

А.В. СУСЕКОВ, д.м.н., в.н.с., Лаборатория клинической липидологии отдела проблем атеросклероза Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ: ОТ НАУЧНЫХ ДИСКУССИЙ К КОНКРЕТНОМУ БОЛЬНОМУ

Нарушения липидного обмена, и в первую очередь повышение в плазме крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), положительно коррелируют с частотой и количеством сердечно-сосудистых осложнений – инфарктов миокарда и ишемических инсультов [1–7]. Рандомизированные исследования со статинами и серия метаанализов клинических исследований с этими препаратами **Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration** 2005, 2010, 2012 гг. продемонстрировали тесную связь между снижением уровня «плохого» холестерина на терапии статинами и уменьшением количества сердечно-сосудистых (СС) осложнений [8, 9]. В Российской Федерации, несмотря на достижения профилактической кардиологии последних лет, показатели сердечно-сосудистой и общей смертности остаются высокими. Ежегодно в России от заболеваний системы кровообращения умирает более 1 млн человек, доля СС-заболеваний в структуре общей смертности превышает 50% [5–7]. По сравнению с другими развитыми и развивающимися странами средняя продолжительность жизни в РФ, по данным ВОЗ, остается низкой и составляет в среднем 66 лет. В частности, по данным ВОЗ, 2013 г. средняя продолжительность граждан России невысока и составляет в среднем 66,05 года в целом, у мужчин – 59,1 года, у женщин – 73 года. Мы занимаем 129-е место в списке всех стран – между Гайаной и Багамами (рис. 1). Одним из важнейших задач снижения СС-смертности в нашей стране является адекватный контроль ключевых факторов СС-риска (сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия и дислипидемия) [7, 10]

Точных данных по распространенности дислипидемии в нашей стране, к сожалению, нет, однако, по данным сетевой лаборатории INVITRO, в случайной выборке среди взрослого населения нашей страны в возрасте 20–69 лет количество мужчин с уровнем общего холестерина более 6,2 ммоль/л в возрастных группах 50–69 лет составляет 31–35% (в среднем – 29%), у женщин – 46–55% (в среднем – 37,4%)

(рис. 2) [10]. С учетом высокой СС-смертности лечение статинами в нашей стране должны получать никак не менее 20% взрослого населения (ориентируясь на американские и английские данные).

За последние годы было опубликовано несколько международных рекомендаций по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [1–3, 11–16]. Во всех этих документах указано, что целевые

Рисунок 1. Средняя продолжительность жизни в 2013 г. (ВОЗ)

		общая	мужчин	женщин
126	Азербайджан	66,3	61,9	70,7
127	Боливия	66,25	63,5	69
128	Гайана	66,25	63,5	69
129	Россия	66,05	59,1	73
130	Багамы	65,7	62,4	69
131	Папуа – Новая Гвинея	65,7	63,4	68
192	Свазиленд	32,2	31,5	32,6

