight or Obese Patients. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16630.
- Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiology for Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. Russian Scientific Society of Cardiology, Moscow, 2009, 32 p. Russian (Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2009, 32.
- Voevoda MI, Ragino Yul, Chernjavski AM, et al. High prevalence of metabolic syndrome in men with coronary atherosclerosis in Siberia. *Russian Journal of Cardiology*, 2010; 1: 65-70. Russian (Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. и др. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири. *Российский кардиологический журнал*, 2010; 1: 65-70.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Correlation of obesity and adipokines at risk of developing type 2 diabetes within a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2015; 4 (120): 59-67. Russian (Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородинкина Д.А. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 4(120): 59-67.
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.*, 2016; 8(2): 93-100.
- Ortega Moreno L, Copetti M, Fontana A, et al. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.*, 2016; 15: 17.
- Karastergiou K, Mohamed-Ali V, Jahangiri M, et al. Adiponectin for prediction of cardiovascular risk? *Br. J. Diabetes Vascular Dis.*, 2009; 9: 150-4.
- Di Chiara T, Argano C, Scaglione A, et al. Hypoadiponectinemia, cardiometabolic comorbidities and left ventricular hypertrophy. *Intern Emerg Med.*, 2015; 10(1): 33-40.
- Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2010; 12(2): 99-104.
- Ragino Yul, Timoshenko NA, Chernjavski AM, et al. Association of metabolic syndrome components with electrocardiographic markers of metabolic cardiomyopathy in men with coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*, 2015, 4: 68-72. Russian (Рагино Ю.И., Тимошенко Н.А., Чернявский А.М. и др. Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 4: 68-72.

ФАКТОРЫ РИСКА И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В., Осокина А. В., Кондрикова Н. В., Байракова Ю. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучить факторы риска и провести сравнительную характеристику критериев оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через 1 год после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Из 732 последовательных пациентов (586 мужчин и 146 женщин, медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ 504 обследованы повторно через 1 год после операции. Пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных и периферических артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измерялся в автоматическом режиме с помощью сфигмоманометра VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). В пробах крови исследовались показатели липидограммы. На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз); 70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов. Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака: переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9. Для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. Связь возможных факторов с вероятностью прогрессирования некоронарного атеросклероза оценивалась в модели логистической регрессии.

Результаты. Уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза. В динамике достоверно в обеих группах увеличился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, $p<0,001$) и снизился триглицеридов ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении значения ЛПИ были больше в группе без прогрессирования атеросклероза ($p<0,001$). В динамике в группе прогрессирования атеросклероза выявлено значимое снижение ЛПИ ($p<0,05$). В группе без прогрессирования ЛПИ, оставаясь в пределах нормальных значений, значимо снизился в течение года после КШ ($p<0,05$). Толщина КИМ в группе без прогрессирования атеросклероза значимо уменьшилась в течение года после оперативного вмешательства, в то время как в группе прогрессирования различия были не достоверны. При однофакторном логистическом регрессионном анализе вероятность выявления прогрессирования атеросклероза возрастала с увеличением возраста, при наличии в анамнезе курения перед операцией, с возрастанием уровней ОХС и ХС ЛПНП, а также со снижением СКФ и при исходном наличии мультифокального атеросклероза. В многофакторном анализе статистическую значимость сохранили поражение нескольких артериальных регионов и неблагоприятный липидный профиль.

Заключение. Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза отмечается у 25,6% пациентов. Через год после КШ ЛПИ уменьшается независимо от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза. Факторами, ассоциированными с прогрессированием атеросклероза, являлись наличие МФА, уровень ОХС и ХС ЛПНП.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 117–125

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>

Ключевые слова: атеросклероз, прогрессирование, коронарное шунтирование, лодыжечно-плечевой индекс.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Безденежных А. В. * — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Казачек Я. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Кондрикова Н. В. — к.м.н., н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Байракова Ю. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
bezdav@kemcardio.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МК — митральный клапан, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПА — периферические артерии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЧА — радиочастотная абляция, СД — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 21.06.2016

Рецензия получена 06.07.2016

Принята к публикации 13.07.2016

THE RISK FACTORS AND EVALUATION CRITERIA FOR PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS IN ONE YEAR POST CORONARY BYPASS

Bezdenzhnykh A. V., Sumin A. N., Kazachek Ya. V., Osokina A. V., Kondrikova N. V., Bayrakova Yu. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To assess risk factors and to compare evaluation criteria of non-coronary atherosclerosis progression in coronary heart disease patients in 1 year post coronary bypass surgery (CBG).

Material and methods. Of 732 consecutive patients (586 males, 146 females, median age 59 y.o.) underwent CBG, 504 were investigated second time in 1 year after operation. Patients underwent ultrasound study (US) of carotid and peripheral arteries with measurement of intima-media thickness. Ankle-brachial index (ABI)

was measured automatically with sphygmomanometer VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Japan). In blood, lipids were tested. Based on the stenosis indexes NASCET and ECST, the groups were selected: <30% (minor stenosis); 30–49% (moderate stenosis); 50–69% (severe stenosis); 70–99% (critical stenosis); occlusion; absence of stenoses. Criteria for progression of atherosclerosis was existence of at least one sign: transition of non-coronary stenosis from one group to another by US; decrease of ABI during 1 year below 0,9 in normal baseline;

decrease of ABI >10% if the baseline ABI lower than 0,9. For analysis, two groups were selected: group 1 (n=375) without progression, and group 2 (n=129) with progression of atherosclerosis. The relation of possible factors to probability of non-coronary atherosclerosis progression was evaluated in logistic regression model.

Results. Levels of the total cholesterol (TC) and low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) were higher in patients with progression of atherosclerosis. In dynamics, significantly in both groups the level of high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) increased ($p<0,001$), and triglycerides decreased ($p<0,05$). In intergroup analysis, ABI values were higher in the group with no progression of atherosclerosis ($p<0,001$). In dynamics, in the group of atherosclerosis progression there was significant ABI decrease ($p<0,05$). In non-progression group ABI, remaining in reference range, significantly decreased during a year after CBG ($p<0,05$). Thickness of CIM in the non-progression group significantly decreased during a year post-surgery, but in progression group the difference was non-significant. In monofactorial logistic regression, probability of atherosclerosis progression

increased with the increase of age, in smoking anamnesis before surgery, in increase of TC and LDL-C, as with GFR decline and in baseline multifocal atherosclerosis presence. Multifactorial analysis showed remaining statistical significance for the several arterial regions, and adverse lipid profile.

Conclusion. In one year post-CBG, progression of non-coronary atherosclerosis is marked in 25,6% of patients. In one year post-CBG, ABI decreases independently from the presence of non-coronary atherosclerosis. Factors associated with atherosclerosis progression, were multifocality, level of TC and LDL-C.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 117–125

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-117-125>

Key words: atherosclerosis, progression, coronary bypass, ankle-brachial index.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Динамика атеросклеротического процесса в большинстве исследований оценивается по изменению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях. Отдельные работы, имеющие целью оценку проявлений периферического атеросклероза, изучают прогрессирование по изменению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Большинство исследований включают пациентов либо исходно здоровых, либо имеющих определенную патологию (СД, ХБП), но без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3].

Учитывая системный характер патологии, ранее был предложен термин “мультифокальный атеросклероз” (МФА), под которым понимается гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза [4]. Однако данный термин требует актуализации, поскольку ранее в наших исследованиях показано, что наличие и менее выраженных стенозов (от 30%) в артериях дуги аорты и периферических артериях имеет неблагоприятное прогностическое значение при проспективном наблюдении больных с острым коронарным синдромом [5]. Кроме того, несмотря на ряд исследований, данные о комплексной клинической оценке, а также диагностические подходы к выявлению МФА и его прогрессированию, противоречивы и не систематизированы [6, 7].

Для пациентов, страдающих атеросклерозом, актуальной является проблема открытой реваскуляризации миокарда. Системный воспалительный ответ, возникающий как реакция на искусственное кровообращение (ИК), может способствовать прогрессированию атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ). Целью настоящего исследования стало изучение факторов риска, а также сравнительная характеристика критериев оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через 1 год после КШ.

Материал и методы

С 22 марта 2011 г по 22 марта 2012 г в НИИ КПССЗ проводился регистр коронарного шунтирования. Всего в Регистр были включены 732 последовательных пациента (586 мужчин и 146 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ в кардиохирургической клинике НИИ КПССЗ. У девяти из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 12 отказано в реваскуляризации миокарда. Через 1 год после проведенного вмешательства осуществлялась связь с оперированными пациентами. Контакт проводился по телефону, после чего пациент приглашался в центр исследования. При невозможности выйти на связь по телефону, пациенту отправлялось письмо с контактными данными исследователей и приглашением для обследования. Таким образом, были приглашены 647 пациентов. Из 732 пациентов исходной выборки в послеоперационном периоде и в течение года после КШ умерло 37 пациентов. С 36 пациентами не удалось выйти на связь, 143 отказались от визита в центр, посетили центр исследования 504 человека (391 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 33 до 77 лет.

Всем пациентам как на дооперационном этапе, так и на контрольном визите проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных и периферических артерий на аппарате “Аloka 5500” с оценкой толщины КИМ. При выявлении стенозов 50% и более, высоких скоростных показателей в зоне стеноза его выраженность уточнялась с помощью компьютерной томографической ангиографии или прямого ангиографического исследования. Также в скрининговом порядке выполнялось ультразвуковое исследование периферических артерий. При наличии клиники хронической ишемии 2б и более и степени сужения просвета артерии 70% и более проводилось уточнение анатомии при помощи компьютерной томографической ангиографии или инвазивного

ангиографического исследования. При определении МФА учитывали стенозы артерий любой локализации от 30% и более, также бассейн считался пораженным, если на нем ранее была проведена процедура реваскуляризации.

Определение ЛПИ проводилось в автоматическом режиме с помощью сфигмоманометра VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония).

В пробе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз); 70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов.

Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9.

Таким образом, для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. С учетом имеющихся литературных данных по прогрессированию атеросклероза некоронарных артерий, мы постарались представить его распространенность в зависимости от применяющихся критериев (рис. 1). Так, минимальной она была при оценке динамики стенозов в периферических артериях (0,4%), в то время как пристальное внимание к брахиоцефальному руслу, а также оценка динамики ЛПИ, позволили увеличить количество пациентов с выявленным прогрессированием атеросклероза.

Выделенные группы сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследований.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Статистический анализ. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 6.0”. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me [LQ;UQ]), сравнение проводилось с использованием критерия

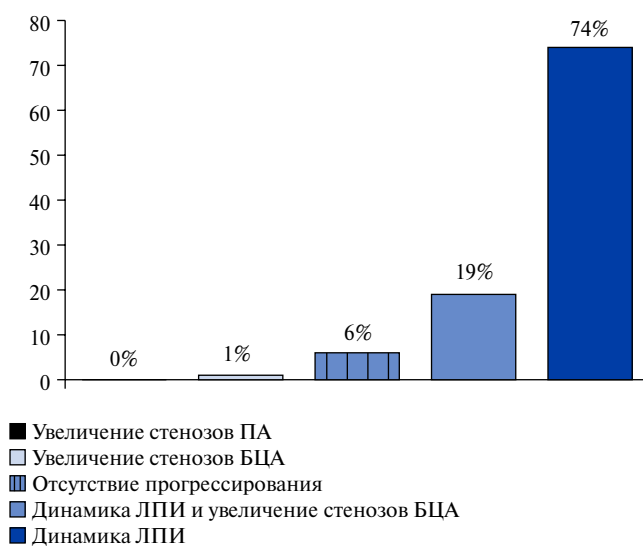


Рис. 1. Распространенность прогрессирования некоронарного атеросклероза через 1 год после КШ в зависимости от диагностического критерия.

Сокращения: ПА — периферические артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, БЦА — брахиоцефальные артерии, КШ — коронарное шунтирование.

Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса для малых выборок. Оценка динамики признаков до и после КШ оценивалась в группах при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Связь возможных факторов с вероятностью прогрессирования некоронарного атеросклероза оценивалась в модели логистической регрессии. В качестве предполагаемых предикторов приняты: пол, возраст, наличие ОНМК в анамнезе, реваскуляризация миокарда в условиях ИК, курение, сахарный диабет 2 типа (СД), СКФ, уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, факт приема статинов и ИАПФ в течение года после КШ. Также в логистический регрессионный анализ включалось количество пораженных артериальных бассейнов. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

В таблице 1 сопоставлены клинические и демографические показатели в выделенных группах. Пациенты с прогрессированием были несколько старше ($p=0,065$), среди них было исходно больше курильщиков ($p=0,013$), через год в обеих группах распространенность курения уменьшилась, межгрупповые различия нивелировались. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-анамнестическим характеристикам, а также по терапии в течение года после операции. Пациенты с прогрес-

Таблица 1

Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Возраст (лет)	59,0 [54,0;64,0]	59,0 [54,0;64,0]	60,0 [55,0;66,0]	0,065
Мужчины (n, %)	391 (77,6)	288 (76,8)	103 (79,8)	0,474
ИМТ (кг/см ²)	27,9 [25,2;31,2]	27,8 [25,3;31,3]	27,9 [24,5;30,5]	0,305
ПИКС (n, %)	312 (61,9)	225 (60,0)	87 (67,4)	0,133
АГ (n, %)	444 (88,1)	331 (88,3)	113 (87,6)	0,839
ОНМК (n, %)	38 (7,5)	24 (6,4)	14 (10,9)	0,098
Сахарный диабет (n, %)	86 (17,1)	59 (15,7)	27 (20,9)	0,176
Курение (n, %)	170 (33,7)	115 (30,7)	55 (42,6)	0,013
Курение ¹ (n, %)	94 (18,7)	65 (17,3)	29 (22,5)	0,195
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	258 (51,2)	172 (45,9)	86 (66,7)	<0,001
Переменяющаяся хромота (n, %)	62 (12,3)	42 (11,2)	20 (15,5)	0,199
“Новая” переменяющаяся хромота ¹ (n, %)	11 (2,2)	5 (1,3)	6 (4,7)	0,026
ИАПФ (n, %)	381 (75,6)	285 (76,0)	96 (74,4)	0,718
Статины (n, %)	439 (87,1)	323 (86,1)	116 (89,9)	0,268

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Тяжесть поражения коронарного русла и перенесенные ранее вмешательства на артериях

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Ствол ЛКА ≥50% (n, %)	110 (21,8)	85 (22,7)	25 (19,4)	0,436
Поражение 1 КА (n, %)	120 (23,8)	89 (23,7)	31 (24,0)	0,945
Поражение 2 КА (n, %)	141 (28,0)	101 (26,9)	40 (31,0)	0,374
Поражение 3 и более КА (n, %)	202 (40,1)	153 (40,8)	49 (38,0)	0,574
ЧКВ в анамнезе (n, %)	44 (8,7)	40 (8,5)	4 (12,1)	0,475
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	31 (6,2)	29 (6,2)	2 (6,1)	0,982
КШ в анамнезе (n, %)	5 (0,99)	5 (1,1)	-	0,552
КЭЭ в анамнезе (n, %)	13 (0,6)	13 (2,8)	-	0,334

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование.

сированием имели большее исходное количество пораженных артериальных бассейнов ($p<0,001$). Переменяющаяся хромота перед КШ выявлялась одинаково часто, через год “новая” клиника хронической ишемии нижних конечностей выявлялась более чем в три раза чаще в группе с прогрессированием некоронарного атеросклероза ($p=0,026$).

При анализе анатомических характеристик коронарных артерий различия между группами не выявлены (табл. 2). С этим связано и отсутствие различий по количеству коронарных шунтов, наложенных во время операции (табл. 3). Сочетанные с КШ процедуры проводились одинаково часто в обеих группах. Можно отметить лишь тенденцию к большей частоте симультанных реконструкций сонных артерий в группе с прогрессированием ($p=0,074$). Группы были сопоставимы по длительности ИК и общей длительности операции.

Такие показатели липидного обмена, как ОХС и ХС ЛПНП, были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза после КШ (табл. 4). В динамике через год достоверно в обеих группах увеличился уровень ХС ЛПВП ($p<0,001$) и снизился триглицеридов ($p=0,045$ в группе без прогрессирования, $p<0,001$ в группе прогрессирования). Уровень ОХС и ХС ЛПНП через год был выше в группе с прогрессированием атеросклероза, причем для ХС ЛПНП межгрупповые различия достигли статистической значимости. В течение года достижение целевых показателей липидного спектра отмечено только у 28% пациентов по уровню ОХС и у 15% по уровню ХС ЛПНП, без межгрупповых различий (табл. 4).

Динамика ЛПИ отражена на рисунке 2. При межгрупповом сравнении значения ЛПИ справа и слева были больше в группе без прогрессирования

Таблица 3

Основные характеристики оперативного вмешательства и распространенность периоперационных осложнений

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Операция с ИК (n, %)	448 (88,9)	333 (88,8)	115 (89,2)	0,914
Длительность ИК (мин)	95,0 [78,0;110,0]	95,5 [78,5;110,5]	93,5 [78,0;109,0]	0,933
Длительность операции (мин)	240,0 [204,0;273,0]	240,0 [198,0;300,0]	246,0 [204,0;264,0]	0,739
Более 1 коронарного шунта (n, %)	413 (81,9)	303 (83,5)	110 (87,3)	0,307
Более 2 коронарных шунтов (n, %)	258 (51,2)	189 (52,1)	69 (54,8)	0,602
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	10 (1,9)	5 (1,3)	5 (3,9)	0,074
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,6)	0,102
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (1,6)	0,458
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	21 (4,2)	16 (4,3)	5 (3,9)	0,949
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	14 (2,8)	11 (2,9)	3 (2,3)	0,717

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартэктомия, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 4

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	P
ОХС (ммоль/л)	4,9 [4,2;5,9]	4,9 [4,1;5,8]	5,2 [4,3;6,5]	0,017
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 [0,8;1,2]	1,0 [0,8;1,2]	0,9 [0,9;1,1]	0,115
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,9 [2,3;3,7]*	2,9 [2,2;3,6]*	3,3 [2,5;4,3]*	0,017
ТАГ (моль/л)	1,7 [1,3;2,3]*	1,7 [1,3;2,3]*	1,7 [1,3;2,3]*	0,433
ОХС ¹ (ммоль/л)	4,8 [3,8;5,7]	4,8 [3,8;5,7]	4,8 [3,9;5,9]	0,455
ХС ЛПВП ¹ (ммоль/л)	1,2 [1,0;1,5]	1,0 [1,2;1,5]	1,0 [1,2;1,5]	0,990
ХС ЛПНП ¹ (ммоль/л)	2,67 [2,1;3,7]*	2,6 [2,0;3,6]*	2,9 [2,2;3,8]*	0,031
ТАГ ¹ (моль/л)	1,4 [1,0;2,1]*	1,4 [1,0;2,0]*	1,6 [1,1;2,2]*	0,112
Достижение целевых значений ОХС (n, %)	141 (28,0)	108 (28,8)	33 (25,6)	0,482
Достижение целевых значений ХС ЛПНП (n, %)	76 (15,1)	62 (16,5)	14 (10,9)	0,120
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	81,8 [65,4;101,8]	82,6 [66,4;103,5]	76,2 [64,3;95,8]	0,072
ФВ ЛЖ (%)	60,0 [50,0;64,0]	60,0 [51,0;64,0]	60,0 [50,0;64,0]	0,820
Толщина КИМ (мм)	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,0;1,2]	1,2 [1,1;1,2]	<0,001
Толщина КИМ ¹ (мм)	1,1 [0,9;1,1]	1,0 [0,9;1,1]*	1,1 [1,0;1,2]	<0,001

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до операции, ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТАГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа.