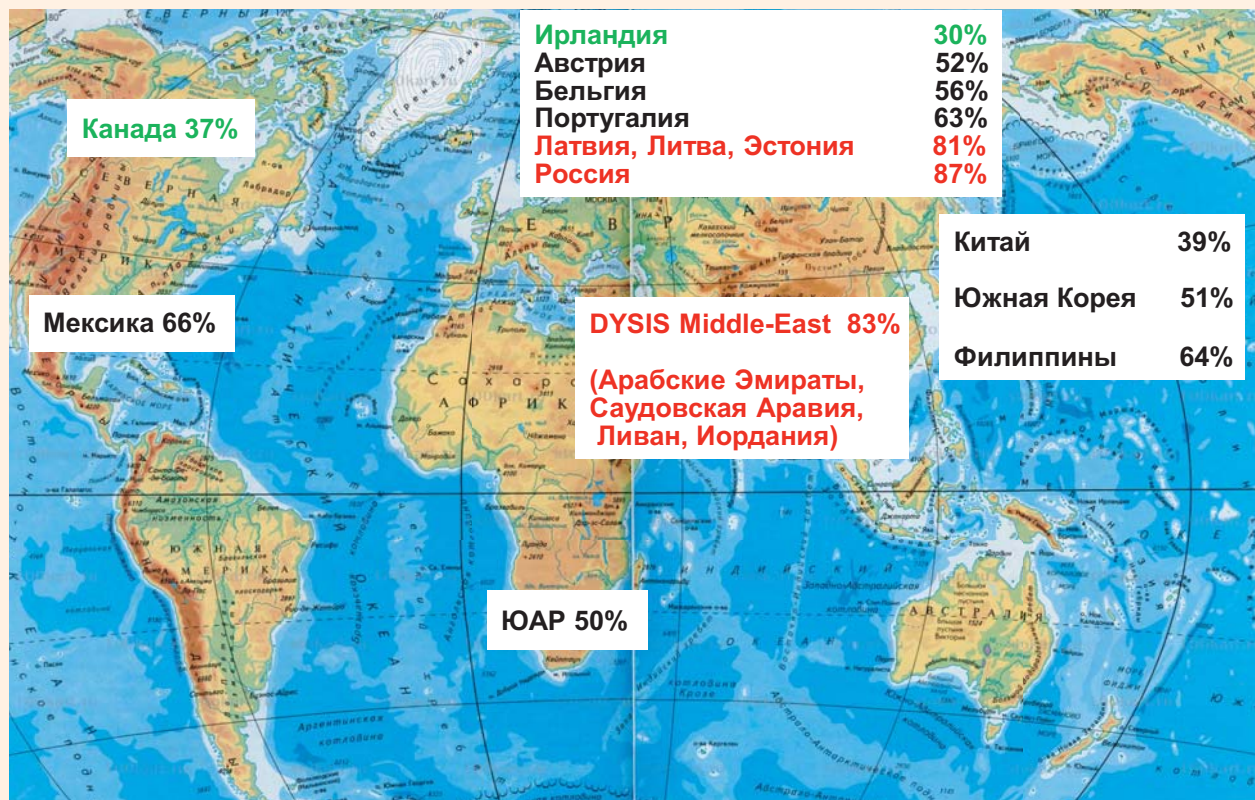
<http://bs-life.ru/makroekonomika/prodolzhitelnost-zizni2013.html>

Рисунок 2. Количество (%) взрослых в РФ с уровнем общего холестерина > 6,2 ммоль/л

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	п	Н с уровнем ХС ≥ 6,2 ммоль/л, %	п	Н с уровнем общего ХС ≥ 6,2 ммоль/л, %
20–39	7 729	19,4	7 331	12,8
40–44	2 799	31,7	2 133	21,7
45–49	2 997	33,7	2 434	31,2
50–54	3 148	35,1	3 290	45,6
55–59	3 191	34,9	3 848	55,1
60–64	3 369	33,0	4 510	54,1
65–69	1 930	31,2	2 464	55,6
Группа 40–69 лет	17 437	33,5	18 673	46,3
Все (20–70 лет)	25 274	29,3%	26 751	37,4%

Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А. Уровень холестерина у взрослого населения России в возрасте 20–70 лет. Атеросклероз и дислипидемия, 2012, 4: 68–72.

Рисунок 3. Недостижение целевого уровня ХС-ЛНП (DYSIS, 2010–2014)



Viigmaa M et al. Medicina (Kaunas), 2014; 50(1): 44-53, Drexel H et al. Wien Klin Wochenschr 2011; 123(19-20): 611-7, da Silva PM et al. Rev Port Cardiol 2011; 30(1):47-63, Horgan S et al. Ir J Med Sci 2011; 180(2): 343-9, REALITY-ASIA Study Prof Rody Sy, personal communications, 2012, Goodman SG et al. Can J Cardiol. 2010; 26(9): e330-5, Sifri S et al. PLOS One 9(1):e 84350. doi:10.1371/journal.pone.0084350, Zhao S et al. Atherosclerosis 2014; 235: 463-469, Оганов Р.Г. с соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4):1-10, F. Raal et al. Cardiovascular Journal of Africa. 2013;24(8): 330-338, Dr Xavier Escudero, personal communications, 2012.

уровни ХС-ЛНП для больных высокого СС-риска не должны превышать 2,6 ммоль/л, для больных очень высокого СС-риска – не более 1,8 ммоль/л. Вместе с тем практически во всем мире существуют большие барьеры между требованиями международных и национальных рекомендаций и существующей клинической практикой (рис. 3). По данным исследований **DYSIS I, II и LTAP-II**, лишь в Канаде и Ирландии лечение больных очень высокого риска более-менее адекватно. Только 37% больных в Канаде и 30% больных в Ирландии не достигают целевого уровня ЛНП < 1,8 ммоль/л. Примерно половина больных очень высокого риска достигают целевых уровней липидов на статинах в таких странах, как Мексика (66%), Китай (39%), Южная Корея (51%), Филиппины (64%), Австрия (52%), Бельгия (56%) и Португалия (63%). Вместе с тем большинство больных ИБС не достигают уровня ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л в таких

странах, как Латвия, Литва, Эстония (81%), Россия (87%), а также в большинстве стран Ближнего Востока: ОАЭ, Саудовской Аравии, Ливане, Иордании (83%). Таким образом, в РФ ситуация с количеством назначений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, и особенно с качеством лечения статинами, – одна из самых худших в мире [11].

В нашей стране с 2012 г. адаптированы Европейские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий [3], которые легли в основу российских рекомендаций 2012 г. [5]. Для больных с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа (эквивалент ИБС) и других категорий пациентов с очень высокой степенью СС-риска целевой уровень ХС-ЛНП и ХС-нЛВП не должен превышать 1,8 и 2,6 ммоль/л соответственно (рис. 4). По мнению автора, к настоящему времени достаточно научных данных по рокировке традиционных липидных параметров для оценки СС-риска: уровень

ХС-нЛВП должен быть оценен в первую очередь [17]. Это замещение «липидных ориентиров» уже постепенно происходит (см. новые английские рекомендации **NICE Lipid Guidelines 2014**, **NLA Lipid Guidelines 2014**, 2015).

Эволюция рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемии последних лет привела к тому, что в рекомендациях Европейского общества атеросклероза 2011 г. был зафиксирован целевой уровень холестерина низкой плотности для пациентов очень высокого риска – не более 1,8 ммоль/л [12–17]. В то же время в рамках развития американских рекомендаций на сессиях Американской ассоциации сердца 12 ноября 2013 г. в объединенных рекомендациях АНА/ACC-2013 целевые уровни липидов были вообще отменены [14]. Как уже указано выше, на территории РФ актуальны адаптированные рекомендации Европейского общества атероскле-

роза – 2011 [3, 5], в соответствии с которыми для пациентов очень высокого риска зафиксирована двойная цель: ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л, ХС-неЛНП, «очень плохой холестерин» ≤ 2,6 ммоль/л. Наиболее радикальные рекомендации были напечатаны в Западном полушарии (Канада, США). В частности, в канадских рекомендациях 2013 г. (Рекомендации Канадского общества кардиологов по дислипидемии) для пациентов низкого, промежуточного, высокого риска была зафиксирована двойная цель: либо достижение уровня холестерина низкой плотности < 2,0 ммоль/л, либо создание и поддержание «отрицательной концентрации» (40–50% от исходных значений) холестерина низкой плотности – 50% [15].

За последние полгода было озвучено много интересных новостей по диагностике и лечению атеросклероза на конгрессах Фонда семейной гиперхолестеринемии (**Familial Hypercholesterolemia Foundation Congress**, Нью-Йорк, 12–13 октября 2014 г.), Всемирного конгресса по клинической липидологии (WCCL, Вена, 13–16 декабря 2014 г.), на научных сессиях конгрессов Европейского (март-2015) и Международного обществ атеросклероза (май-2015).