атеросклероза. ($p < 0,001$). Эта закономерность отмечалась как до операции, так и через год после нее. При изучении динамики ЛПИ в группе прогрессирования атеросклероза выявлено значимое его снижение как справа, так и слева ($p < 0,05$). Однако и в группе без прогрессирования ЛПИ значимо снизился в течение года после КШ ($p < 0,05$). Толщина КИМ в группе без прогрессирования атеросклероза значимо уменьшилась в течение года после оперативного вмешательства, в то время как в группе прогрессирования различия были недостоверны (рис. 3).

Вероятность прогрессирования атеросклероза в зависимости от того или иного фактора оценивалась с помощью логистической регрессии (табл. 5). При однофакторном анализе вероятность выявления прогрессирования атеросклероза возрастала с увеличением возраста, при наличии в анамнезе курения перед операцией, с возрастанием уровней ОХС и ХС

ЛПНП, а также со снижением СКФ и при исходном наличии МФА. При многофакторном анализе статистическую значимость влияния на вероятность выявления прогрессирования сохранили поражение нескольких артериальных регионов и неблагоприятный липидный профиль.

Обсуждение

В проведенном исследовании прогрессирование некоронарного атеросклероза, определенного на основании увеличения стенозов артерий и/или снижения ЛПИ, через 1 год после КШ было выявлено у 25,6% пациентов. При многофакторном логистическом регрессионном анализе предикторами выявления прогрессирования являлись наличие поражения нескольких артериальных бассейнов, а также уровень ОХС и ХС ЛПНП, определенный перед оперативным вмешательством.

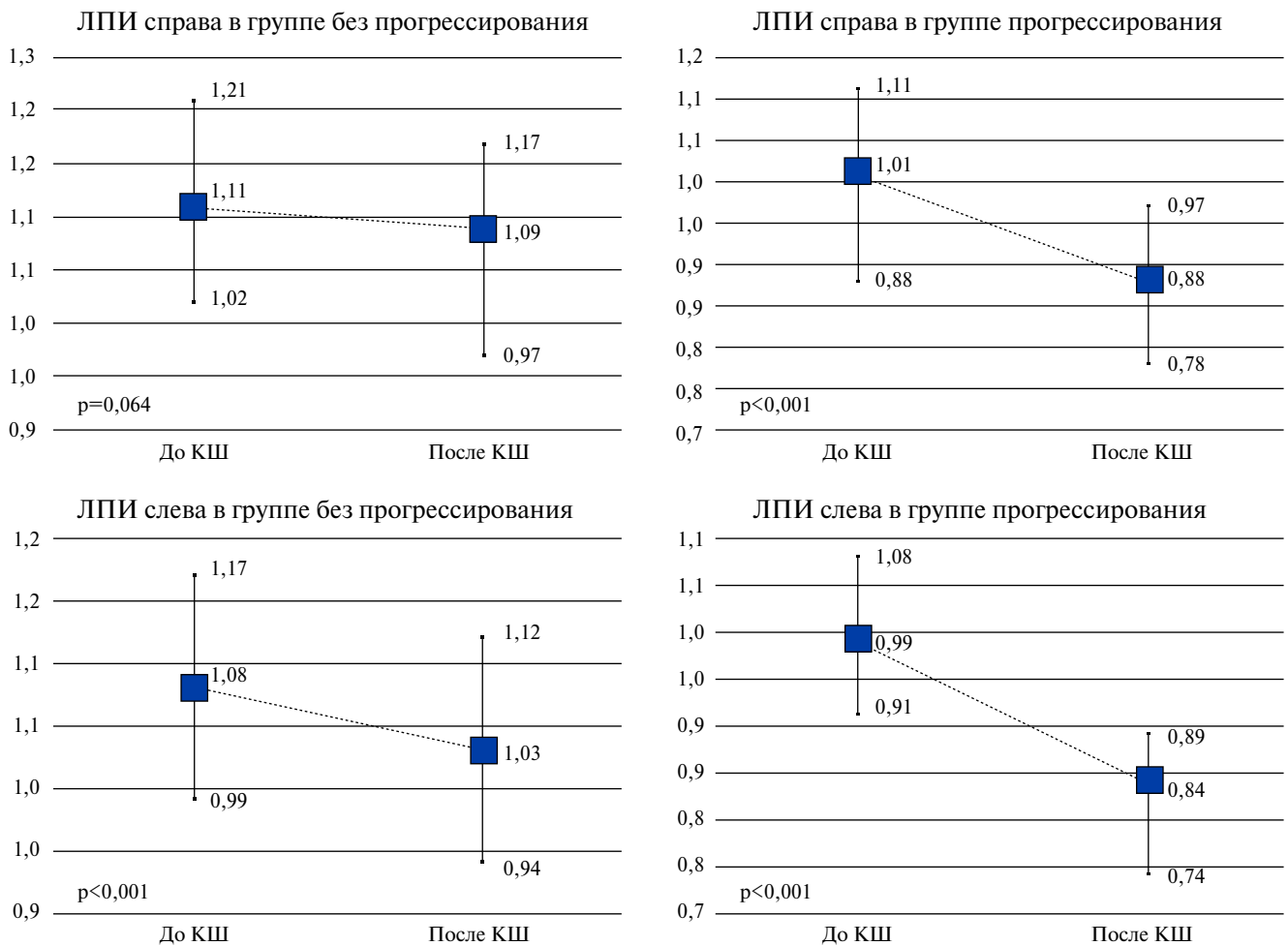


Рис. 2. Динамика лодыжечно-плечевого индекса у пациентов через 1 год после КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.
Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, КШ — коронарное шунтирование.

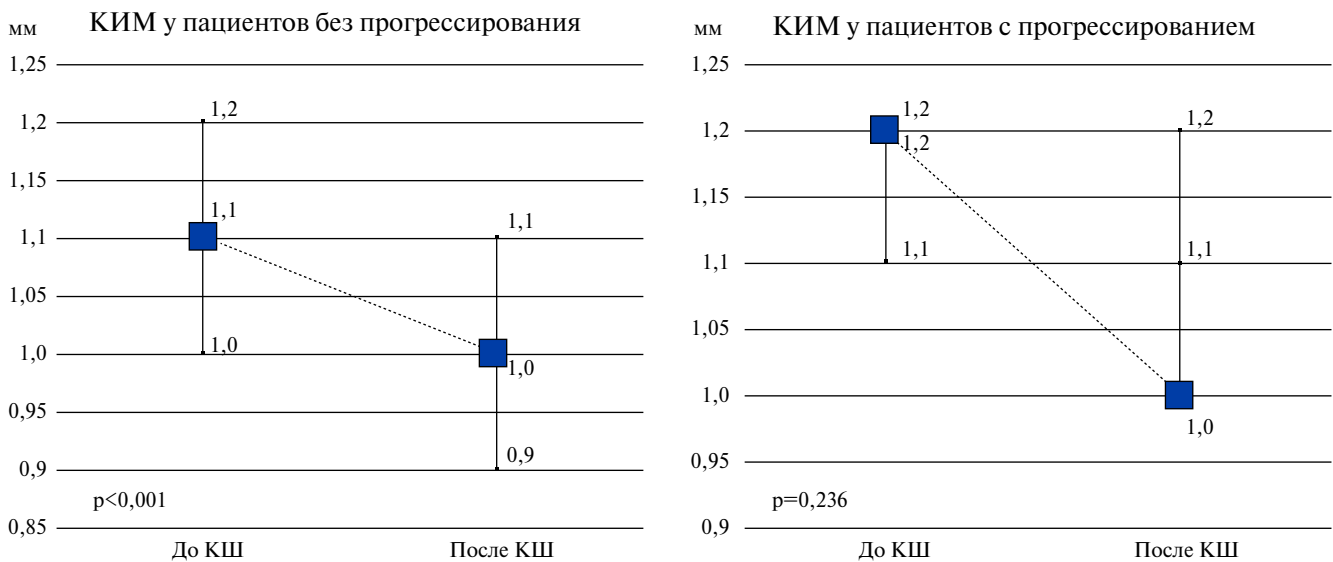


Рис. 3. Динамика толщины комплекса интима-медиа у пациентов через 1 год после КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.
Сокращения: КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 5

Факторы, влияющие на вероятность прогрессирования мультифокального атеросклероза через 1 год после КШ

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторная логистическая регрессия			
Пол	1,197	0,730-1,961	0,475
Возраст	1,028	1,002-1,056	0,037
ИМТ	0,966	0,920-1,014	0,162
ОНМК в анамнезе	1,780	0,890-3,563	0,102
Артериальная гипертензия	0,939	0,509-1,733	0,840
Курение до КШ	1,005	1,001-1,009	0,014
Курение после КШ	1,383	0,844-2,266	0,197
Сахарный диабет	1,418	0,853-2,357	0,177
ИК	1,036	0,532-2,017	0,917
Общий холестерин	1,218	1,063-1,397	0,005
ХС ЛПНП	1,261	1,047-1,518	0,014
ХС ЛПВП	1,034	0,633-1,689	0,893
ФВ ЛЖ	0,994	0,974-1,014	0,560
СФК СКД-ЕР1 до операции	0,993	0,986-1,000	0,053
Прием статинов через 1 год после КШ	1,437	0,753-2,740	0,270
Прием ИАПФ через 1 год после КШ	0,919	0,579-1,457	0,718
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	2,360	1,551-3,591	<0,001
Многофакторная логистическая регрессия			
ОХС	1,231	1,061-1,428	0,006
ХС ЛПНП	1,229	1,012-1,494	0,037
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	2,048	1,315-3,188	0,001

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИК — искусственное кровообращение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КШ — коронарное шунтирование, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

По данным исследований, доля пациентов в различных когортах пациентов, у которых произошло увеличение выраженности поражения некоронарных артерий, варьирует от 17 до 86% [3, 8, 9], однако в этих работах длительность наблюдения была существенно больше, чем в исследовании, проведенном нами. Кроме того, большая часть исследований проведена на пациентах, не имевших в анамнезе ССЗ. В настоящем исследовании распространенность прогрессирования атеросклероза превысила четверть выборки, причем это произошло в течение одного года наблюдения. Максимальная распространенность прогрессирования атеросклероза отмечена среди больных СД 2 типа в исследовании Bosevski M, et al. (2015). Так, при наблюдении в течение 2,5 лет усугубление атеросклероза, оцененное по изменению толщины КИМ, выявлено у 86% пациентов [9]. В то же время выраженность прогрессирования ПА у этой группы пациентов также значительно меньше, чем усугубление атеросклероза сонных артерий. В исследовании Eshcol J, et al. (2014) в течение 7 лет более чем 2500 пациентов с СД 2-го типа подвергались серийному УЗИ периферических артерий. У 7,6% на момент начала исследования был выявлен ПА, а его прогрессирование — только у 16,5%. Предикторами прогрессирования были возраст и уровень гликированного гемоглобина [10]. Как и в настоящем исследовании, у другой когорты пациентов, подвергшихся КШ, также произошел достаточно небольшой прирост случаев прогрессирования ПА: у больных СД 2-го типа и у пациентов без нарушений углеводного обмена прогрессирование едва превысило 5% пациентов [11]. Возникает вопрос об особенностях пациентов в Российской Федерации либо о дополнительном влиянии имеющихся ССЗ или проведенных вмешательств.

Динамика КИМ является наиболее частым критерием для установления прогрессирования атеросклероза, а традиционно выборку для анализа составляют лица, не имеющие ССЗ. Таким образом, КИМ представляется доступным и неинвазивным маркером, позволяющим оценивать динамику атеросклеротического процесса. В то же время, существует информация, которая снижает ценность КИМ в этой роли. Так, по результатам исследований рабочей группы PROG-IMT у 3,902 пациентов с СД из двадцати разных популяционных когорт при наблюдении в течение 3,6 лет не найдена связь между изменениями КИМ и сердечно-сосудистым риском [12]. Среднее отношение рисков составило 1,22 (95% ДИ 1,12-1,33) на одно стандартное отклонение величины КИМ, в то же время, отношение рисков для стандартного отклонения изменения КИМ было близко к единице 0,99 (0,91-1,08). В заключении исследователи не поддерживают оценку изменений КИМ как суррогатную конечную точку у больных диабетом [12].

Однако, в исследовании MESA [1], после исключения из анализа пациентов с СД значение КИМ как в целом, так и выше 75 перцентиля не являлось предиктором сердечно-сосудистых событий. Наиболее значимым предиктором был коронарный кальций, оцененный при МСКТ (ОР 3,12, 95% ДИ 2,44-3,99, $p < 0,001$). Кроме того, риск возникновения сосудистых катастроф предсказывало наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях (ОР 1,61, 95% ДИ 1,17-2,21, $p = 0,003$) [1]. Таким образом, значимость толщины КИМ в качестве прогностического инструмента подвергнута сомнению, поскольку низкая предсказательная ценность экстраполирована с пациентов с СД на лиц без нарушений углеводного обмена.

Отчасти подобные заключения можно объяснить недостатками диагностических подходов

к оценке значений КИМ. Так, Randrianarisoa E, et al. (2015) на выборке из 801 пациента без ССЗ предлагают новые нормальные значения толщины КИМ в зависимости от пола и возрастной категории пациентов. В отличие от традиционной верхней границы нормы 1 мм, эти значения существенно ниже. По мнению авторов, такой предел при оценке риска у каждого пациента следует рассматривать как устаревший [13].

Вероятно, глубокое понимание роли КИМ как при оценке прогрессирования атеросклероза, так и при определении клинической и прогностической значимости, может меняться при использовании ультразвукового исследования высокого разрешения. Это будет способствовать уменьшению зависимости методики от оператора. Также необходим поиск новых неинвазивных показателей, оценка динамики которых, наряду с КИМ и ЛПИ, позволит судить о прогрессировании атеросклеротического процесса. Таковым может являться оценка жесткости артериальной стенки [14].

Высокочувствительным методом выявления прогрессирования атеросклероза является ЛПИ, а автоматизированная методика измерения делает минимальными участие оператора и связанную с этим погрешность. В настоящем исследовании независимо от наличия или отсутствия ПА ЛПИ снижался. В группе с усугублением поражения артерий это было вполне ожидаемо, поскольку снижение ЛПИ было критерием разделения на группы. Однако и среди пациентов без прогрессирования атеросклероза ЛПИ хотя и оставался в пределах нормальных значений, тем не менее, был значимо меньше через год после КШ, по сравнению с предоперационным. В работе Alzamora MT, et al. (2016) при достаточно длительном наблюдении (2,5 года) подобный подход позволил выявить новые случаи появления ПА (4,3%) и оценить прогрессирование. Так, при наблюдении в течение 5 лет 2256 пациентов новые случаи ПА выявлены у 95 человек, что составило 4,2%, изменения ЛПИ более чем на 10% выявлены у 34% пациентов, при этом снижение произошло у 15%, а у 24% ЛПИ возрос [3]. В то же время, в течение 2,5 лет новые атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены у 41,8% пациентов. В этом исследовании получены сходные результаты с текущим анализом: предикторами прогрессирования атеросклеротических бляшек был ПА, исходное наличие бляшек, а также клиника перемежающей хромоты. При этом усугубление ПА выявляется реже, чем поражений сонных артерий. Существующая информация о про-

грессировании ПА различается как по оценке распространенности, так и по применяемым критериям прогрессирования. В более ранних исследованиях прогрессированием ПА считалась как динамика ЛПИ 15% с распространенностью около 10% [15], так и снижение ЛПИ более чем на 10% [8]. На данный момент является доказанной неблагоприятная прогностическая значимость низкого ЛПИ. Соответственно, имеет смысл и оценка динамики этого показателя при снижении его ниже нормальных значений. В настоящем исследовании критерием прогрессирования ПА считалось снижение его ниже нормального значения, и при исходно сниженном — дополнительное уменьшение на 10%.

Таким образом, ЛПИ может являться достаточно информативным способом оценки прогрессирования атеросклероза. Выраженность динамики ЛПИ необходимая и достаточная для выявления прогрессирования, влияние показателя ЛПИ на прогноз в данной выборке, а также исследование роли патологического высокого ЛПИ (либо снижение в рамках нормальных значений) должны стать предметом дальнейших исследований.

Вероятно, также на распространенность прогрессирования влияет и подход к определению терминов: если одни исследования усугублением атеросклеротического поражения считали увеличение КИМ или динамику ЛПИ [3], то другие — увеличение выраженности атеросклеротических бляшек [7]. Ранее в наших работах обсуждалась проблема подхода к определению МФА [6], очевидно, что и для обсуждения прогрессирования нужен унифицированный подход.

Заключение

Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза, оцененное по изменению выраженности стенозов артерий и/или отрицательной динамике ЛПИ, отмечается у 25,6% пациентов. У больных с прогрессированием атеросклероза толщина комплекса интима-медиа остается неизменной, в то время как у пациентов без прогрессирования она уменьшается. Лодыжечно-плечевой индекс при измерении через год после КШ уменьшается независимо от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза. Факторами, ассоциированными с прогрессированием некоронарного атеросклероза являлись наличие МФА, уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. Критерии усугубления атеросклеротического процесса и выраженность их изменений должны являться предметом дальнейших исследований.

Литература

- Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan; 8(1). pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
- Garimella PS, Ix JH, Katz R, et al. Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan; 65(1): 33-40. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.014.
- Alzamora MT, Forés R, Pera G, et al. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jan 12; 16(1): 8. doi: 10.1186/s12872-015-0170-6
- Bokerija LA, Buharin VA, Rabotnikov VS. Surgical treatment of patients with coronary heart disease with atherosclerosis of brachiocephalic arteries. Moscow. A.N. Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery Izdatel'stvo im. A. N. Bakuleva, 2006, p 175. Russian (Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ, 2006. 175 С).
- Barbarash LS, Kashtalap VV, Zikov MV, et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2010; 3, 5: 31-6. Russian (Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 3, 5: 31-6).
- Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex Issues for Cardiovascular Diseases*. 2013; 3: 4-11. Russian (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 3: 4-11)
- Kashtalap VV, Barbarash OL, Kolomytseva IS, et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2013; 33 (6): 23-8. Russian (Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломцева И.С. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 33 (6): 23-8).
- Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, et al. Differences in the ankle-brachial index in the general population after 4 years of follow-up. *Vasa*. 2013 Mar; 42(2): 112-9. doi: 10.1024/0301-1526/a000254.
- Bosevski M, Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Oct 16; 11: 549-53. doi: 10.2147/VHRM.S79079
- Eshkol J, Jebarani S, Anjana RM, et al. Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2014 Sep-Oct; 28(5): 627-31. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.013.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology*. 2014; 4: 5-17. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2014; 4: 5-17).
- Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015 Oct; 38(10): 1921-9. doi: 10.2337/dc14-2732
- Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery-an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015 Nov; 44(6): 444-50. doi: 10.1024/0301-1526/a000467
- Sumin AN, Shcheglova AV, Osokina AV, et al. Cardiac-ankle vessel index and short term results of coronary bypass grafting in coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 1(117): 78-84. Russian (Сумин А.Н., Щеглова А.В., Осокина А.В. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и непосредственные результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 1(117): 78-84).
- Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Sep 12; 165(16): 1896-902.