На Конгрессе Европейского общества кардиологов 2014 г. в Барселоне обсуждалось много интересных аспектов медикаментозного лечения дислипидемий. В частности, были представлены данные анализа базы данных исследования VOYAGER (рис. 5). Это исследование – метаанализ индивидуальных данных пациентов групп риска, получающих терапию статинами: эффекты розувастатина, аторвастатина и симвастатина (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin). VOYAGER – это современный метаанализ индивидуальных 32 258 пациентов, принимавших участие в 37 рандомизированных исследованиях, посвященный сравнительной оценке липидснижающих эффектов трех самых широко используемых стати-

Рисунок 4. Очень высокий сердечно-сосудистый риск для всех больных с ИБС и СД2 (EAS-2011)



ИБС, ОКС, ИМ

**ХС-ЛНП
< 1,8 ммоль/л**

**ХС-не ЛВП
< 2,6 ммоль/л**



СД2, АГ III ст.

Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217S:S1-S44.

нов – розувастатина, аторвастатина и симвастатина. В этом постере были представлены результаты VOYAGER, которые продемонстрировали, что применение розувастатина (Крестор) приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛНП (диапазон 41–56%), чем у аторвастатина (36–49%) и симвастатина (28–46%). Даже было указано, что процент больных с субоптимальным ответом на терапию розувастатином меньше, чем при лечении аторвастатином и симвастатином – 7,8, 10,2, 12,7% соответственно. В этом метаанализе было показано, что лечение розувастатином в суточной дозе 5 и 10 мг также неплохо снижает уровень холестерина ЛНП – на 39 и 44% соответственно (сходные значения были получены при применении трехкратно более высоких доз аторвастатина и семикратно больших доз симвастатина). Лечение розувастатином по 20 мг/сут также снижает уровень холестерина ЛНП на 49% (для достижения этого эффекта доза аторвастатина должна быть в 3,5 раза больше). Таким образом, метаанализ исследований с применением розувастатина (Крестор) в большом диапазоне доз (5–40 мг/сут) позволяет гармонизировать требования как американских рекомендаций по липидам, так и европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемии.

Интересно отметить, что в соответствии с новыми критериями американских рекомендаций – 2013 (ACC/AHA) [14] кандидатами для дополнительного назначения терапии статинами являются примерно 35% населения США, в Российской Федерации (страна высокого СС-риска) это количество никак не меньше. При этом назначение розувастатина (Крестор) 20–40 мг/сут. потенциально более привлекательно с точки зрения снижения общей смертности по сравнению с терапией аторвастатином 80 мг/сут.

На 83-м конгрессе Европейского общества атеросклероза (83rd EAS Congress) в Глазго (рис. 6) широко обсуждался согласительный документ EAS по статин-ассоциированным мышечным явлениям (Statin-Associated Statin Symptoms – SAMS) [15]. В этом документе представлена новая классификация статин-ассоциированных мышечных симптомов в соответствии с клиническими проявлениями и активностью КФК (норма, 1–4 верхних предела нормы (ВПН), более 4 ВПН, более 40 ВПН и т. д.). Полная версия статьи размещена на образовательном портале www.lipidologia.ru. Этот документ будет переведен на русский язык и размещен на сайтах РКО и lipidologia.ru для более полного ознакомления. На Европейском конгрессе EAS в Глазго была предпринята попытка гармонизировать

зации американских и европейских рекомендаций на совещании экспертов 24 марта 2015 г. Предполагается, что в 2015 г. будет опубликован консенсус по гармонизации этих рекомендаций. Выход новых европейских рекомендаций EAS/ESC по дислипидемиям ожидается во второй половине 2016 г.