ЗДОРОВЬЕ КАРДИОЛОГОВ: КТО, ЕСЛИ НЕ ОНИ?

Ротарь О. П.¹, Орлов А. В.¹, Бояринова М. А.¹, Солнцев В. Н.¹, Таничева А. А.², Конради А. О.^{1,3}, Шляхто Е. В.¹

Цель. Оценить распространенность сердечно-сосудистых факторов риска среди врачей, принявших участие в Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016г).

Материал и методы. Во время конгресса кардиологов 2016г в Екатеринбурге 535 участников были скринированы на предмет наличия сердечно-сосудистых факторов риска. Участники заполнили опросник относительно социального статуса, характера питания и двигательной активности, статуса курения, частоты потребляемого алкоголя, приема терапии. Антропометрия выполнялась в соответствии со стандартными процедурами. Артериальное давление (АД) измерялось на правой руке в сидячем положении после 5-минутного отдыха автоматическим тонометром OMRON (Япония). Уровень холестерина и глюкозы крови измеряли экспресс-методом с помощью EasyTouch® GCHb (Тайвань). Для сравнения с общей популяцией использовались данные из исследования ЭССЕ-РФ.

Результаты. Профиль питания у врачей оказался смещен в сторону более здорового в сравнении с общей популяцией: отмечена высокая распространенность достаточного потребления рыбы, овощей и фруктов и невысокий уровень злоупотребления солью, а уровень гиподинамии сопоставим с популяционным. За последние 10 лет среди врачей почти вдвое снизилась распространенность курения и увеличилась — гиперхолестеринемии, а распространенность ожирения, артериальной гипертензии сохраняются прежними. Приверженность к антигипертензивной и гиполипидемической терапии остается низкой. Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE среди врачей преимущественно невысокий.

Заключение. У врачей (половина из которых — кардиологи), посещающих научно-образовательные мероприятия, продемонстрирован более здоровый профиль факторов образа жизни в сравнении с общей популяцией. Исключением оказалась гиподинамия, что, по-видимому, может быть причиной высокой распространенности ожирения среди представителей медицинского сообщества. За последнее десятилетие отмечено снижение распространенности курения, но не улучшилась приверженность к антигипертензивной терапии и выявлен рост встречаемости гиперхолестеринемии среди врачей.

Ключевые слова: скрининг, сердечно-сосудистый, факторы риска, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Общероссийская общественная организация "Российское кардиологическое общество", Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский Национальный Исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия.

Ротарь О. П. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, Орлов А. В. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, Бояринова М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, Солнцев В. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, Таничева А. А. — исполнительный директор, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр РАН, заместитель генерального директора по научной работе, Шляхто Е. В. — профессор, академик РАН, генеральный директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Рукопись получена 30.04.2017
Рецензия получена 02.05.2017
Принята к публикации 10.05.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 126–131
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-126-131>

HEALTH OF THE CARDIOLOGISTS: WHO IF NOT THEY?

Rotar O. P.¹, Orlov A. V.¹, Boyarionova M. A.¹, Solntsev V. N.¹, Tanicheva A. A.², Konradi A. O.^{1,3}, Shlyakhto E. V.¹

Aim. To assess the prevalence of cardiovascular risk factors among clinicians attended the Russian National Congress of Cardiology (Ekaterinburg, September 20-23, 2016).

Material and methods. During the Congress, 535 participants were screened on the presence of cardiovascular risk factors. Participants filled the questionnaire on social status, food preferences and activity, smoking, alcohol consumption, medications intake. Anthropometry was done according to standards. Blood pressure (BP) was measured on the right arm, sitting, after 5-minute rest, by automatic tonometer OMRON (Japan). Cholesterol level and blood glucose were measured by express-method with EasyTouch® GCHb (Taiwan). For comparison with the general population, the data from ESSE-RF study was included.

Results. Food preferences in doctors were shifted towards healthier comparing to general population: quite high prevalence of enough fish, vegetables and fruits, and low level of salt overconsumption; hypodynamia level was comparable with populational. During the last 10 years, there was two-fold decrease of smoking prevalence, and increase of hypercholesterolemia, and obesity and hypertension prevalence remained same. Adherence to antihypertension and hypolipidemic treatment is still low. Cardiovascular risk by SCORE among doctors is not high.

Conclusion. In clinicians participating in scientific-educational events (half of them — cardiologists), a healthier profile was found, of the risk factors, comparing to general population. The only exception was hypodynamia which is probably a cause of obesity prevalent among medical society. During the last decade, there is a decrease of smoking prevalence noted, but there is no increase in antihypertension therapy adherence, and there is an increase of hypercholesterolemia among clinicians.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 126–131
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-126-131>

Key words: screening, cardiovascular, risk factors, obesity, hypercholesterolemia, arterial hypertension.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Russian Society of Cardiology, Saint-Petersburg; ³Saint-Petersburg National Research University of Informational Technologies, Mechanics and Optics, Saint-Petersburg, Russia.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующее место среди всех причин смертности населения в России. С каждым годом все больше усилий предпринимается, как в практической деятельности, так и в сфере научных исследований для борьбы с пандемией сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Огромное внимание уделяется разработке программ поддержания здорового образа жизни среди различных слоев общества и на различных уровнях: используется индивидуальный (персонифицированный) подход по воздействию на факторы сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента, а также предпринимаются усилия для изменения общественного сознания с помощью средств массовой информации, печатных изданий, регламентирующих законов. К сожалению, все вышеописанные меры не всегда приводят к ожидаемому результату, проводится поиск других возможностей воздействия на профиль поведенческих факторов риска населения.

Врачи терапевтического профиля являются наиболее информированной группой лиц в отношении факторов риска ССЗ и возможностей профилактики. Врачебное сообщество может выступать как “обучающая выборка” воздействия всех профилактических программ, направленных на информированность относительно ССЗ, и должна в последующем транслировать эти знания на свое окружение и пациентов. В связи с этим представляется интересным оценить распространенность факторов риска ССЗ среди врачей РФ.

Материал и методы

Во время кардиологического конгресса (г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016г) при поддержке Российского кардиологического общества и фармацевтической компании KRKA (Словения) среди участников врачебной специальности проводился скрининг факторов риска ССЗ. В исследование включались лица старше 18 лет, желающие добровольно пройти скрининговое обследование. Дополнительных критериев включения и исключения из исследования не было.

Всем участникам было предложено заполнить опросник, включающий вопросы о социальном статусе, характере питания и двигательной активности, продолжительности сна, наличии храпа, статусе курения, частоте потребляемого алкоголя, наличии хронических заболеваний и их терапии.

Полученные данные были классифицированы по следующим показателям:

- потребление соли — нормальным считалось потребление соли у лиц, которые не досаливали уже приготовленную пищу;
- потребление свежих овощей и фруктов — ежедневное потребление считалось достаточным;

- потребление рыбы — достаточным считалось потребление 1 и более раз в неделю;
- употребление алкоголя считалось повышенным, если составляло несколько раз в неделю и более;
- двигательная активность — длительность ходьбы в свободное от работы время более или равно 150 минут в неделю считалась достаточной;
- категория “курение”, согласно ответам, подразделялась по 2 критериям — некурящие (ответ “не курю”) и курящие (ответ “курю в настоящее время” или бросившие курить менее года назад).

Кроме того, участникам было предложено самостоятельно оценить состояние своего здоровья (по шкале от “отличное” до “плохое”).

Всем участникам было выполнено антропометрическое обследование в соответствии со стандартной процедурой: измерены рост и вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле — $(\text{рост}^2) (\text{м})^2 \cdot \text{вес} (\text{кг})$; измерена окружность талии (ОТ) в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии. Избыток массы тела определялся как $25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$. Ожирение детерминировалось по различным критериям: согласно ИМТ (при ИМТ более 30 кг/м^2) и согласно критерию ОТ с использованием критериев метаболического синдрома классификации JIS 2009 — ОТ более 94 см для мужчин и более 80 см — для женщин.

Измерение артериального давления (АД) производилось двукратно на правой руке в положении сидя с помощью автоматического тонометра OMRON (Япония), затем рассчитывали среднее давление из двух измерений. В группу лиц с артериальной гипертензией (АГ) были отнесены лица с уровнем систолического АД (САД) выше 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) выше 90 мм рт.ст., а также лица, получающие антигипертензивную терапию.

Забор крови для определения уровня холестерина и глюкозы выполнялся из безымянного пальца правой руки. Анализ осуществлялся на портативном анализаторе EasyTouch® GCNб (Тайвань) экспресс-методом. Гипергликемия определялась при уровне глюкозы крови выше и равном 6,1 ммоль/л или приеме сахароснижающей терапии. Гиперхолестеринемия определялась при значении общего холестерина выше 4,9 ммоль/л или наличии терапии статинами. Следует отметить, что не все участники были натошак, но в последнее время опубликованы данные, что тошачковый и нетошачковый уровни липидов схожи и сопоставимы в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений [1].

На основании возраста, пола, данных САД, общего холестерина и статуса курения всем пациентам был определен 10-летний риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE, сформированной на основе двух базовых публикаций Anderson KM, et al. (1991),

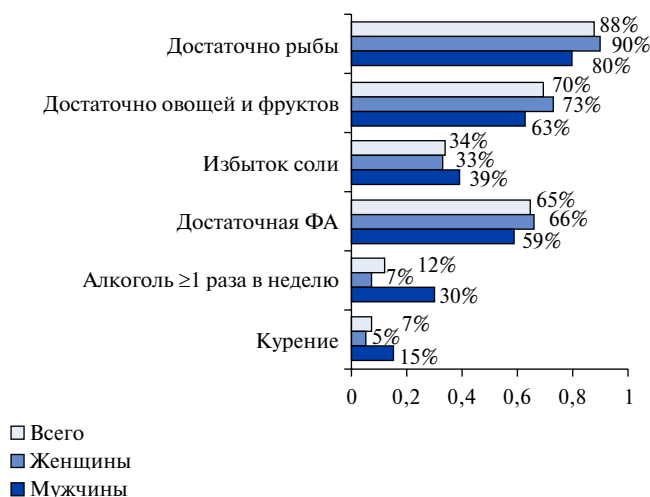


Рис. 1. Распространенность поведенческих факторов риска среди врачей в зависимости от пола.

Примечание: различия статистически значимые, $p < 0,05$.

Сокращение: ФА — физическая активность.

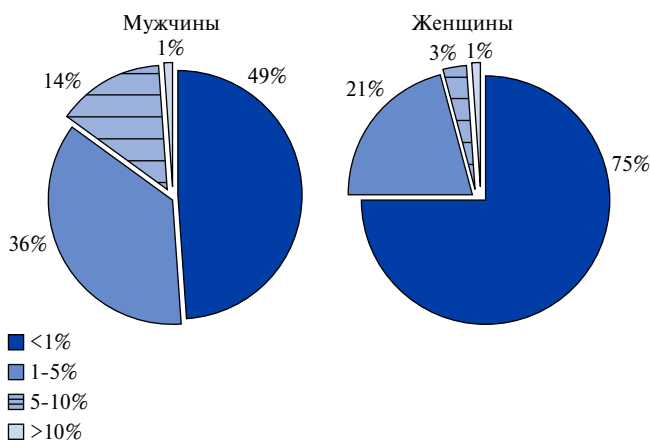


Рис. 3. Риск по шкале SCORE у мужчин и женщин.

Conroy RM, et al. (2003). По результатам выделялись группы лиц низкого (1%), промежуточного (1-5%), высокого (5-10%) и очень высокого (>10%) риска.

При анализе данных использовали следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, 25-й и 75-й процентиля при асимметричном распределении), критерий χ^2 для оценки сопряженности качественных признаков. Математико-статистический анализ данных реализован с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 17.0 (США).

Результаты

В рамках скрининга было обследовано 535 участников в возрасте 18-78 лет, среди которых студенты составили 193 человека и врачи — 342 (кардиологи — 166 (49%), терапевты — 76 (22%), неврологи — 7 (2%), врачи иных специальностей — 93 (27%)). В дальней-

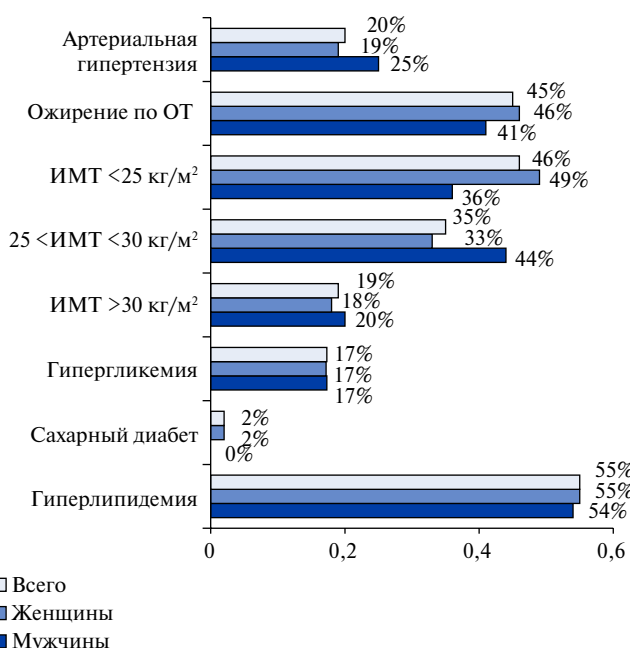


Рис. 2. Распространенность биологических факторов в зависимости от пола.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела.

ший анализ вошли только 342 участника врачебных специальностей, среди которых 78,1% были женского пола.

Среди врачей обращает на себя внимание высокое потребление рыбы и невысокий уровень злоупотребления солью. Отмечен высокий уровень потребления овощей и фруктов — 70% врачей потребляют достаточное количество. Значимые гендерные различия ($p < 0,05$) были отмечены для возраста (мужчины были несколько моложе женщин — $43,2 \pm 11,6$ и $47,0 \pm 11,7$ лет) и уровня САД (у мужчин было выше по сравнению с женщинами — $129,7 \pm 15,4$ мм рт.ст. и $122,8 \pm 16,3$ мм рт.ст.), а также ряда поведенческих факторов риска (рис. 1).

Всего курят 7% врачей с ожидаемыми гендерными различиями. Также независимо от возраста, женщины употребляют в 4 раза меньше алкоголя, чем мужчины. Однако распространенность повышенного употребления алкоголя у мужчин высока и составляет около трети опрошенных.

При оценке биологических факторов риска (рис. 2) у врачей, первые лидирующие позиции заняли гиперхолестеринемия и избыточная масса тела без значимых гендерных различий. Следует отметить, что антигипертензивную терапию получали лишь 63% врачей с АГ, из которых 71% имели целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) на момент скрининга. Статины принимали 8% врачей: 7% женщин и 11% мужчин.

Риск по шкале SCORE был определен с учетом пола (рис. 3). Как и в общей популяции, среди мужчин доля лиц промежуточного и высокого риска была

вдвое большей, чем у женщин. Крайне высокий риск имели 4 человека, ни один из которых не принимал статины. Риск 5-10% имели 17 участников, из них 3 человека (14,3%) принимали статины.

Все участники самостоятельно оценили состояние своего здоровья: подавляющее большинство (80-90%) участников оценивают свое состояние здоровья как хорошее или удовлетворительное, высшая оценка (отличное) была выставлена у 6% врачей, низшая (плохое) — у 4%.

Обсуждение

Обследование врачей в рамках эпидемиологических исследований вошло в широкую практику в Европе и США. В России подобные исследования единичны, публикации о здоровье врачей, относящиеся к началу 2000-х годов [2], посвящены узким аспектам здоровья медицинских работников, а с момента публикации в 2008г исследования “Здоровье российских врачей” прошло достаточно времени, что определяет актуальность оценки состояния здоровья и сердечно-сосудистых факторов риска данного контингента обследуемых.

Следует отметить, что исследуемая группа обладает наивысшей информированностью о сердечно-сосудистых факторах риска и принципах здорового образа жизни. Кроме того, лица, посещающие конгресс, являются наиболее заинтересованной группой, нацеленной на получение новой информации, в том числе по сердечно-сосудистой профилактике, и ее последующее применение.

Поведенческие факторы риска

Физическая активность

Оценка физической активности (ФА) всегда сопряжена с трудностями ввиду отсутствия универсального подхода и не всегда возможной объективизации данных. Кроме того, всегда присутствует некое субъективное представление об объеме физической активности. Однако даже в рамках скринингового исследования можно сделать выводы о наличии или отсутствии ее достаточного уровня. В нашем исследовании при оценке гиподинамии среди врачей недостаточный уровень ФА составил 35%. Полученные данные согласуются с исследованием здоровья 370 врачей, проведенным в 2002-2004гг в Чехии, где уровень недостаточной ФА составил 34% [3]. По данным национального эпидемиологического исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ), выполненного в 2012-2013гг, распространенность недостаточной ФА составила в популяционной выборке 38,8% [4], что несколько выше среднего общемирового уровня по данным ВОЗ (31% на 2011г). Таким образом, можно заключить, что даже знание о потенциальном вреде гиподинамии не ока-

зывает должное влияние на сознание медицинских работников. Очевидно, единственный метод борьбы с гиподинамией — так называемая “здоровая среда”: создание условий для роста ФА как на рабочих местах, так и в быту.

Паттерн пищевого поведения

Многочисленные исследования неоднократно подтверждали важную роль достаточного потребления овощей и фруктов в снижении риска развития ССЗ и онкологических заболеваний [5]. По данным популяционного исследования ЭССЕ, распространенность недостаточного потребления овощей и фруктов составила 41,9% [6]. В нашем исследовании среди врачей лишь 27% женщин и 37% мужчин имели недостаточное потребление овощей и фруктов, что может подтверждать осведомленность данной группы обследуемых о протективном эффекте этих продуктов.

В различных метаанализах было показано, что регулярное потребление рыбы сопряжено со снижением риска смерти от ишемической болезни сердца и инсульта на 23-38% и 18-31%, соответственно [7]. Интересно, что среди медиков недостаточное потребление рыбы встречается у небольшого процента лиц (12%), что также значительно меньше, чем распространенность данного феномена в популяции в России (по результатам ЭССЕ-РФ у 36,9% россиян) [6]. Выборочное наблюдение рациона питания российского населения в 2013г показало, что доля лиц, потребляющих рыбу менее 1 раза в неделю, составила 34,4% [8].

В исследовании ЭССЕ-РФ было показано, что избыточное потребление соли было зарегистрировано почти у половины россиян: распространенность этого показателя в среднем по регионам составила 49,9%, среди мужчин — 54,2%, среди женщин — 47,1% [4]. Среди врачей лишь треть злоупотребляют солью. Возможно, меньшее ее потребление в данной группе также отражает ее специфичность в отношении высокой информированности о негативных эффектах чрезмерного употребления соли.

Курение и алкоголь

Средний уровень курения в исследуемой группе врачей значительно ниже данного показателя в среднем в России по данным Росстата от 2011г [9] — 8% против 25,7%. Исследование Ахвердиевой М.К. и др. от 2010г, включившее 900 врачей различных специальностей из Ростова-на-Дону, показывает даже большую, чем средняя по России, распространенность курения у врачей — 30,9%, несмотря на то, что лишь 7,3% респондентов являлись врачами-хирургами, которые согласно имеющимся данным статистики, курят больше врачей других специальностей [10]. При сравнении с данными исследования здоровья врачей Шальной С.А. и др. [11] от 2008г отмечается значительное снижение распространен-

ности курения по сравнению с результатами нашего исследования от 2016г с 37 до 15% для мужчин и с 11 до 5% для женщин. По данным исследования, проведенного Кобалавой Ж.Д. и др. в 2010г — распространенность курения среди врачей составила 14%. В исследовании приняло участие 699 человек, 45% из которых являлись терапевтами, 27% — хирургами, в выборку вошли врачи и других терапевтических направлений, врачи лабораторной и инструментальной диагностики, а также 4,2% — организаторы здравоохранения [12]. В Финляндии курят только 5% врачей мужчин и 3% врачей женщин [13]. По данным чешского исследования с участием 370 врачей (203 — мужчины) распространенность курения среди врачей составила 16,7% [3].

Данные официальной статистики сообщают о снижении распространенности курения в российской популяции на 10% за последние 5 лет (с 40% в 2011г до 31% в 2016г) [14], в том числе благодаря действию антитабачного закона, который, очевидно, оказывает свое влияние и на врачей. Однако следует заметить, что исследуемая выборка не является случайной — известно, что посещает конгрессы лишь небольшая, но, вероятно, наиболее прогрессивная и заинтересованная, в том числе и в собственном здоровье, часть врачебного сообщества. Вероятно, нельзя исключить преднамеренное сокрытие факта курения у небольшого процента участников, которые не были уверены в анонимности опроса.

По данным исследования ЭССЕ, 73,2% населения РФ употребляют алкоголь с различной частотой (72,1% мужчины и 74,1% женщины). Распространенность злоупотребления алкоголем составила всего 3,8%, в том числе 6,3% у мужчин и 2,2% у женщин [6]. По нашим данным, распространенность повышенного потребления алкоголя (27% мужчин и 7% женщин — более 1 раза в неделю) превысила среднероссийские показатели, что может быть связано с особенностями сбора данных и критериями оценки (отсутствие валидизированного развернутого опросника с оценкой количества потребляемого алкоголя, что обусловлено условиями скринингового обследования).

Хочется отметить, что в рамках опросника такие факторы риска, как курение, употребление алкоголя, потребление рыбы, учесть легче, чем продолжительность ходьбы или потребление овощей/фруктов, что может частично объяснять различия в результатах.

Биологические факторы риска

Гиперхолестеринемия и гипергликемия

Распространенность гиперхолестеринемии по полученным нами данным почти вдвое превосходит таковую 10 лет назад (35% в исследовании Шально-вой С.А. с др. и 63% по нашим результатам) [11]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в 2012г распро-

страненность гиперхолестеринемии в популяции составляла 57,6 [4]. Доля врачей, принимающих статины по показаниям, была низкой сопоставимо с результатами популяционных исследований. Гипергликемия была выявлена почти у пятой части всех врачей, что, однако, в немалой степени обусловлено выполнением анализа не натощак.

Ожирение

Полученные нами данные о распространенности ожирения среди врачей (20% — мужчины и 18% — женщины, согласно критерию ИМТ) согласуются с результатами исследования “Здоровье российских врачей” [11] от 2008г, где ожирение по ИМТ было отмечено у 16% мужчин и 20% женщин-врачей. Распространенность ожирения среди врачей значимо ниже по сравнению с национальным исследованием ЭССЕ-РФ, где данный показатель составил 26,6% и 30,8%, соответственно ($p < 0,001$) [4].

Артериальная гипертензия

По нашим данным распространенность АГ среди врачей (36%) в целом соответствует таковой в исследовании Шальновой С.А. от 2008г, где российские врачи-мужчины страдали АГ в 32,1% случаев, женщины — 30,3% [11]. В других странах этот показатель среди врачей различных специальностей имеет значительный разброс значений и колеблется от 7-8% по данным различных авторов [13], до 32% среди врачей в чешском исследовании с участием 370 врачей [3]. Данные исследования ЭССЕ-РФ от 2012г показали, что распространенность АГ составляет в среднем среди населения РФ около 44% [15]. Следует отметить, что за последние 10 лет комплаенс к терапии у врачей, больных АГ, не изменился и составляет чуть более 60% [11], что может свидетельствовать о необходимости более широкого внедрения мер, повышающих этот показатель, таких как дневники АД, фиксированные комбинации гипотензивных препаратов и т.д.

У значительной доли врачей в нашем исследовании регистрировался низкий риск ($<1\%$) сердечно-сосудистых фатальных событий в ближайшие 10 лет — 58,6%, в то время как по данным исследования “Здоровье врачей России” от 2010 года [12] лишь 22% врачей имели низкий риск по шкале SCORE. Вероятно, данный процент зависит, в том числе, от специальности опрошенных участников. Так, в исследовании Кобалавы Ж.Д. и др. 27,5% респондентов являлись хирургами, из которых 40% курили; в настоящем же исследовании преобладали женщины, преимущественно терапевты и кардиологи. Риск ССЗ 5% и более в исследовании Кобалавы Ж.Д. и др. был выявлен у 28,5% обследованных, в нашем же исследовании высокий и очень высокий риск имел место только у 6,2% врачей.

В отношении оценки собственного здоровья мнение врачей не меняется на протяжении последних

10 лет. Так, результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами исследований Шальной С.А. и др. от 2008г, где также в 85-90% случаев врачи отмечали хорошее или удовлетворительное здоровье, а отличное и плохое — 3% и 4% врачей, соответственно [11].

Заключение

1) При сопоставлении с общей популяцией, складывается впечатление о более благоприятном паттерне пищевого поведения у врачей в отношении потребления соли, рыбы и овощей/фруктов, более низкой распространенности курения, ожирения,

а также сопоставимого уровня гиподинамии, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии.

2) У мужчин-врачей выше распространенность курения, потребления алкоголя и имеется более высокий сердечно-сосудистый риск по SCORE, а также выше уровень систолического артериального давления.

3) Несмотря на высокую информированность, у врачей отмечена низкая приверженность к антигипертензивной и гиполипидемической терапии, что свидетельствует об универсальности проблемы низкой приверженности в контроле факторов риска.

Литература

- Nordestgaard B, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37(25): 1944-58.
- Maksimov IL. The doctor of the General hospital: the health, ethical and legal aspects of the activities. Abstract of candidate of medical Sciences. Kazan 2003. Russian (Максимов И.Л. Врач многопрофильной больницы: состояние здоровья, этические и правовые аспекты деятельности. Автореф канд мед наук. Казань 2003).
- Nakládalová M, Sovová E, Ivanová K, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in physicians. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149(2): 293-5.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- Boeing H, Bechthold A, Bub A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 2012; 51: 637-63.
- Balanova IA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive Medicine* 2014; 17(5): 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 17(5): 42-52).
- He K, Song Y, Daviglus ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109(22): 2705-11.
- Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения 2013. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/food1/index.html.
- Maslennikova GA, Oganov RG. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. *Preventive Medicine* 2011; 3: 19-27. Russian (Масленникова Г.А., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. Проф мед 2011; 3: 19-27).
- Akhverdiev MK, Terentyev VP, Droboty NV. Epidemiology of risk factors for chronic noncommunicable diseases: focus on the health of doctors. On-line scientific and educational bulletin "Health and education millennium" 2010; 12(3): 151-2. Russian (Ахвердиев М.К., Терентьев В.П., Дроботы Н.В. Эпидемиология факторов риска хронических неинфекционных заболеваний: фокус на здоровье врачей. Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке" 2010; 12(3): 151-2).
- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Cardiovascular risk in doctors of different specialties. Results of the Russian multicenter scientific and educational program "Health of Russian doctors". *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7(6): 28-31. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., и др. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 28-31).
- Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Shalnova SA on behalf of the Russian multi-centre scientific and educational programme "Russian Doctors' Health" Cardiovascular risk in various medical specialties. The results of the Russian multi-centre scientific and educational programme "Russian Doctors' Health". *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 9(4): 12-24. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Шальнова С.А. от имени исследователей Российской многоцентровой научно-образовательной программы "Здоровье врачей России". Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской многоцентровой научно-образовательной программы "Здоровье врачей России". Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9(4): 12-24).
- Toyr S, Rasanen K, Kujala S, et al. Self. Reported Health, Illness, and Self Care among Finnish Physicians. A National Survey. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1079-85.
- ВЦИОМ. Пресс-выпуск № 3294. <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116044> (26 января 2017).
- Boyrtsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control by the data from ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14).

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: “НЕДОСТАТОЧНО ИЗУЧЕННЫЕ” КОМБИНАЦИИ

Котовская Ю. В.^{1,2}, Рунихина Н. К.², Остапенко В. С.²

Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевого уровня является главным путем снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией. Для эффективного снижения АД большинству пациентов требуется комбинированная антигипертензивная терапия. В статье обсуждаются вопросы преимуществ и нежелательных явлений отдельных комбинаций антигипертензивных препаратов. Подробно рассматривается вопрос комбинации бета-адреноблокатора и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, по данным российских наблюдательных программ, занимает лидирующее место среди свободных двухкомпонентных комбинаций.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 132–139
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-132-139

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, нежелательные явления.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия.

Котовская Ю. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного образования, врач-гериатр.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kotovskaya@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СНС — симпатическая нервная система, ТД — тиазидные диуретики.

Рукопись получена 18.04.2017
Рецензия получена 20.04.2017
Принята к публикации 27.04.2017

COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY: THE “UNDERRESEARCHED” COMBINATIONS

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Runikhina N. K.², Ostapenko V. S.²

Decrease of blood pressure (BP) and its maintenance on target level is the main factor for cardiovascular mortality and morbidity reduction in hypertensive patients. For effective BP decrease most patients need combination therapy. The article is focused on benefits and adverse events of some combinations. In details an issue considered, on the combination of beta-blocker and renin-angiotensin-aldosterone system blocker, which, by the data from Russian observational programs, is the leader among two-component combinations.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 132–139
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-132-139

Key words: arterial hypertension, combination therapy, adverse events.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian Gerontology Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia.

Эволюция комбинированной терапии и ее место в современных рекомендациях по артериальной гипертензии

Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевого уровня является главным путем снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Это положение закреплено во всех международных и национальных рекомендациях по АГ [1, 2]. Уже ранние рандомизированные клинические исследования (РКИ) в области АГ, которые отвечали на вопрос о пользе лечения АГ, показали, что для эффективного снижения АД большинству пациентов требуется комбинированная антигипертензивная терапия, частота использования которой варьировала от 29% до 100% (рис. 1). РКИ, завершив-

шиеся после 2000г, когда в клиническую практику наряду с тиазидными диуретиками (ТД) и бета-адреноблокаторами (ББ) вошли антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА), подтвердили эту тенденцию. Так, в исследовании ALLHAT комбинированную терапию получали 62% пациентов [3], в исследовании INVEST — 80% [4], в исследовании LIFE около 90% [5], а в исследовании ASCOT-BPLA 9 из 10 пациентам, достигшим целевых значений АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.), потребовалось назначение двух и более гипотензивных препаратов [6].

Ретроспективный анализ результатов 42 РКИ, проведенных в период 1966–2008гг с использованием разных вариантов антигипертензивной терапии,

показал, что комбинация двух любых препаратов примерно в 5 раз эффективнее снижает повышенное АД, чем удвоение дозы каждого из этих препаратов в режиме монотерапии [7].

Комбинирование лекарственных средств: роль механизма действия и клинической эффективности

Итак, комбинированная терапия как подход к нормализации повышенного АД всегда присутствовала в фармакотерапевтических подходах к лечению АГ, однако взгляды на ее место повторно пересматривались. Уже в 60-е годы прошлого века использовались комбинации антигипертензивных препаратов, в том числе, фиксированные (резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид; альфа-метилдопа + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + К-сберегающие диуретики). В 70-е и 80-е годы ведущее место заняли комбинации ТД с ББ или препаратами центрального действия. Появление новых классов препаратов — АК, ИАПФ и БРА — на какое-то время снизили популярность комбинированной терапии, развивалось направление дифференцированного выбора препаратов с применением в режиме монотерапии максимальных доз. Однако оказалось, что монотерапия высокими дозами антигипертензивных средств нередко сопровождается активацией контррегуляторных механизмов, повышающих АД, и/или развитием нежелательных явлений. На сегодняшний день очевидно, что повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Как следствие, при монотерапии ограниченная способность снижать АД характерна для всех классов антигипертензивных препаратов. Закономерным этапом стал возврат к комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ.

Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия должна отвечать ряду обязательных

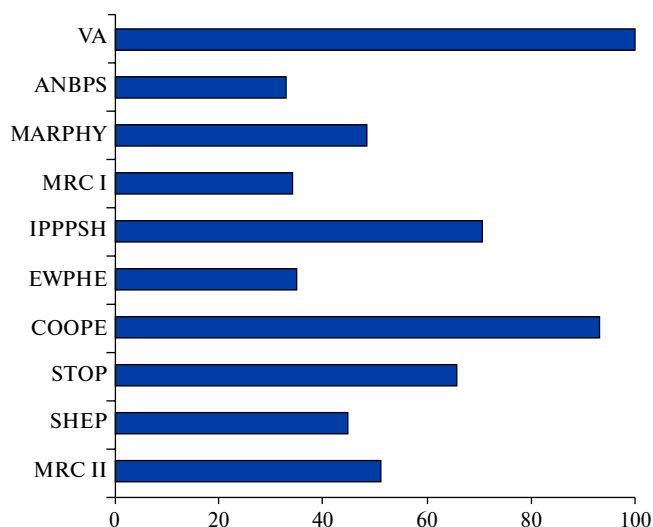


Рис. 1. Частота комбинированной терапии в «ранних» исследованиях у больных АГ.

условий: безопасность и эффективность компонентов в монотерапии и вклад каждого из них в ожидаемый результат; воздействие на наиболее частые механизмы повышения АД; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией каждым из компонентов; нейтрализация контррегуляторных механизмов друг друга (табл. 1); усиление органопротективных свойств; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости [8]. С точки зрения перечисленных свойств к рациональным относят комбинации ТД + ББ, ТД + ИАПФ, ТД + БРА, АК + ИАПФ, АК + БРА, ББ + дигидропиридиновый АК. К нерациональным ИАПФ + БРА, ББ + верапамил или дилтиазем, ИАПФ+К-сберегающий диуретик, комбинации двух препаратов одного класса, в том числе, дигидропиридинового и недигидропиридинового АК.

Но следует помнить, что даже рациональные комбинации с точки зрения воздействия на механизмы

Таблица 1

Нежелательные явления антигипертензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Возможные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновый АК	Активация СНС, сердцебиение	ББ
Дигидропиридиновый АК	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмизм, активация РААС и/или СНС	ИАПФ БРА ББ
ББ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
ББ	Периферический вазоспазм	Дигидропиридиновый АК

Сокращения: АК — антагонист кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система.

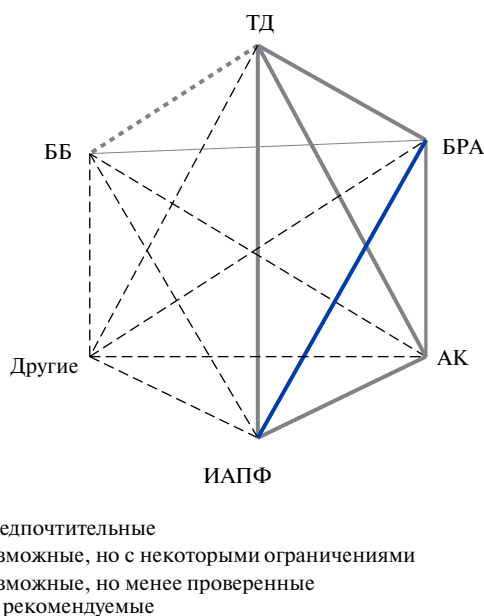


Рис. 2. Комбинации антигипертензивных препаратов в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г.

регуляции АД и нейтрализации контррегуляторных механизмов, не лишены недостатков. Например, комбинирование ТД и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может сопровождаться более выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации. Использование комбинации ББ с ТД ограничивается потенциальными неблагоприятными эффектами в отношении углеводного обмена.

Подход к оценке клинического значения комбинаций двух препаратов выходит за рамки механистического учета механизмов действия препаратов. Классификация комбинаций антигипертензивных препаратов в современных рекомендациях по АГ [1, 2] базируется на сочетании представлений об их рациональности и изученности в РКИ. Подчеркивается, что практически все комбинации современных основных 5 классов антигипертензивных препаратов в той или иной степени использовались в РКИ, при этом делается акцент на предпочтительность комбинаций, успешно использовавшихся в РКИ (IIaC). На основании исследований ONTARGET [9] и ALTITUDE [10] однозначно не рекомендуется использование комбинации ИАПФ и БРА (IIaA) (рис. 2), но другие комбинации препаратов могут применяться и, возможно, обладают преимуществами в отношении снижения АД. К предпочтительным комбинациям отнесены: ИАПФ + ТД или АК, БРА + ТД или АК, АК + ТД. К возможным с некоторыми ограничениями — ББ + ТД. Остальные комбинации, в том числе, ББ и блокатор РААС, считаются возможными, но менее проверенными.

Возможный потенциал комбинации бета-адреноблокатора и блокатора РААС

Будучи представителями разных поколений антигипертензивных препаратов, ББ и блокаторы РААС, как правило, сравнивались друг с другом в составе различных режимов лечения и редко использовались в качестве комбинации. В последнем случае не было редкостью, что ББ являлся вторым, а то и третьим или даже четвертым компонентом антигипертензивного режима после назначения ТД и/или АК, что значительно ограничивает трактовку результатов как в пользу, так и против комбинации ББ и блокатор РААС.