Активно обсуждались данные постерных докладов об исследовании по статинам **DYSIS II** из Германии и Кореи и других стран. По данным исследования **DYSIS II**, проведенного у пациентов с острым коронарным синдромом в Гонконге, было показано, что только 28,8% пациентов, получающих статины в этой стране, достигают целевого уровня ЛНП менее 70 мг/дл или < 1,8 ммоль/л. Что касается достижения второй цели, ХС-нЛНП, среди пациентов с ОКС из Гонконга, получающих статины, только 33,6% достигли уровня < 2,6 ммоль/л. Другое исследование **DYSIS II** было проведено в Греции среди пациентов с ОКС, принимающих статины: только 17,6% достигли целевого уровня ЛНП меньше 1,8 и 20% – уровня нЛНП < 2,6 ммоль/л.

К сожалению, по результатам исследования **DYSIS-II** достижение целевого уровня ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л в 2014 г. также не превысило 12% (R. Oranov, WCCL-2014).

Новые сведения по базе данных исследования «ВОЯЖЕР» были представлены в этом году на конгрессе EAS в Глазго в марте 2015 г. (об исследовании VOYAGER см. выше). Этот материал – анализ результатов VOYAGER в контексте метаанализа CTT 2010 г. В 2010 г. был проведен очередной анализ (Cholesterol Treatment Trialists Collaborations, CTT) среди большого количества пациентов из 26 рандомизированных исследований со статинами. Согласно этому метаанализу, снижение уровня холестерина низкой плотности только на 1 ммоль/л приводит к пропорциональному снижению риска больших коронарных событий на 22%, общей смертности – на 10% и смертности от ИБС – на 20%. Этот метаанализ считается ключевым в плане доказательной базы статинов при вторичной профилактике.

В постере, посвященном метаанализу **VOYAGER**, были представлены

результаты изучения сравнительной эффективности Крестора 40 мг и оригинального аторвастатина 80 мг/сут. и влияние терапии статинами на снижение сердечно-сосудистых осложнений (экстраполяция на результаты CTT 2010 г.). Предполагается, что в этой модели адекватное применение розувастатина (Крестор) в дозе 40 мг/сут более эффективно, чем лечение аторвастатином 80 мг/сут в отношении такого важного показателя, как общая и сердечно-сосудистая смертность. В соответствии с основными статистическими результатами этого анализа снижение уровня холестерина низкой плотности у пациентов, получающих интенсивную терапию статинами, составило: аторвастатин 40 мг/сут – 2 ммоль/л, аторвастатин 80 мг/сут – 2,3 ммоль/л; розувастатин (Крестор) 20 мг/сут – 2,4 ммоль/л, розувастатин (Крестор) 40 мг/сут – 2,6 ммоль/л. По результатам этой работы были сделаны выводы, что интенсивная терапия статинами достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий, включая большие сосудистые события, общую смертность, смертность от ИБС и т.д. С учетом того, что многоцентровые контролируемые исследования по изучению эффективности монотерапии статинами к настоящему времени уже закончены (одно из последних исследование **SATURN** было доложено осенью 2011 г.), фармакоэпидемиологические исследования типа **DYSIS-I, II**, а также метаанализы больших баз данных больных (**VOYAGER**) могут служить важным референсным материалом для оценки эффективности и безопасности статинотерапии в повседневной клинической практике [18].

По мнению многих участников 83-го конгресса Европейского общества атеросклероза (83rd EAS Congress), много пленарных сессий, сателлитных симпозиумов и постерных докладов было посвящено оптимизации диагностики и лечения больных с тяжелыми, наследственными дислипидемиями, а также научным и клиническим аспектам интенсивной гиполипидемической терапии, в т.ч. и новыми классами препаратов: лометалидом, ингибиторами

Рисунок 5. Субанализ исследования «ВОЯЖЕР» – 2014

- ✓ Розувастатин: более выраженное снижение уровня ХС-ЛНП (41–56%), чем у аторва- (36–49%) и симвастати́на (28–46%).
- ✓ Процент больных с субоптимальным ответом на терапию: розува- (2,7–7,8%), аторва- (2,8–10,2%) и симвастати́ном 4,2–12,7%).
- ✓ Лечение розувастати́ном 5 и 10 мг/сут снижает ХС-ЛНП (39 и 44%), как трехкратные дозы аторвастатина и семикратные дозы симвастати́на.
- ✓ Лечение розувастати́ном 20 мг снижает уровень ХС-ЛНП (49%), как x3,5 доза аторвастатина.