В исследованиях у пациентов высокого риска, в том числе, с АГ, в силу “перекреста” состояний, для которых доказана польза назначения обоих классов препаратов, комбинация блокатора РААС и ББ использовалась достаточно часто. При этом ББ мог быть назначен по показанию ИБС. Как правило, в исследования такого рода не включались пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса или фракцией выброса менее 40%. Так, в исследовании ONTARGET частота назначения ББ в группе рамиприла составляла 56,5%, телмисартана 56,9%, в группе комбинации блокаторов РААС — 57,4% [9].

Согласно дизайну исследования, комбинированная терапия блокатором РААС и ББ использовалась у пациентов с АГ без ИБС в исследовании ALLHAT [11]. В отличие от других РКИ, в этом исследовании ББ был препаратом второй линии, и соответственно назначался дополнительно непосредственно к ИАПФ, ТД или АК. К концу периода наблюдения частота использования ББ в группе хлорталидона составила 28,5%, лизиноприла и амлодипина — по 27,9%. Как известно, результаты этого исследования не выявили значимых различий между режимами терапии в отношении первичной конечной точки — частоты развития ИБС.

Согласно современным рекомендациям некоторые препараты могут считаться препаратами выбора при наличии специфических состояний, поскольку использовались в РКИ или более эффективны при специфических поражениях органов-мишеней (IIaC) (табл. 2) [1]. Выбор комбинации двух препаратов для лечения пациентов с АГ, нередко рассматриваются с этой точки зрения, и в ряде случаев АГ высокого/очень высокого риска сочетание блокатора РААС и ББ является оправданным. Интересным этапом в развитии клинического потенциала этой комбинации может стать исследование TEDY (TElmisartan in the management of abDominal aortic aneurYsm), целью которого является оценка влияния телмисартана по сравнению с плацебо у пациентов с малыми аневризмами аорты [12]. Напомним, что аневризма аорты — состояние, которое стало новым показанием

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ¹ –



СТАБИЛЬНОСТЬ* ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА!²⁻⁴

- Контролирует АД в течение 24 часов¹
Снижает АД в ранние утренние часы и ночью⁵
- Снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений*²⁻⁴
Уменьшает сердечно-сосудистую смертность, риск инфарктов и инсультов*²
- Антигипертензивный эффект не зависит от пола и возраста⁶
Не требует коррекции дозы в зависимости от возраста и пола, при умеренных нарушениях функции почек²



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545, дата последнего изменения инструкции – 5.10.2016. Международное непатентованное название: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек, легких и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведенные частые, очень частые и возможные причины серьезного ущерба здоровью побочные эффекты): выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, головокружение, головная боль, обморок, гипонатриемия, ангионевротический отек, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

*Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе) и с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. **У взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе) и с сахарным диабетом 2-го типа с поражением органов-мишеней.

1. Nabholz L et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап®. 3. ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–58. 4. TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. 5. Williams B. et al. Journal of Human Hypertension 2009; 23: 610–619. 6. Michel M. et al. Drug Safety 2004; 27 (5): 335–344.

Информация для специалистов. Ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMI.Z.17.05.0676

Таблица 2

Специфические состояния для предпочтительного назначения антигипертензивных препаратов

Состояния	Классы препаратов
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Сердечно-сосудистые заболевания	
Анамнез инсульта	Любой АД-снижающий препарат
Анамнез инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, АК
Сердечная недостаточность	ИАПФ, БРА, ББ, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	ББ
Предупреждение фибрилляции предсердий	БРА, ИАПФ, ББ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Контроль ЧСС при фибрилляции предсердий	ББ, недигидропиридиновые АК
ТХПН/протеинурия	ИАПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Другие состояния	
ИСАГ (у пожилых)	АК, диуретики
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, АК

Сокращения: АК — антагонист кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система, ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

для эксклюзивного назначения ББ в рекомендациях по АГ 2013г (табл. 2) [1].

Российские наблюдательные программы показывают, что комбинация ББ и блокатора РААС занимает лидирующее место среди свободных двухкомпонентных комбинаций. Например, результаты программы КОНСТАНТА [13] показали, что эта комбинация ИАПФ или БРА с ББ при включении в исследование использовалась у 25,6% пациентов. Следует отметить, что частота назначения блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) составляла 83%, ББ блокаторов 46%, частота ИБС в популяции исследования — 40,3%. Интересно отметить, что самым часто используемым ББ был бисопролол, на долю которого приходилось 62% назначений ББ. Данные, полученные в исследовании КОНСТАНТА, согласуются и с результатами Российского фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР, в котором на протяжении уже 15 лет изучаются особенности антигипертензивной терапии в нашей стране. Так, суммарно комбинацию блокатор РААС + ББ по данным ПИФАГОР IV получают 37,4% пациентов (27,5% — ИАПФ + ББ, 9,9% — БРА + ББ), а самым принимаемым ББ является бисопролол (64,4%) [14].

Комбинация ББ и блокатора РААС с точки зрения сочетания механизмов действия считается субоптимальной и достаточно сложна для описания, поскольку ее компоненты воздействуют на сходные

системы регуляции АД, но с разной силой и на разных уровнях. Основным механизмом действия ББ является блокада периферической СНС. В то же время, эти препараты обладают и эффектом в отношении РААС, блокируя высвобождение ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почки. Основным механизмом действия блокаторов РААС связан с устранением эффектов ангиотензина II: ингибиторы АПФ блокируют его образование из ангиотензина I по АПФ-зависимым путям, блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II — блокируют его действие на уровне рецептора. При этом блокада эффектов происходит и на уровне центральной нервной системы. Кроме того, для некоторых БРА в эксперименте показано симпатолитическое действие в виде подавления прессорного эффекта стимуляции спинного мозга у крыс [15, 16]. Несмотря на перекрест механизмов действия, имеются данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования о том, что комбинация блокатора РААС и ББ обладает аддитивным эффектом в отношении снижения АД [17], что удовлетворяет базовым требованиями для применения компонентов в составе комбинированной терапии.

С точки зрения нивелирования некоторых нежелательных эффектов комбинация ББ и блокатора РААС, особенно при комбинировании некоторых конкретных представителей класса, представляется

потенциально интересной. Так, ББ являются препаратами, способствующими инсулинорезистентности, возникновению нарушений углеводного обмена, но этот эффект ББ варьирует по своей выраженности внутри класса и определяется селективностью препарата к $\beta 1$ -адренорецепторам. В терапевтических дозах бисопролол более селективен, чем бетаксолол, атенолол, метопролол, его сродство к $\beta 1$ -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к $\beta 2$ -адренорецепторам [18]. Бисопролол в терапевтических дозах почти не блокирует воздействия эндогенных катехоламинов на $\beta 2$ -адренорецепторы, он в меньшей степени, чем неселективные ББ, влияет на кровоток в коже, печени, почках, не оказывает существенного влияния на тонус мускулатуры бронхов, кровоток и гликолитические процессы в скелетных мышцах, вследствие чего не снижает переносимость физических нагрузок, не повышается инсулинорезистентность, не возникают неблагоприятные метаболические эффекты [19]. Бисопролол почти полностью (более 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, прием пищи не влияет на абсорбцию. Эффект “первого прохождения” через печень незначителен, что приводит к высокой биодоступности (90%). Связь с белками плазмы крови около 30%. Объем распределения — 3,5 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1–3 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер — низкая. Период полувыведения из плазмы крови (10–12 часов) обеспечивает эффективность в течение 24 ч после приема однократной ежедневной дозы. Бисопролол выводится из организма двумя путями, 50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Около 98% выводится почками, из них 50% выводится в неизмененном виде; менее 2% — через кишечник (с желчью). Поскольку выведение имеет место в почках и в печени в равной степени, пациентам с нарушением функции печени или с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика бисопролола линейна и не зависит от возраста.

Блокаторы РААС, прежде всего, БРА — препараты-лидеры в отношении профилактики сахарного диабета 2 типа [20]. В исследовании ONTARGET [9] телмисартан снижал риск развития новых случаев сахарного диабета 2 типа у пациентов высокого сосудистого риска по сравнению с ИАПФ рамиприлом. Результаты этого исследования стали основанием для регистрации для телмисартана показания “профилактика (снижение) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов старше 55 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний”. По объединенным данным исследований PROFESS/TRANSCEND, при использовании телмисартана выявлено снижение риска развития СД на 16% в сравнении с плацебо [21]. Такой эффект

телмисартана связывают с его способностью стимулировать PPAR- γ , которая у этого препарата выражена больше, чем у других представителей класса БРА [22, 23]. Стимулируя PPAR- γ , телмисартан активирует пролиферацию пероксисом и регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Этот комплекс эффектов определяет его положительное влияние на эндотелий сосудов, уровень глюкозы, триглицеридов, чувствительность к инсулину и антифибротическое действие. Имеются данные об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счет стимуляции ядерных PPAR- γ клеток жировой, мышечной ткани и гепатоцитов [22, 23]. Считается, что агонизм к PPAR- γ позволяет телмисартану не только подавлять гиперактивацию РААС, но и уменьшать активность симпатической нервной системы [24].

Фармакокинетический профиль телмисартана характеризуется хорошим всасыванием из ЖКТ, биодоступность составляет 40–60% (за счет эффекта “первого прохождения” через печень). После приема однократной дозы 80 мг $C_{\max}$ достигается в течение 1 ч. Интенсивно связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином и кислым альфа₁-гликопротеином. Относительно равномерно распределяется в организме, высоко липофилен и легко проникает в ткани, объем распределения составляет 500 л. Метаболизируется в печени, экскретируется с желчью, почечная экскреция не превышает 2%. Период полувыведения составляет около 21 ч у мужчин и 31 ч у женщин. Снижение АД развивается через 3 ч после приема внутрь, сохраняется более 24 ч, эффект стабилизируется в течение 4–8 недель. При прекращении приема АД постепенно (в течение нескольких дней) возвращается к исходным значениям без развития “рикошетной” АГ.

Принимая во внимание описанные выше свойства бисопролола и телмисартана можно предположить, по крайней мере, нейтральный метаболический профиль такой комбинации. При наличии определенных клинических ситуаций, когда использование комбинации блокатора РААС и ББ является оправданным, комбинация телмисартана и бисопролола выглядит привлекательным выбором и с точки зрения антигипертензивного эффекта компонентов.

Телмисартан имеет широкую доказательную базу по сопоставлению антигипертензивного эффекта с другими препаратами, в том числе, с представителями классов ИАПФ и БРА. В исследованиях с использованием клинического измерения и суточного мониторирования АД телмисартан продемонстрировал более выраженную антигипертензивную эффективность, чем лозартан, эпросартан и валсартан [25–27]. При сравнении с олмесартаном препарат обладал меньшим антигипертензивным эффектом,

но лучше контролировал утренний подъем АД [28]. В исследованиях PRISMA I и II [29], были показаны преимущества телмисартана над рамиприлом, в небольших исследованиях — над периндоприлом и лизиноприлом [30, 31]. Как и все БРА II, телмисартан во всех исследованиях обладал лучшей переносимостью по сравнению с ИАПФ.

Бисопролол обладает оптимальным отношением остаточного эффекта к максимальному (86–93%), что подтверждает его 24-часовую антигипертензивную эффективность [32]. По своей антигипертензивной активности бисопролол превосходит ряд представителей своего класса. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMED показали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по способности снижать АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на частоту сердечных сокращений и уровень систолического АД при физической нагрузке [32]. Это оказалось справедливо и в недавнем исследовании при сравнении бисопролола с метопрололом CR/ZOK: бисопролол был более эффективен в отношении снижения ЧСС при нагрузке, эффективно снижал среднесуточное, дневное и ночное АД и не уступал препарату сравнения по контролю АД в конце междозового интервала, а также по профилю переносимости и безопасности [33]. В сравнительном рандомизированном исследовании продолжительностью 6 мес. бисопролол в дозе 10–20 мг/сут. был на 11% эффективнее эналаприла в дозе 20–40 мг/сут. в отношении уменьшения индекса массы миокарда левого желудочка [34]. В исследовании BIMS бисопролол в отличие от атенолола сохранял свою эффективность у курильщиков, что представляется важным в виду зависимости эффектов ББ от статуса курения [35]. В небольшом рандомизированном исследовании атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких [36] пациенты получали атенолол 25 мг 2 раза в день, метопролола тартрат 25–50 мг 2 раза в день или бисопролол 5–10 мг один раз в день. В отличие от других ББ, бисопролол не влиял на уровень глюкозы и пиковую скорость выдоха через 2 ч после приема.

Менее выраженное по сравнению с другими препаратами влияние на центральное аортальное систолическое АД является ключевой точкой критики ББ, при этом данный эффект связывают с урежением ЧСС на фоне приема этого класса препаратов [37]. Несмотря на то, что эффект является классовым, существуют данные исследований о различиях между отдельными ББ. Так, в рандомизированном исследо-

вании у 109 пациентов с ранее не леченной АГ бисопролол был более эффективен, чем атенолол в отношении снижения центрального аортального систолического АД и индекса аугментации, нормированного на ЧСС 75 уд./мин [38].

В рандомизированном исследовании эффектов дополнительного назначения бисопролола и целипролола в группе 102 пациентов с АГ (средний возраст 59 ± 14 лет), до этого получавших другую терапию, не включавшую ББ, препараты показали сопоставимое снижение АД по данным суточного мониторингирования через 3 мес. наблюдения, однако ЧСС и плече-лодыжечная скорость пульсовой волны снизилась, а чувствительность барорецепторов повысилась только в группе бисопролола. При этом центральное систолическое АД снизилось в группе целипролола, в группе бисопролола не изменилось, поток-зависимая вазодилатация увеличилась на фоне обоих ББ. Такие неоднозначные изменения дают возможность рассматривать дифференцированное назначение целипролола у пациентов с неосложненной АГ, а бисопролола — у пациентов с более выраженным сосудистыми изменениями и активацией СНС, т.е. у пациентов с АГ высокого/очень высокого риска [39].

Имеются данные, что назначение бисопролола в комбинации с препаратами, обладающими выраженной способностью приводить к обратному ремоделированию изменений артериального русла, ассоциированных с АГ, позволяет достичь желаемого снижения центрального систолического АД [40]. Возможно, что комбинирование ББ с блокаторами РААС, будет так же эффективным в этом отношении.

Заключение

Современные рекомендации по лечению АГ делают акцент на комбинированную терапию. Использование рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет достичь эффективного снижения АД и риска неблагоприятных исходов, при этом преимущественно обладают комбинированные режимы, успешно использовавшиеся в рандомизированных клинических исследованиях. В ряде случаев индивидуальный клинический профиль пациента обуславливает необходимость применения так называемых “недостаточно изученных” комбинаций, рациональность которых не столь очевидна, но предполагаемые компоненты обладают доказанной пользой для конкретных специфических состояний. Решение врача должно строиться на тщательном анализе потенциальной пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 3-31. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический Вестник* 2015; 1: 3-31).
- ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, et al. INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseeva VS. Arterial hypertension: the keys to diagnosis and treatment. A guide for doctors. Moscow. Izdatel'stvo "GEOTAR Media" 2009 p.864. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С.. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. Руководство для врачей. М: Изд-во "ГЭОТАР Медиа". 2009. 864 с.).
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Renal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
- Morris DR, Cunningham MA, Ahimastos AA, et al. Telmisartan in the management of abdominal aortic aneurysm (TEDY): The study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 274.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Lukyanova EA. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril A / amlodipine in real clinical practice: organization and main results of the CONSTANTIA program. *Kardiologiya* 2013; 53(6): 25-34. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013; 53(6): 25-34).
- Leonova MV, Shteinberg LL, Alimova EE, et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV (interview with patients with arterial hypertension) Systemic Hypertension 2015; 12(3): 11-8. Russian (Леонова МВ, Белоусов ЮБ, Штейнберг ЛЛ, Алимова ЭЭ, Смирнова ЕП, Белоусов ДЮ и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11-8.
- Cody RJ. The integrated effects of angiotensin II. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 9-11.
- Cox SL, Story DF, Zogas J. Multiple prejunctional actions of angiotensin II on noradrenergic transmission in the caudal artery of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 976-84.
- Weber MA, Basile J, Stapf M, et al. Blood pressure effects of combined β -blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(9): 588-92.
- Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta-blockers. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 28(3): 179-86.
- Leopold G, Pabst J, Ungethum W, Buhning KU. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1 selective adrenoceptor antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* 1986; 26: 616-21.
- Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2253-61.
- Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND, and PROFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens. Suppl.* 2009; 27(2): 36-9.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4(6). DOI: 10.1186/1475-2840-4-6
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int. J. Cardiol.* 2012; 156 (1): 92-6.
- Aleman G, Torres N, Tovar AR. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development. *Rev. Invest. Clin.* 2004; 56 (3): 351-67.
- Derosa G, Ragonesi P, Mugellini A, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type II diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (7): 457-64.
- Mallion JM, Siche JP, Lacourciere Y, the telmisartan blood pressure monitoring group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (10): 657-64.
- Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration to response studies. *Blood Press. Monit.* 2003; 8 (3): 111-7.
- Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y, et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome. *Hypertens. Res.* 2008; 31 (5): 921-9.
- Lacourciere Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 2006;19: 104-12.
- Nalbantgil I, Nalbantgil S, Ozerkan F, et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58 (145): 50-4.
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Ther.* 1999; 6 (3): 161-6.
- Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double blind study (BISOMED). *Eur Heart J* 1987; 8: 103-13.
- Yang T, Jiang Y, Hao Y, et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res.* 2017; 40(1): 79-86.
- Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (5): 145-50.
- Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8 (11): 22-7.
- Kukes VG, Ostroumova OD, Mamaev VI, et al. Efficacy and safety of various beta-blockers in patients with isolated systolic hypertension and concomitant diabetes mellitus and obstructive pulmonary disease. *Ter. arch.* 2003; 75(8): 43-7. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. *Тер арх* 2003; 75(8): 43-7).
- Pucci G, Ranalli MG, Battista F, Schillaci G. Effects of β -Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension.* 2016; 67(2): 316-24.
- Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; 10; 8(9).
- Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens.* 2015; 28(7): 858-67.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Bogomaz AV. The fixed combination of bisoprolol and amlodipine neutralizes the effect of β -adrenoblocker on the indices of the central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2015; 12: 11-6. Russian (Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Богомаз АВ. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β -адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2015; 12: 11-6).

ДИНАМИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА) У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В КАЗАХСТАНЕ

Акимбаева Ж.¹, Аканов Ж.¹, Мейманалиев Т.²

Цель. Проанализировать динамику количества диабетической стопы в зависимости от пола больных. Изучить клинические исходы диабетической стопы у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) до и после внедрения протоколов диагностики и лечения (ПДЛ) АГ и СД.

Материал и методы. Изучены 13737 больных в Южно-Казахстанской области (ЮКО) и 118131 больных в возрасте 18 лет и старше (не отличаются, стандартные среднестатистические больные, возрастом от 18 и старше лет — т.е. взрослые, до 18 лет статистика — программа считает их детьми). Исследование проведено на основе ретроспективного анализа базы данных Республиканского центра развития здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (РК) с 2000 по 2014гг.

Результаты. Количество клинических исходов в виде диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше практически не изменилось в ЮКО в изучаемые годы (2000-2014гг), а в РК снизилось, соответственно, от 9,7% до 7,4% ($p > 0,05$).

Заключение. После внедрения протоколов диагностики и лечения в 2006-2014гг отмечалось уменьшение процента случаев диабетической стопы, инвалидов и умерших среди них у больных обоего пола с АГ в сочетании с СД 2 типа, как в ЮКО, так и в РК в целом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, диабетическая стопа, протоколы диагностики и лечения.

¹КазНМУ им. С. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; ²Фонд ОМС при Правительстве Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан.

Акимбаева Ж.* — PhD, докторант, Аканов Ж. — к.м.н., директор клиники внутренних болезней, Мейманалиев Т. — д.м.н., профессор, советник председателя.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zhana0511@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДС — диабетическая стопа, ПДЛ — протоколы диагностики и лечения, РК — Республика Казахстан, СД — сахарный диабет, ЮКО — Южно-Казахстанская область, МЗ и СР — Министерство здравоохранения и социального развития.

Рукопись получена 22.02.2017
Рецензия получена 23.03.2017
Принята к публикации 30.03.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 140–145

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-140-145>

DYNAMICS OF THE DIABETIC FOOT. CLINICAL OUTCOMES (DIABETIC FOOT) IN HYPERTENSIVES WITH TYPE 2 DIABETES BEFORE AND AFTER IMPLEMENTATION OF GUIDELINES ON MANAGEMENT IN KAZAKHSTAN

Akimbaeva Zh.¹, Akanov Zh.¹, Meimanaliev T.²

Aim. To analyze the dynamics of diabetic foot prevalence depending on the sex of patients. To study clinical outcomes of diabetic foot in hypertensives with diabetes type 2 (DM) before and after implementation of the management protocols (MP) for arterial hypertension (AH) and DM.

Material and methods. Totally, data on 13737 patients included, from South-Kazakhstan region (SKR), and 118131 patients aged 18 y.o. and older. The study was done based on the retrospective database analysis of Republic Center of Healthcare development of the Ministry of Health and Social development of Kazakhstan Republic (RK) from 2000 to 2014 y.

Results. The number of clinical outcomes as diabetic foot in AH with DM patients among males 18 y.o. and older, remained almost unchanged in SKR during the studied period (2000-2014), and in RK the number reduced, respectively, from 9,7% to 7,4% ($p > 0,05$).

Conclusion. After implementation of diagnostics and management protocols, in 2006-2014y. there was decrease of the part of diabetic foot cases, of disability and mortality among the patients with AH and DM, both sexes, in SKR and in the entire RK.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 140–145
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-140-145>

Key words: arterial hypertension, diabetes, diabetic foot, diagnostics and treatment protocols.

¹S. Asfendiyarov KazNMI, Almaty, Kazakhstan; ²The Medical Insurance Foundation of the Kyrgyz Republic Government, Bishkek, Kyrgyzstan.

В 2013г сахарный диабет (СД) 2 типа стал причиной 5,1 млн смертей в мире, а на его лечение было затрачено 548 млн долларов США. У 175 млн человек СД не диагностирован, что составляет 46%, и, соответственно, они не лечатся, что приводит к серьезным осложнениям (поражения сердца, глаз, почек, нижних конечностей, ранняя смертность) (WHO, 2014). Более 70% больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [1-4].

Артериальная гипертензия (АГ) и СД 2 типа — это взаимосвязанные заболевания, которые предрасполагают к возникновению атеросклероза и ишемической болезни сердца, мозгового инсульта и др. По оценочным данным, у 3 млн американцев наблюдается сочетание АГ и СД 2 типа. АГ встречается в 2 раза чаще у больных СД по сравнению с теми, кто не имеет СД 2 типа [5, 6]. Bakris G (2014), обследовав 3500 новых случаев СД 2 типа, установил наличие АГ у 39% больных.

СД ассоциируется с высоким риском ампутации нижних конечностей из-за развития диабетической стопы [7-9]. Вместе с тем, в последние годы наблюдается снижение частоты ампутаций нижних конечностей в таких странах, как Нидерланды, Финляндия и США (соответственно на 37%, 49% и 65%). А в Англии, где за последние 10 лет численность больных СД удвоилась, прежде всего, в результате старения населения и увеличения распространенности ожирения, возросло число ампутаций нижних конечностей [10-12]. Peters E, Lavery L (2001) в результате трехлетних наблюдений зарегистрировали диабетическую стопу у 14,3% больных СД 2 типа с нейропатией, у 18,8% — с нейропатией в сочетании с деформацией ног или периферическими сосудистыми заболеваниями и у 55,8% — с диагнозом диабетической стопы в анамнезе. Moss S, et al. (1999) по итогам 14-летнего наблюдения за 906 больными с СД 2 типа, которым данный диагноз был поставлен в возрасте до 30 лет, и 984 больными, которым аналогичный диагноз был поставлен в возрасте старше 30 лет, обнаружили диабетическую стопу, соответственно, у 7,2% и 9,9% больных.

Согласно оценочным данным IDF (2014), в Казахстане число больных СД 2 типа в возрасте 20-79 лет составляет 526 тысяч. Распространенность СД 2 типа в этой же возрастной группе равна 4,87% и ежегодно умирают от этой болезни 10932 человека.

Материал и методы

Нами изучены клинические исходы, в том числе, диабетической стопы, у 13737 больных в Южно-Казахстанской области (ЮКО) и 118131 больных в возрасте 18 лет и старше в Республике Казахстан с артериальной гипертензией в сочетании с СД 2 типа до и после внедрения протоколов диагностики и лечения (ПДЛ) АГ и СД на основе ретроспективного анализа базы данных Республиканского центра развития здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития (МЗ и СР) Республики Казахстан (РК) с 2000 по 2014гг. Оценена динамика распространенности диабетической стопы в зависимости от пола больных.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием критерия достоверности Стьюдента.

Результаты

Количество клинических исходов в виде диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше практически не изменилось в ЮКО в изучаемые годы (2000-2014гг), а в РК снизилось, соответственно, от 9,7% до 7,4% ($p>0,05$) (табл. 1).

Из данных рисунка 1 следует, что число случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ
«ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА»

НАШИ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

«ШКОЛА ЗДОРОВЬЯ»

«РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА»

«НАШИ ВЕТЕРАНЫ»

«ОСОБЕННЫЙ РЕБЕНОК»

«КРУГ ПОДДЕРЖКИ»

«ЗДОРОВЬЕ.ТАНЕЦ.КРАСОТА»



Вместе мы сильнее!

УНИКАЛЬНОСТЬ ВСЕХ НАШИХ ПРОГРАММ – ЭТО РАЗУМНОЕ
СОЧЕТАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ, ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ,
СОЦИАЛЬНОЙ И ИНФОРМАЦИОННО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ ПОМОЩИ

РООИ «ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА»

115088, Г. МОСКВА, УЛ. ШАРИКОПОДШИПНИКОВСКАЯ, Д. 9
(495) 677-1397

<http://humanhealth.ru>

ШКОЛА ЗДОРОВЬЯ

➢ Реализация Государственной программы «Социальная поддержка жителей города Москвы на 2012–2016 годы», утвержденная постановлением Правительства Москвы от 06.09.2011 г. № 420-ПП.

Информационно-образовательная программа по профилактике заболеваний пожилого возраста, поддержке здорового образа жизни среди инвалидов и пенсионеров «Школа здоровья».

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

➢ Постановление Правительства Москвы № 23-ПП от 16.01.2007 «О Комплексном взаимодействии органов исполнительной власти города Москвы с участниками благотворительной деятельности в городе Москве на 2007–2008 гг.»

Своевременное выявление и профилактика остеопороза и нарушений памяти у инвалидов пожилого возраста.

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

ЖУРНАЛ «ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА»



ИНФОРМАЦИОННЫЕ БУКЛЕТЫ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ И ИНВАЛИДОВ



Таблица 1

Динамика количества инвалидов и умерших больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО и Республике Казахстан (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015)

Годы	Область/Республика (количество больных с АГ+СД)	Всего с ДС	В т.ч. инвалидов	Количество умерших
2000	ЮКО (174)	16 (9,1%)	9	10
	РК (1072)	90 (8,3%)	43 (47,7%)	57 (63,3%)
2001	ЮКО (294)	25 (8,5%)	14 (56%)	17 (68%)
	РК (1207)	91 (7,5%)	45 (49,4%)	58 (63,7%)
2002	ЮКО (372)	17 (4,5%)	3	10
	РК (1622)	90 (5,5%)	33 (36,6%)	41 (45,5%)
2003	ЮКО (391)	24 (6,1%)	10	7
	РК (1667)	79 (4,7%)	26 (32,9%)	33 (41,7%)
2004	ЮКО (373)	17 (4,5%)	3	8
	РК (1770)	95 (5,3%)	26 (27,3%)	43 (45,2%)
2005	ЮКО (390)	21 (5,3%)	9	6
	РК (2064)	107 (5,1%)	38 (35,5%)	51 (47,6%)
Всего 2000-2005	ЮКО (1994)	120 (6,0%)	48 (40%)	58 (48,3%)
	РК (9402)	552 (5,8%)	211 (38,2%)	283 (51,2%)
2006	ЮКО (380)	15 (3,9%)	3	4
	РК (2108)	76 (3,6%)	18 (23,6%)	29 (38,1%)
2007	ЮКО (332)	11 (3,3%)	3	2
	РК (2294)	97 (4,2%)	31 (31,9%)	37 (38,1%)
2008	ЮКО (263)	10 (3,8%)	3	2
	РК (2780)	104 (3,7%)	31 (29,8%)	34 (32,6%)
2009	ЮКО (399)	8 (2%)	2	2
	РК (3115)	104 (3,3%)	34 (32,6%)	31 (29,8%)
2010	ЮКО (524)	13 (2,4%)	1	1
	РК (3362)	100 (2,9%)	16 (16,0%)	24 (24,0%)
2011	ЮКО (507)	6 (1,1%)	0	2
	РК (3155)	67 (2,1%)	18 (26,8%)	16 (23,8%)
2012	ЮКО (489)	5 (1%)	0	2
	РК (3137)	56 (1,7%)	9 (16,0%)	14 (25,0%)
2013	ЮКО (439)	8 (1,8%)	2	2
	РК (3331)	62 (1,8%)	18 (29,0%)	6 (9,6%)
2014	ЮКО (376)	8 (2,1%)	2	0
	РК (2869)	52 (1,8%)	10 (19,2%)	2 (3,9%)
Всего 2006-2014	ЮКО (3709)	84 (2,2%)	16 (19,0%)	17 (20,2%)
	РК (26151)	718 (2,7%)	185 (25,7%)	193 (26,8%)

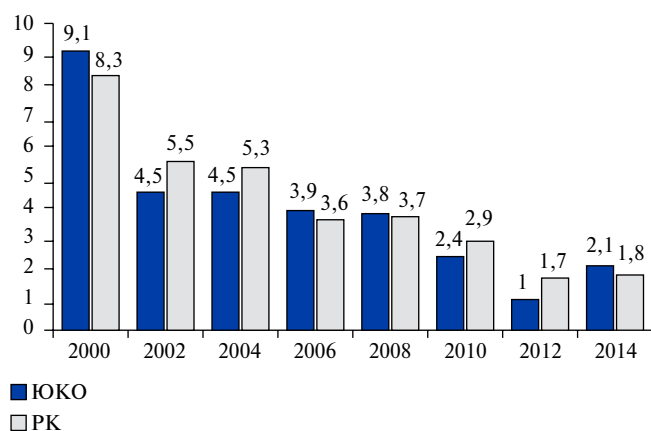


Рис. 1. Динамика случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО и Республике Казахстан (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015).

с СД 2 типа среди лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше в ЮКО и РК имело четкую тенденцию к снижению, особенно после внедрения ПДЛ, начиная с 2010г ($p>0,05$).

Процент инвалидов среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц в возрасте 18 лет и старше мужского пола в РК снизился от 54,2% в 2000г до 3,9% в 2014г ($p>0,05$). В ЮКО в изучаемые годы наблюдались единичные случаи инвалидности и смерти в данной группе больных (табл. 1). Как видно из этой таблицы, процент умерших больных в РК уменьшился от 54,2% в 2000г до 3,9% в 2014г.

Количество клинических исходов в виде диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше в ЮКО снизилось от 5,0% в 2000г до 1,3% в 2014г,

Таблица 2

Динамика количества инвалидов и умерших больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО и Республике Казахстан (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015)

Годы	Республика ЮКО (количество больных с АГ+СД)	Всего с ДС	В т.ч. инвалидов	Количество умерших
2000	РК (3014)	187 (6,2%)	47 (25,1%)	76 (40,6%)
	ЮКО (240)	12 (5,0%)	6	7
2001	РК (3223)	178 (5,5%)	40 (22,4%)	85 (47,7%)
	ЮКО (409)	21 (5,1%)	4 (19%)	12 (57,1%)
2002	РК (4100)	205 (5,0%)	37 (18,0%)	96 (46,8%)
	ЮКО (473)	13 (2,7%)	2	4
2003	РК (4014)	131 (3,2%)	32 (24,4%)	44 (33,5%)
	ЮКО (590)	23 (3,8%)	8	6
2004	РК (4552)	148 (3,2%)	31 (20,9%)	53 (35,8%)
	ЮКО (573)	35 (6,1%)	4	16
2005	РК (5024)	205 (4,0%)	45 (21,9%)	68 (33,1%)
	ЮКО (485)	14 (2,8%)	5	2
Всего 2000-2005	РК (23927)	1054 (4,4%)	232 (22,0%)	422 (40,0%)
	ЮКО (2770)	118 (4,2%)	29 (24,5%)	47 (39,8%)
2006	РК (5052)	143 (2,8%)	37 (25,8%)	46 (32,1%)
	ЮКО (530)	12 (2,2%)	2	3
2007	РК (5199)	215 (4,1%)	37 (17,2%)	65 (30,2%)
	ЮКО (446)	8 (1,7%)	2	0
2008	РК (6289)	169 (2,6%)	30 (17,7%)	49 (28,9%)
	ЮКО (344)	10 (2,9%)	3	2
2009	РК (6799)	153 (2,2%)	30 (19,6%)	30 (19,6%)
	ЮКО (553)	9 (1,6%)	1	1
2010	РК (7141)	170 (2,3%)	24 (14,1%)	39 (22,9%)
	ЮКО (708)	8 (1,1%)	0	1
2011	РК (7459)	104 (1,3%)	15 (14,4%)	24 (23,0%)
	ЮКО (705)	7 (0,9%)	0	3
2012	РК (6849)	75 (1,1%)	7 (9,3%)	9 (12,0%)
	ЮКО (738)	5 (1%)	0	2
2013	РК (7363)	98 (1,3%)	13 (13,2%)	9 (9,1%)
	ЮКО (657)	8 (1,8%)	2	2
2014	РК (6406)	80 (1,3%)	8 (10,0%)	5 (6,2%)
	ЮКО (583)	8 (2,1%)	2	0
Всего 2006-2014	РК (58557)	1207 (2,1%)	201 (16,6%)	276 (22,8%)
	ЮКО (5264)	75 (1,4%)	12 (16,0%)	14 (18,6%)

а в РК, соответственно, от 6,1% до 2,1% ($p>0,05$) (табл. 2).

Из данных рисунка 2 следует, что число случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше снизилось, как в ЮКО, так и в РК, особенно, после внедрения ПДЛ ($p>0,05$).

Процент инвалидов среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше в РК уменьшился от 25,1% в 2000г до 10,0% в 2014г (табл. 2).

Процент умерших больных в РК также снизился от 40,6% в 2000г до 6,2% в 2014г.

Анализируемые показатели в данной группе больных, как видно из таблицы 2, имели постепенную тенденцию к снижению в РК. Так, количество

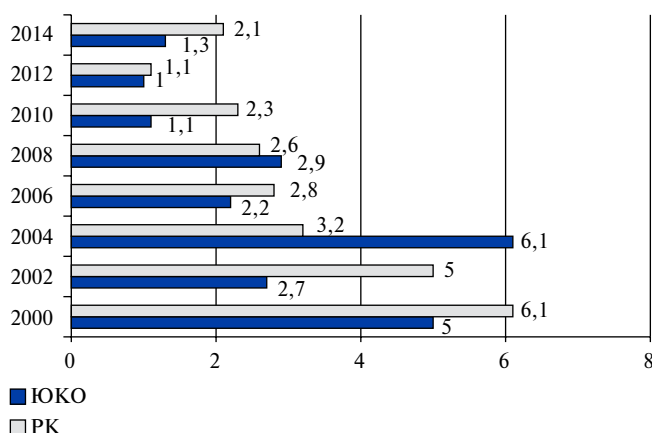


Рис. 2. Динамика случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО и Республике Казахстан (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015).

Таблица 3

Количество инвалидов и умерших больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц обоего пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО и Республике Казахстан (2000-2014 годы) (МЗ и СР РК, 2015)

Годы	Возраст	Республика ЮКО (количество больных с АГ+СД)	Всего с ДС	В т.ч. инвалидов	Количество умерших
Всего 2000-2005	18 лет и старше	РК (33329)	1759 (5,2%)	443 (25,1%)	705 (40,1%)
		ЮКО (4764)	238 (4,9%)	77 (32,3%)	105 (44,1%)
Всего 2006-2014	18 лет и старше	РК (84708)	3531 (2,9%)	814 (23%)	1161 (32,8%)
		ЮКО (8973)	159 (1,7%)	28 (17,6%)	31 (19,4%)

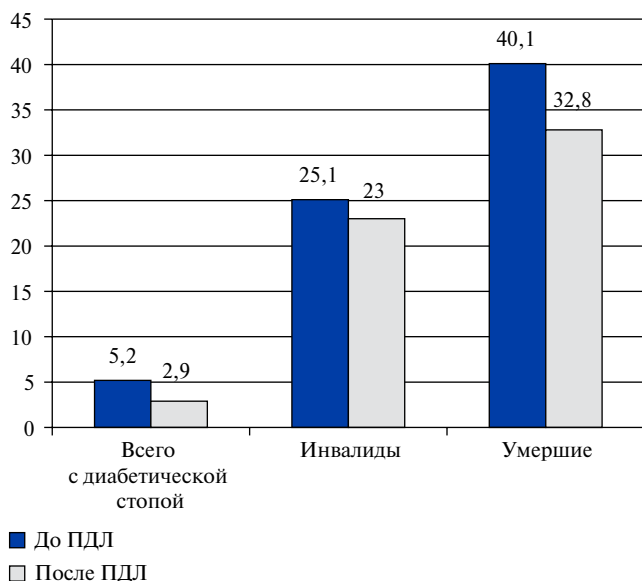


Рис. 3. Тренды доли инвалидов и умерших среди больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц обоего пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в РК (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015).