**Розувастатин 5–40 мг:
гармонизация с АСС/АНА.13 и EAS/EAS .11**

Stone N J et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment <http://circ.ahajournals.org/ahacontent/early/2013/11/11/01.circ0000347738.63853.7a> Accessed 1 may 2014; Karlson B W et al Variability of LDL-C response with different doses of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin: results from VOYAGER. EAS Abstract. Karlson B W et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin, Simvastatin including an Equipotent effect on LDL-C: results from VOYAGER. Abstract.

PCSK9, новыми **СЕТР**-ингибиторами. В частности, в одном из постерных докладов были представлены промежуточные результаты крупных исследований **OSLER-I** и **OSLER-II** по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибитором **PCSK9** эвалокумаб и интенсивной терапии статинами на «твердые» конечные точки. Согласно этим данным, терапия эвалокумабом и статинами у 4 465 больных очень высокого СС-риска по сравнению со стандартной терапией привела к снижению комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, госпитализация по поводу ОКС, операция ревакуляризации коронарных артерий, инсульт, ТИА, госпитализация по поводу ХСН) на 53% за год наблюдения. Это лечение переносилось хорошо (M.S. Sabatine et al., ACC-2015). При сравнении показателей безопасности в когорте больных, достигших очень низких значений уровня ХС-ЛНП (<0,6 ммоль/л), процент таких осложнений, как повышение активности АСТ/АЛТ более 3 верхних пределов нормы (ВПН), КФК > 5 ВПН, а также любые серьезные побочные эффекты со стороны мышечной, нервной систем встречались не чаще, чем у лиц с уровнем ХС-ЛНП более 1 ммоль/л. Через 2–3 года будет интересно узнать основные результаты исследований с «кумабами» (алирокумаб, эвалокумаб) по влиянию на «твердые» конечные точки. Отдаленные перспективы использования этого нового класса препаратов в РФ будут существенно ограничены ценой этих лекарств. Возможно, сфера их применения будет ограничена лечением больных с наследственными дислипидемиями.

По мнению автора, своеобразной гармонизацией между американскими и европейскими рекомендациями по липидам может служить вновь выпущенные американские рекомендации под эгидой Национальной липидной ассоциации США, NLA (www.lipid.org). К моменту написания этой статьи вышло две части этих рекомендаций. В них вновь обсуждаются целевые уровни ХС-нЛНП, ХС-ЛНП и АроВ для пациентов высокого и очень высокого

СС-риска, а также особенность лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у чернокожих американцев, у испаноязычных жителей США, а также особенности лечения статинами пожилых, женщин и т. д. (рис. 7).

Для пациентов низкого, умеренного и высокого риска предлагается одна цифра – ХС-нЛНП не должен превышать 130 мг/дл ($\leq 3,4$ ммоль/л), ХС-ЛНП – ≤ 100 мг/дл ($\leq 2,6$ ммоль/л); АроВ ≤ 90 мг/дл. Для пациентов очень высокого риска предлагаются более жесткие целевые уровни липидов: ХС-нЛНП – $\leq 2,6$ ммоль/л, ХС-ЛНП – $\leq 1,8$ ммоль/л, АроВ ≤ 80 мг/дл. По мнению автора, рекомендации NLA в большей степени ориентированы на нужды повседневной клинической практики, чем на «академические» рекомендации ACC/AHA-2013 [14].