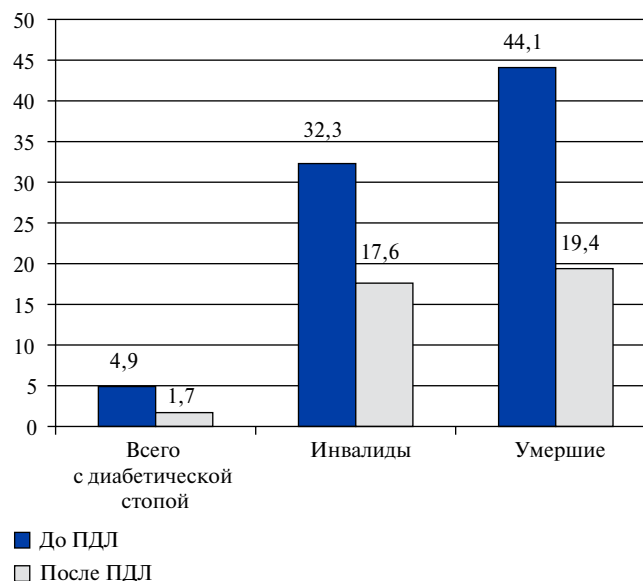


Рис. 4. Тренды доли инвалидов и умерших среди больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц обоего пола в возрасте 18 лет и старше до и после внедрения ПДЛ в ЮКО (2000-2014гг) (МЗ и СР РК, 2015).

инвалидов уменьшилось от 40,6% в 2000г до 6,2% в 2014г.

В ЮКО количество инвалидов и умерших больных сократилось от нескольких (6-7) до единичных случаев, особенно после 2006г.

Как представлено в таблице 3, случаи диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц обоего пола в возрасте 18 лет и старше в ЮКО отмечались немного реже (2,6%), чем в среднем в РК (2,9%) ($p > 0,05$).

В ЮКО количество инвалидов было больше (28,4%), чем в РК (23%), а количество умерших больных меньше (соответственно, 30,3% и 32,8%) за 2000-2014гг ($p > 0,05$).

Как представлено в таблице 3 и рисунках 3 и 4, после внедрения ПДЛ в 2006-2014гг отмечалось уменьшение процента случаев диабетической стопы, инвалидов и умерших среди них больных обоего пола с АГ в сочетании с СД 2 типа, как в ЮКО, так и в РК в целом.

Таким образом, число случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди

лиц мужского пола в возрасте 18 лет и старше в ЮКО и РК имело четкую тенденцию к снижению, особенно, после внедрения протоколов диагностики и лечения, начиная с 2010г.

Процент инвалидов среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц в возрасте 18 лет и старше, мужского пола в РК снизился от 54,2% в 2000г до 3,9% в 2014г.

В ЮКО в изучаемые годы наблюдались единичные случаи инвалидности и смерти в данной группе больных. Процент умерших больных в РК уменьшился от 54,2% в 2000г до 3,9% в 2014г.

Количество клинических исходов в виде диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше в ЮКО снизилось с 5,0% в 2000г до 1,3% в 2014г, а в РК, соответственно, с 6,1% до 2,1%.

Число случаев диабетической стопы у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа среди лиц женского

пола в возрасте 18 лет и старше снизилось, как в ЮКО, так и в РК, особенно после внедрения ПДЛ.

Доля инвалидности среди больных АГ в сочетании с СД 2 типа, осложненной диабетической стопой, среди лиц женского пола в возрасте 18 лет и старше в РК уменьшился от 25,1% в 2000г до 10,0% в 2014г. Процент умерших больных в РК также снизился от 40,6% в 2000г до 6,2% в 2014г.

Литература

1. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 2227-34.
2. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. 2013. 153 p.
3. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med*, 2001; 249: 225-35
4. World Health Organization, Fact sheet № 311, Updated August 2014.
5. Bakris G. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate, 2014.
6. Van Houtum W, Rauwerda J, Ruwaard D, et al. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in the Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1042-6.
7. Jeffcoate W, Margolis D. Incidence of major amputation for diabetes in Scotland sets a target for us all. *Diabetes Care*, 2012; 35: 2419-20.
8. Li Y, Edmonds M, Rayman G, et al. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower-extremity amputation in the diabetic population aged 40 years or older: US, 1988-2008. *Diabetes Care*, 2012; 35: 273-7.
9. Peters E, Lavery L. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the international group on the diabetic foot. *Diabetes Care*, 2001; 24 (8): 1442-7.
10. Department of Health Survey for England, 2007. 16 April 2010.
11. Ikonen T, Sund R, Venermo M, et al. Fewer major amputations among individuals with diabetes in Finland in 1997-2007: a population-based study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2598-603.
12. Moss S, Klein R, Klein B. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, 1999; 22 (6): 951-9.

Заключение

В ЮКО количество инвалидов и умерших больных сократилось от нескольких (6-7 в абсолютных цифрах) до единичных случаев, особенно, после 2006г.

После внедрения протоколов диагностики и лечения в 2006-2014гг отмечалось уменьшение процента случаев диабетической стопы, инвалидности и смерти у больных обоего пола с АГ в сочетании с СД 2 типа, как в ЮКО, так и в РК в целом.

ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 2

Безденежных Н. А.¹, Сумин А. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

В обзоре проведен анализ современного состояния проблемы периоперационного назначения сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом при реваскуляризации миокарда. Представлены позиции текущих клинических рекомендаций основных сообществ по изучению диабета и сердечно-сосудистых заболеваний по данному вопросу, и освещены те его аспекты, в которых на данный момент недостаточно доказательной базы. Приведены результаты исследований, сравнивающих различные стратегии ведения данной категории пациентов. Показана значимость компенсации углеводного обмена при реваскуляризации миокарда, при этом подтвержден тот факт, что излишне строгий контроль гликемии не имеет преимуществ ни при чрескожном, ни при открытом коронарном вмешательстве. Описаны основные группы сахароснижающих препаратов в аспекте их влияния сердечно-сосудистую систему в соответствии с данными завершившихся испытаний. Обоснована важность комплексного контроля основных факторов риска у пациентов с диабетом при коронарном вмешательстве.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 146–152
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-146-152>

Ключевые слова: сахарный диабет, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, периоперационное ведение, сахароснижающая терапия.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Безденежных Н. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n_bez@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов возникновения события, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 04.08.2016

Рецензия получена 06.09.2016

Принята к публикации 13.09.2016

DIABETES PATIENT AND MYOCARDIAL REVASCULARIZATION FROM THE EVIDENCE GUIDED PERSPECTIVE: CARDIOLOGIST OPINION. PART 2

Bezdenzhnykh N. A.¹, Sumin A. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

The review focuses on the recent state of the prescription problem of glucose lowering medications in perioperational period for myocardial revascularization in diabetes patients. The positions provided, from current clinical guidelines of the main societies on diabetes and cardiovascular diseases investigation, as the issues highlighted that are not evident enough yet. Studies results described of different strategies for this category of patients management. The significance is shown, of the importance of glucose metabolism compensation in myocardial revascularization, and the fact confirmed, that too strict glycemia control is not beneficial for neither percutaneous, nor open coronary intervention. Main glucose lowering drugs groups are described in an aspect of their influence on cardiovascular system according to the data from the completed trials. The significance is proved of a complex control for the main risk factors in diabetes patients during coronary intervention.

Информация о предыдущей публикации:

Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л.

Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 105–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 146–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-146-152>

Key words: diabetes mellitus, percutaneous intervention, coronary bypass, perioperational management, glucose lowering treatment.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Доля лиц с сахарным диабетом (СД) среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарной реваскуляризации, растёт с каждым годом, составляя по разным данным от 25 до 45% [1, 2]. Этот факт определяет актуальность анализа современных взглядов на особенности предоперационной оценки риска и управления им у данной категории пациентов. В первой части обзора была

представлена информация о негативном влиянии СД на прогноз реваскуляризации миокарда и освещены основные механизмы, ответственные за развитие неблагоприятных исходов вмешательства у этих больных [3]. Показана целесообразность активного подхода к выявлению диабета у пациентов с ИБС перед коронарной реваскуляризацией, представлены рекомендованные ведущими сообществами по изучению

диабета периоперационные целевые значения гликемии и показана роль других маркеров углеводного обмена [4-7]. Во второй части обзора проведен анализ современного состояния проблемы рациональной сахароснижающей терапии пациентов с СД при коронарных вмешательствах.

Оптимальный контроль гликемии — одна из основных и в то же время одна из самых сложных в достижении целей при ведении пациентов с СД, подвергающихся реваскуляризации.

В настоящее время текущие национальные руководства многих стран, в том числе и России, имеют разделы, посвященные периоперационному ведению пациентов на основании позиций доказательной медицины [4-7]. В Российских “Алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом”, которые регулярно обновляются и составляются с учетом мнения ведущих медицинских сообществ по изучению диабета, большой раздел посвящен предоперационной подготовке и управлению гликемией в послеоперационном периоде [6]. В последних Канадских рекомендациях госпитальное ведение пациентов вынесено в отдельное приложение, где, помимо описанных выше основных позиций, регламентированы даже такие вопросы, как выписка пациента домой и обучение медсестер помощи при гипогликемиях [5].

В то же время процедура реваскуляризации миокарда у пациентов с СД не описана отдельно от других оперативных вмешательств ни в одном руководстве, и остается множество неосвещенных позиций в этом вопросе. Американская диабетическая ассоциация в рекомендациях 2016г отмечает, что многие сахароснижающие препараты, в том числе все пероральные, при коронарных вмешательствах до сих пор остаются на стадии изучения [7]. Международная диабетическая федерация, Канадская диабетическая ассоциация, чьи последние обновления вышли в 2012 и 2013гг, также не дали подробных рекомендаций по медикаментозной сахароснижающей терапии при оперативных вмешательствах на коронарных сосудах [4, 5].

В отношении управления гликемией в отделениях интенсивной терапии мнения ведущих мировых сообществ по изучению диабета сходятся: непрерывная внутривенная инфузия инсулина признана наилучшим способом для достижения целей гликемического контроля [4-7]. Для осуществления инфузии разработаны утвержденные протоколы, они имеются также в российских рекомендациях, и позволяют легко корректировать скорость инфузии инсулина на основе значений гликемии, с целевыми уровнями 7,8-10,0 ммоль/л (140-180 мг/дл) без развития гипогликемий [4-7].

В то же время, ужесточение периоперационного гликемического контроля не улучшает исходы вме-

шательств. Мета-анализ 6 исследований подтвердил, что умеренный контроль гликемии при коронарном шунтировании (КШ) с удержанием ее в близких к описанным выше целевым диапазонах 8,3-11,0 ммоль/л связан с уменьшением послеоперационной летальности и частоты инсульта по сравнению с отсутствием компенсации (гликемия выше 11,1 ммоль/л) [8]. При этом никаких существенных преимуществ не было найдено при более строгом контроле гликемии (5,6-8,3 ммоль/л) [8]. Даже для отдаленной выживаемости не выявлено преимуществ строгого периоперационного контроля перед умеренным [9]. Кроме того, либеральная стратегия превосходит строгую в контроле по удержанию колебаний глюкозы в целевом диапазоне без гипогликемий [9]. Основанное на научном анализе согласованное мнение Американской диабетической ассоциации, Общества кардиологов и Ассоциации сердца таково: тяжелая гипогликемия — наиболее вероятная причина увеличения сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии пациентов с СД [10]. К сожалению, возникновение гипогликемии тем вероятнее, чем ближе уровень глюкозы к физиологическим значениям в связи со стремлением достичь компенсации углеводного обмена.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по предиабету, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), а также в рекомендациях по стабильной стенокардии отмечается, что для пациентов пожилого возраста с СД и кардиоваскулярной патологией критерии гликемического контроля несколько ослаблены в пользу сохранения удовлетворительных показателей качества жизни пациентов [11, 12]. Ужесточение гликемического контроля часто ассоциируется с повышением частоты эпизодов гипогликемии и ухудшением качества жизни. Качество жизни является аспектом, который нельзя игнорировать лечащему врачу. Жесткий гликемический контроль, необходимый для кардио- и ретинопротекции, не представляет ценности, если пациент часто пребывает в состоянии гипогликемии [11]. В большинстве современных руководств по управлению диабетом у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или пожилых лиц индивидуальные цели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее строги и составляют от 7,5% до 8% в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни и возраста [4-7]. Более жесткие целевые рамки (HbA_{1c} 6,5-7,0%) могут быть применимы у пациентов с недлительно протекающим СД, долгой ожидаемой продолжительностью жизни и без существенных ССЗ, если они могут быть достигнуты без гипогликемий.

Степень компенсации углеводного обмена и долгосрочный прогноз у пациентов с СД и ИБС. Компенсация углеводного обмена чрезвычайно важна для про-

грессирования осложнений, одно из первых и самых значимых исследований в этой области UKPDS впервые убедительно показало это положение [13]. После него множество исследований пытались выяснить, какой должна быть интенсивность контроля у пациентов с ССЗ, но результаты большинства из них не показали превосходства строгого подхода [14-16].

Три крупных исследования (ACCORD, ADVANCE и VADT) оценивали влияние достижения эугликемии (ACCORD) или почти эугликемии (ADVANCE, VADT) у пожилых пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском [14-16]. Ни одно из этих исследований, ни по отдельности, ни в обобщенном анализе, не выявили какого-либо снижения сердечно-сосудистой смертности или общей смертности при интенсивном контроле [13]. В исследовании ACCORD более высокая смертность наблюдалась в группе интенсивного контроля глюкозы, что привело к преждевременному прекращению этого исследования. Кроме того, возникновение эпизодов гипогликемии была значительно выше в группах интенсивного контроля глюкозы во всех трех исследованиях [13].

Исследования DCCT и EDIC, одно из которых являлось продолжением другого, оценивали развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета и их взаимосвязь с сахароснижающей терапией. В исследовании DCCT частота сердечно-сосудистых событий не была значимо связана с интенсивностью инсулинотерапии [11]. После окончания исследования 93% когорты продолжали наблюдаться ещё 11 лет в рамках исследования EDIC. Было доказано, что в течение общего 17-летнего наблюдения риск любого сердечно-сосудистого события все таки был уменьшен в группе интенсивного лечения на 42% ($p < 0,01$). Таким образом, DCCT (EDIC), и UKPDS показали, что при СД: 1) контроль гликемии важен для предотвращения долгосрочных макрососудистых осложнений; 2) для демонстрации такого эффекта нужен очень долгий период наблюдения; 3) важен как можно более ранний контроль глюкозы (первые 5 лет после выявления СД) ввиду эффекта “метаболической памяти” [11].

Какими же средствами достигать контроля диабета у пациентов при реваскуляризации миокарда? Для того чтобы ответить на этот вопрос, приведем информацию, отражающую основы назначения сахароснижающих препаратов у пациентов с ССЗ, с акцентом на их сердечно-сосудистую безопасность.

Сахароснижающая терапия у пациентов с ССЗ и сердечно-сосудистые исходы. Национальные и международные руководства достаточно подробно регламентируют подбор препаратов при СД и предполагают раннее назначение сахароснижающей терапии [4-7]. Международная диабетическая федерация, Американская и Канадская диабетические ассоциа-

ции, Российская ассоциация эндокринологов предлагают схожие алгоритмы медикаментозной терапии при СД 2 типа. Согласно этим алгоритмам, в настоящее время рекомендован старт с монотерапии метформином, который в дальнейшем при недостижении целевых параметров комбинируется с различными группами препаратов, но остается как базовое средство во всех схемах, в том числе в комбинации с инсулином [4-7].

Метформин известен давно, его благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS в 1998г, показавшего, что терапия метформином снижает риск макрососудистых осложнений на 32%, смертность от диабета на 42%, общую смертность на 36%, инфаркта миокарда на 39% [17]. Эти данные были очень убедительными, и за 18 лет не получили серьезного опровержения. Метформин обладает прямыми ангиопротекторными свойствами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата [18].

Назначение метформина ранее было ограничено при сердечной недостаточности, в связи с наличием риска развития лактат-ацидоза, хотя соответствующие длительные исследования выполнены не были [19]. В настоящее время накоплено значительное количество данных, подтверждающих безопасность метформина при сердечной недостаточности [20, 21]. Результаты анализа больших ретроспективных регистров свидетельствуют о том, что, как это ни парадоксально, метформин является одним из немногих противодиабетическим средством, который снижает заболеваемость (снижение частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности) и смертность у пациентов с сердечной недостаточностью, включая пожилых пациентов [18, 20]. По данным систематических обзоров последних лет, метформин безопасен при стабильной сердечной недостаточности, но его следует избегать у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м² [20].

В отношении препаратов сульфонилмочевины имели место публикации, свидетельствующие об их негативном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз, но в настоящее время показано, что препараты сульфонилмочевины не связаны ни с повышенной смертностью, ни с прогрессированием сердечной недостаточности [20]. Они до сих пор остаются препаратами второй линии при добавлении их к метформину во всех текущих национальных руководствах и, являясь относительно дешевыми сахароснижающими средствами, занимают свою большую нишу в терапии СД 2 типа в разных странах [4-7].

В 2008г Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) учредило независимый комитет по сердечно-сосудистым конечным точкам для проспективного анализа клинических событий во всех исследованиях 2 и 3 фазы к событиям, представляющим особую важность. К ним относятся сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Следовательно, все новые сахароснижающие средства проходят проверку кардиобезопасности [4, 7].

Препараты тиазолидиндионов на данный момент не доказали своей сердечно-сосудистой безопасности, по данным исследований они увеличивают риск прогрессирования сердечной недостаточности, и в настоящее время росиглитазон запрещен к использованию в Соединенных Штатах Америки, Европе. Пиоглитазон остается разрешенным, но не рекомендован при хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса [7].

Относительно новые препараты — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в исследованиях SAVOR-TIMI 539 (саксаглиптин) и EXAMINE (алоглиптин) показали нейтральное влияние на сердечно-сосудистую систему [21]. Однако после завершения SAVOR-TIMI 539 появились данные о возможной связи саксаглиптина с повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, которые требуют дополнительных исследований [20]. Недавно также были завершены исследования TECOS с ситаглиптином (другой ингибитор ДПП-4), и ELIXA с ликсисенатидом (агонист рецептора глюкагон-подобного пептида 1). Все они показали сердечно-сосудистую безопасность у больных СД с очень высоким риском, в то же время не дали преимуществ по сравнению с плацебо в отношении развития сердечно-сосудистых событий [22].

Завершившееся в 2015г исследование EMPA-REG OUTCOME с препаратом эмпаглифлозин (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, усиливающий выведение глюкозы почками) показало превосходство препарата по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) — отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,99; $p=0,04$, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (-35%, $p<0,001$), сердечно-сосудистой смертности (-38%, $p<0,001$) и смертности от всех причин (-32%, $p<0,001$) [23]. Снижение смертности появилось рано (<6 месяцев) и касалось всех подгрупп, без какой-либо очевидной неоднородности. Это снижение смертности, по мнению исследователей, не может быть полностью объяснено сопутствующими снижением уровня HbA_{1c} , массы тела, окружности талии, артериального давления. Также ранний срок проявившихся положитель-

ных эффектов делает антиатерогенное действие препарата их маловероятной причиной [23]. В настоящее время продолжают исследования этого препарата и, возможно, скоро будет выяснен механизм столь значимого положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы.