Многие годы вопрос об атерогенности триглицеридов считался спорным. По данным классических эпидемиологических исследований (Framingham Study, PROCAM Study), ученые находили положительную корреляцию между повышением уровня триглицеридов и риском сердечно-сосудистых заболеваний (однофакторный анализ), однако эта ассоциация теряла свою статистическую значимость при коррекции на уровень ХС-ЛВП. Метаанализ N. Sarwar et al. (2007) продемонстрировал достоверную положительную связь между повышением уровня ТГ (был взят натуральный логарифм) и возрастанием риска ИБС на 72% [20]. В соответствии с классификацией Европейского общества атеросклероза (2011), нормальный уровень триглицеридов

Рисунок 6. 83-й конгресс Европейского общества атеросклероза, 22–25 марта 2015 г., Глазго



Консенсус EAS по мышечным осложнениям на статинах
Гармонизация Международных рекомендаций
EAS and AHA/ACC Guidelines
Новые данные по достижению целевых уровней
на статинах (Южная Корея, Германия, Греция)
Обобщенный анализ по безопасности/эффективности
алирокумаба (n = 4 533) и др.

www.esc.org

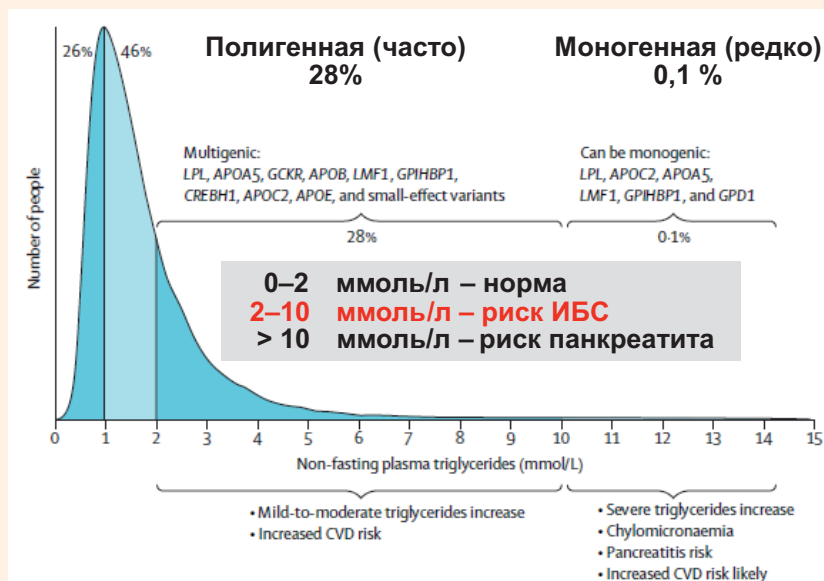
Рисунок 7. Новые американские рекомендации (patient-centered): назад в будущее?

Категория СС-риска	Целевые уровни липидов		
	ХС-нЛВП (мг/дл)	ХС-ЛНП (мг/дл)	АроВ (мг/дл)
Низкий	< 130	< 100	< 90
Умеренный	< 130	< 100	< 90
Высокий	< 130	100	< 90
Очень высокий	< 100	< 70	< 80
	(< 2,6 ммоль/л)	(< 1,8 ммоль/л)	(< 2,0 ммоль/л)

www.lipid.org; J. Clin.Lipidology 15 Sept 2014

церидов – не более 1,7 ммоль/л, диагноз гипертриглицеридемии правомерен при их значении в диапазоне 1,7–9,9 ммоль/л, выраженная гипертриглицеридемия считается, если уровень триглицеридов плазмы крови превышают 10 ммоль/л [3]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий (2012 г., V пересмотр), для здоровых людей и лиц низкого риска рекомендованы следующие **оптимальные** липидные параметры: для общего холестерина $\leq 5,5$ ммоль/л, триглицеридов $\leq 1,7$ ммоль/л, ХС-ЛНП $\leq 3,5$ ммоль/л, Лп(а) < 30 мг/дл. Уровень ХС-ЛВП должен быть «чем выше, тем лучше» ($>1,0$ ммоль/л для мужчин и более 1,2 для женщин) [5]. Для больных очень высокого риска и пациентов с ИБС целевые уровни липидов следующие: общий ХС $\leq 4,0$ ммоль/л, Тг $\leq 1,7$ ммоль/л, ХС-ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л, уровни «хорошего ХС» такие же, как и у здоровых людей. Достаточно ли этих показателей для адекватного контроля липидных факторов риска? В качестве дополнительных биохимических маркеров из липидных показателей в российских рекомендациях представлен низкий уровень ХС-ЛВП и, для лиц с уровнем Тг $\geq 2,3$ ммоль/л, ХС-нЛВП, а также такие показатели, как Лп(а), АпоВ и АпоА1. Ремнантный ХС – это сумма концентрации холестерина в триглицерид-богатых липопротеинах, которая состоит из эндогенных Тг в составе ЛОНП и ЛПП, если анализ крови сдается натощак [16]. Если анализ крови сдается после еды, то ремнантный ХС – это сумма двух классов эндогенных ЛП (ЛОНП + ЛПП) в сочетании с холестерином, входящим в состав ремнантов (хиломикрон). Повышение уровня Тг не натощак (постпрандиальная гипертриглицеридемия) – это индикатор повышения в плазме крови ремнантных частиц. Повышенный уровень триглицеридов *per se* вряд ли напрямую связан с развитием атеросклероза. В проспективных исследованиях повышение уровня Тг теряло статистическую связь с сердечно-сосудистыми событиями после коррекции по другим липидным факторам риска, особен-

Рисунок 8. Консенсус Европейского общества атеросклероза по гипертриглицеридемии (2014): назад в будущее?



Hegele R, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2014; 2: 655-66.

но с уровнем ХС-ЛВП. Исследования «интервенции» (см. выше) пока не смогли подтвердить гипотезу, что медикаментозное повышение уровня концентрации ХС-ЛВП связано со снижением СС-риска. Наиболее вероятно, что увеличение в плазме крови концентрации ремнантных частиц как раз и повышает СС-риск [16].

Триглицерид-богатые частицы крупнее ЛП низкой плотности и переносят от 5 до 20% больше холестерина, чем ЛНП, что определяет их повышенную атерогенность при прохождении через эндотелий и при последующем накоплении холестерина в сосудистой стенке артерий. В соответствии с международными рекомендациями [16] пациентов с уровнем Тг 2,0–9,9 ммоль/л, относящихся к категории больных высокого или очень высокого СС-риска, следует лечить комбинацией *статины + фибраты*, при этом основной приоритет в лечении – достижение целевых уровней ХС-ЛНП и ХС-нЛВП, второй приоритет – снижение уровня Тг до 2 ммоль/л и ниже.

В последнее время появилось много интересных данных, касающихся эффективности и безопасно-

сти новых омега-3 полиненасыщенных ЖК: Амарила и Эпановы [18]. В отличие от препарата Омакор эти новые лекарства обладают более высокой биодоступностью и способностью снижать уровень ТГ на 50–70% в суточной дозе около 1 г. В настоящее время в России стартовали международные рандомизированные исследования **REDUCE-IT** (Амарил) и **STRENGTH** (Эпанова), в которых будет проверяться гипотеза о клинической эффективности по «твердым» конечным точкам комбинации статинов и новых омега-3 ПНЖК в течение последующих 4–5 лет. По мнению автора, пищевые добавки, содержащие омега-3 ПНЖК, которые продаются в аптеках, включают недостаточное количество эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (около 40–50%) и не могут всерьез рассматриваться для профилактики СС-заболеваний.

В контексте вопросов об особенностях применения статинов в азиатских популяциях хотелось бы обратить внимание врачей на проект южно-корейских рекомендаций по липидам (они пока не опубликованы). Важен тот факт, что смерт-

Рисунок 9. Корейские рекомендации по липидам (KSLA/KSC 2014–2015)... пока обсуждаются

Смертность на 100 тыс. в Южной Корее (KNSO, 2013):

	М	