Сахароснижающая терапия при реваскуляризации миокарда — недостаточность доказательной базы. Если в целом сердечно-сосудистые аспекты многих препаратов, нормализующих гликемию, изучены неплохо, то в отношении госпитальной сахароснижающей терапии при реваскуляризации миокарда пока больше вопросов, чем ответов. Даже заголовки некоторых научных публикаций отражают обеспокоенность ученых и врачей по поводу отсутствия однозначных позиций по этому вопросу. Пример тому статья B.J. Hoogwerf “Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence?” (“Периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом: как нам действовать в условиях ограниченной доказательной базы?”) [24]. Хотя эта статья и опубликована 10 лет назад, и за последние годы завершились новые исследования, появились новые знания, но до сих пор стратегии оптимальной медикаментозной коррекции гликемии в аспекте коронарной реваскуляризации так и не стали определенными. Основные современные руководства по диабету отмечают, что для всех пероральных сахароснижающих препаратов отсутствует достаточная доказательная база по применению их в периоперационном периоде у пациентов с СД и в настоящее время их эффекты находятся на стадии изучения [4-7].

По данным анонимного опроса американских кардиологов, существует большая вариабельность в разных клиниках в назначении сахароснижающих препаратов, предшествующих коронарографии и чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) у больных СД [25]. Канадская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях признает, что часто пациенты с СД не получают необходимой коррекции гликемии при поступлении в непрофильные стационары [5].

Многоцентровые исследования DIGAMI, DIGAMI 2, HI-5 изучали интенсивность контроля глюкозы у больных диабетом при остром коронарном синдроме (ОКС), в том числе и при проведении ЧКВ. Первоначально DIGAMI представило данные, что в группе инсулинотерапии при инфаркте миокарда, смертность ниже [25]. Последующее исследование DIGAMI 2 с вдвое большей выборкой и более тщательным дизайном, не показало каких-либо преимуществ в группе интенсивной инсулинотерапии. В группе интенсивного контроля в сравнении со стандартной терапией не была ниже частота комбинированной точки — сердечно-сосудистой смерти, нефар-

тального инфаркта миокарда или инсульта. Схожее по дизайну исследование HI-5 получило подобные результаты [25]. Поскольку ни DIGAMI 2, ни HI-5 не достигли различий в контроле глюкозы между интенсивно леченной и контрольной группами, остаётся открытым вопрос, насколько эффективна инсулинотерапия при ОКС для снижения уровня глюкозы. Объединённые данные из трёх этих исследований подтвердили, что инфузия глюкозо-инсулино-калиевой смеси не уменьшает смертность при отсутствии контроля глюкозы у пациентов с ОКС и СД (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,85-1,36, $p=0,547$). Ни в одном из обсуждаемых протоколов применение инсулина или внутривенное введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси не улучшало исходы ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST [25].

В исследовании, включавшем 2148 пациентов, подвергшихся ЧКВ с 2003 по 2012гг в одной из клиник Японии, была показана ассоциация между использованием инсулина и увеличением частоты инфаркта миокарда и тромбоза стента [26]. Одна из ветвей рандомизированного исследования FREEDOM, изучающего исходы КШ и ЧКВ при диабете, показала, что у пациентов, получавших инсулин, была большей частота больших событий [27]. Тем не менее, применение инсулина может быть лишь маркером степени тяжести и длительности СД, и не отражать истинного влияния терапии на исходы.

В настоящее время предпочтительна отмена препаратов длительного действия перед хирургическими вмешательствами, но по поводу ЧКВ не существуют единого мнения, и зачастую ведение пациентов регламентируется лишь протоколом лечебного учреждения [28]. В нынешнюю эпоху коронарной ангиографии и эндоваскулярных вмешательств, где процедура достаточно коротка, седация минимальна, и пациенты могут принимать пищу вскоре после проведения манипуляций, нет уверенности в необходимости отменять или менять текущую сахароснижающую терапию перед ЧКВ, в отличие от открытых кардиохирургических вмешательств [3, 25]. В отношении пероральных сахароснижающих препаратов длительного действия имеются данные, что продолжение их приема при ЧКВ является безопасным и ассоциировано с лучшим контролем гликемии и более низкими показателями активности тромбоцитов [25].

Для метформина остаются актуальными рекомендации отмена за 24-48 часов до коронарографии или ЧКВ, возобновление приема через 48 часов после процедуры в случае отсутствия выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации, либо позднее после нормализации почечной функции [4, 6, 7]. Хотя в последние годы появляются исследования, показывающие безопасность продолжения его приема в течение ЧКВ, и даже КШ, но их статистическая

мощность недостаточна, чтобы изменить текущие рекомендации [29-31].

В недавнем исследовании у пациентов с метаболическим синдромом, получавших метформин в течение 7 дней перед ЧКВ, в сравнении с группой плацебо отмечалась более низкая частота перипроцедурного повреждения миокарда, оцененная по повышению МВ-фракции креатинфосфокиназы (14,5 против 32,9%, $p=0,008$) и тропонина I (14,5 против 34,2%, $p=0,005$). Пиковые значения указанных маркеров некроза миокарда также были ниже в группе метформина, чем в контрольной группе ($p<0,001$ для обоих маркеров). При оценке годового прогноза частота больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт либо сердечно-сосудистая смерть) была значимо меньшей в группе метформина (7,9% и 28,9%, соответственно; ОШ 0,25, 95% ДИ 0,10-0,62, $p=0,001$) [31]. Эти данные согласуются с полученными ранее на большой когорте исследования PRESTO, где назначение метформина ассоциировалось со значительным улучшением прогноза после ЧКВ — снижением риска развития всех клинически значимых событий ($p=0,005$), инфаркта миокарда ($p=0,002$) и смерти от всех причин ($p=0,007$) [19].

В рандомизированном исследовании на 100 пациентах, получавших 1000 мг метформина или плацебо после КШ в дополнение к стандартной инсулинотерапии, терапия метформином была начата через 3 часа после экстубации и продолжалась 3 дня [29]. По результатам средние дозы инсулина, а также среднее число эпизодов как гипер- так и гипогликемии, были значительно ниже в группе метформина ($p<0,05$). В то же время, риск ацидоза в группе метформина повышен не был — уровни лактата, pH и креатинин были сопоставимы. Показано, что добавление метформина к инсулину приводит к лучшему гликемическому контролю у пациентов с СД 2 типа, перенесших КШ, не вызывая метаболический ацидоз [29].

В то же время, несмотря на доказанное ранее благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистый прогноз, данные серьезного мета-анализа 26 исследований не показали снижения смертности при приеме метформина при добавлении его к инсулинотерапии, в сравнении с монотерапией инсулином [32].

Предпринимаются попытки использовать метформин у пациентов без диабета, готовящихся к КШ. Авторами одного из исследований был сделан вывод, что краткосрочный прием метформина перед КШ, хотя и безопасен, не является эффективной стратегией для снижения перипроцедурного повреждения миокарда после КШ у пациентов, не страдающих диабетом [30].

Есть и российский опыт исследований по применению пероральной сахароснижающей терапии при КШ. В исследовании с участием 262 пациентов с СД,

подвергающихся КШ на работающем сердце, продолжение приема пероральных сахароснижающих препаратов было ассоциировано с более низкой частотой сердечно-сосудистых осложнений и снижением вариабельности гликемии, в сравнении с группой, переведенной с пероральных препаратов на инсулин короткого действия перед КШ [33].

Комплексный контроль факторов риска у пациентов с СД при коронарном вмешательстве. Наконец, помимо компенсации углеводного обмена, чрезвычайно важен многоцелевой контроль факторов риска у пациентов с СД, подвергающихся реваскуляризации: достижение целевых уровней артериального давления (АД), липидов, отказ от курения. Значимое исследование последних лет BARI-2D, изучавшее коронарную реваскуляризацию при СД, демонстрирует не только лучшие сердечно-сосудистые исходы среди тех пациентов с диабетом, кто достиг контроля над основными факторами риска, но и целесообразность многоцелевой интенсивной медикаментозной терапии в соответствии с текущими рекомендациями [34]. Несмотря на то, что ситуация с достижением целей лечения при диабете с течением времени улучшилась, она остается удручающей: например, только 14,3% взрослых американцев с СД 2 типа имеют целевые уровни HbA_{1c} , АД и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [35].

На сегодняшний день результаты рандомизированных клинических исследований с высокой степенью доказательности свидетельствуют о том, что терапия статинами снижает частоту сердечно-сосудистых событий при СД [36–38]. Протективные сердечно-сосудистые эффекты статинов значительно превосходят связанный с ними риск развития СД [38]. Последние совместные рекомендации Американского общества кардиологов и ассоциации сердца признают пациентов с СД в возрасте от 40 до 75 лет одной из четырех основных групп пациентов, которым рекомендовано лечение статинами с наибольшей клинической пользой [34]. Рекомендации Американского и Европейского обществ кардиологов предусматривают назначение статинов всем пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, независимо от уровня холестерина [39]. В то же время, имели место данные о том, что низкий уровень ХС ЛПНП, независимо от гиполипидемической терапии, ассоциирован с увеличением госпитальной смертности при ОКС, в том числе при проведении ЧКВ. Результаты исследования 9032 пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся первичному ЧКВ в 68 центрах Токио, убедительно показали, что терапия статинами значительно снижает госпитальную летальность, даже у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП и с наличием диабета [40].

В крупном ретроспективном анализе данных 16192 пациентов, подвергшихся КШ, использование статинов, независимо от диабета и других факторов, было связано со значимым снижением госпитальной летальности в пяти моделях логистической регрессии [41]. По данным этого же исследования, факт приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторов, антагонистов кальция не показали значимой связи с исходами КШ [41]. Имеются данные о благоприятном влиянии статинов на снижение частоты фибрилляции предсердий и когнитивных нарушений после КШ, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом [41, 42].

Безусловно, пациентам с СД, подвергшихся любому виду реваскуляризации, необходимо достижение целевых уровней АД. Менее 140 мм рт.ст. для систолического и менее 90 мм рт.ст. для диастолического АД — те уровни, которые являются необходимыми для снижения сердечно-сосудистого риска по последнему согласованному мнению Американской ассоциации сердца (2015) и диабетической ассоциации (2016), причем в соответствии с этими же рекомендациями ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II должны использоваться, в первую очередь, в лечении артериальной гипертензии при СД [10].

Подводя итог, можно заключить, что факт негативного влияния СД на прогноз реваскуляризации миокарда и необходимость контроля углеводного обмена, как и комплексного сердечно-сосудистого контроля, не вызывает сомнений. В то же время, преимущества интенсивного снижения гликемии с использованием инсулина остаются противоречивыми. Другие стратегии лечения, такие как продолжение приема пациентами прописанных им ранее сахароснижающих препаратов, в том числе пролонгированного действия, следует рассматривать лишь при ЧКВ, но не при открытом вмешательстве.

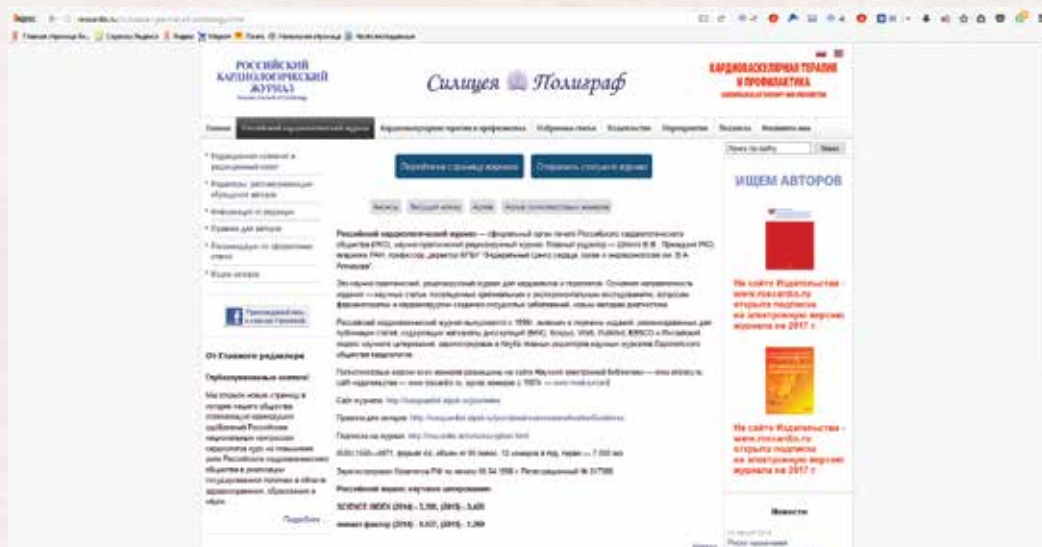
В качестве альтернативного, существует мнение, что перипроцедурная гипергликемия при коронарных вмешательствах может быть не причиной, а лишь маркером увеличения активации тромбоцитов и воспалительного ответа [3]. Наконец, высказываются предположения, что лучшей стратегией может быть не интенсивный контроль гликемии, а усиление воздействия, направленного на основной повреждающий механизм — более мощная антитромбоцитарная, противовоспалительная терапия [3]. В настоящее время открыт путь для научного поиска, и возможно, через несколько лет новые клинические испытания помогут ответить на большинство вопросов, стоящих сегодня перед учеными и врачами, занимающимися проблемой СД и ИБС.

Литература

- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal* (2015) 36, 3320-31. doi:10.1093/eurheartj/ehv511.
- D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101(1): 24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032. Epub 2015 Nov 24.
- Ujueta F, Weiss EN, Sedlis SP, et al. Glycemic Control in Coronary Revascularization. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Feb; 18(2): 12. doi: 10.1007/s11936-015-0434-6. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
- International Diabetes Federation. Global Guideline For Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012 <http://www.idf.org>
- Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (1): 1-216.
- Standards of specialized diabetes care edited by Dedov II, Shestakova MV. 7th edition. *Diabetes mellitus*. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm2015s1-112. Russian (Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 7-й выпуск Сахарный диабет. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm2015s1-112).
- Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
- Sathya B, Davis R, Taveira T, et al. Intensity of perioperative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Oct; 102(1): 8-15. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.003. Epub 2013 Jun 6.
- Pezzella T, Holmes SD, Pritchard G, et al. Impact of Perioperative Glycemic Control Strategy on Patient Survival After Coronary Bypass Surgery *Ann. Thorac. Surg*. 2014. 98: 1281-5.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 2015; doi: 10.2337/dc15-0258.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, *European Heart Journal* (2013) 34, 2949-3003 doi:10.1093/eurheartj/ehv296.
- Scherthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCORD, aVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGaR. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 8-19. doi: 10.1007/s10354-010-0748-7.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa066227.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in american veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- Yang F, Ye J, Pomerantz K, Stewart M. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2013; 6: 247-256. doi:10.2147/DMSO.S43724.
- Anabtawi A, Miles JM. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016 May 23. [Epub ahead of print].
- Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010; 13(3): 83-90. Russian (Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2010; 13(3): 83-90).
- Samia EI, Hayek MM, Beydoun MF, Azar S. Diabetes mellitus and heart failure: a review of the use of antidiabetic medications in patients with heart failure. *Minerva Endocrinol*. 2016 May 19. [Epub ahead of print].
- Gallwitz B, Nitschmann S. New antihyperglycemic drugs. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care (EXAMINE) and saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI 53). *Internist (Berl)*. 2014 Jul;55(7): 859-62. doi: 10.1007/s00108-014-3523-9.
- Avogaro A. Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: cardiovascular safety of incretin-based therapy supported by the ELIXA and TECOS trials. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr; 17(4): 248-52. doi: 10.1714/2214.23894.
- Scheen AJ. EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin reduces mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Rev Med Liege*. 2015 Nov; 70(11): 583-9.
- Hoogwerf BJ. Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006; 73: 95-9.
- Shah B, Berger JS, Amoroso NS, et al. Periprocedural glycemic control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography with possible percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1474-80.
- Ike A, Shirai K, Nishikawa H, et al. Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients — from the FU-Registry. *J Cardiol*. 2015; 65: 390-6.
- Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1189-97.
- Platoshkin NE, Kanus II. Clinical guidelines and evidence-based medicine position on the issue of perioperative management of patients with diabetes mellitus. Health and environmental problems. 2012; 3(33): 35-9. Russian (Платошкин Н.Э., Канус И.И. Клинические рекомендации и позиции доказательной медицины в вопросе периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом. Проблемы здоровья и экологии. 2012; 3(33): 35-9).
- Baradari AG, Zeydi AE, Aarabi M, et al. Metformin as an adjunct to insulin for glycemic control in patients with type 2 diabetes after CABG surgery: a randomized double blind clinical trial. 2011 Dec 1; 14(23): 1047-54.
- Messaoudi SE, Nederlof R, Zuurbier CJ et al. Effect of metformin pretreatment on myocardial injury during coronary artery bypass surgery in patients without diabetes (MetCAB): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug; 3(8): 615-23. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00121-7. Epub 2015 Jul 12.
- Li J, Xu JP, Zhao XZ, et al. Protective effect of metformin on myocardial injury in metabolic syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2014; 127(2): 133-9. doi: 10.1159/000355574. Epub 2013 Dec 5.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19; 344: e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.
- Borodashkina SY, Podkamenny VA, Protasov KV. Cardiovascular complications and carbohydrate metabolism in coronary shunting "off-pump" according to the regimen of glucose lowering treatment in ischemic heart disease and diabetes. *Russ J Cardiol*. 2016; (2): 19-24. Russian (Бородашкина С.Ю., Подкаменный В.А., Протасов К.В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на "работающем сердце" в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 19-24). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-19-24.
- Wang CL, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133: 2459-2502.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1613-24. doi: 10.1056/NEJMsa1213829.
- Moutzouri E, Tellis CC, Rousouli K, et al. Effect of simvastatin or its combination with ezetimibe on Toll-like receptor expression and lipopolysaccharide - induced cytokine production in monocytes of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 381-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.037.
- Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 126: 233-41. doi: 10.1042/CS20130043.
- Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014; 15: 1-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25S2): 1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, et al. Effect of Statin Treatment and Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Short-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention - Multicenter Registry From Tokyo CCU Network Database. *Circ J*. 2016; 80(2): 461-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0889. Epub 2015 Dec 8.
- Venkatesan S, Okoli GN, Mozdil AM, et al. Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: A retrospective analysis of an observational study of 16,192 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jan; 33(1): 49-57. doi: 10.1097/EJA.0000000000000340.
- Trubnikova OA, Maleva OV, Tarasova IV, et al. Effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2015; 4: 49-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.4.49-56>. Russian (Трубникова О.А., Малеева О.В., Тарасова И.В. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015; 4: 49-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.4.49-56>).

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>



Новый сайт журнала, созданный
на базе специализированной редакторской платформы:
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

12 номеров

(годовая подписка)

1200-00 руб

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru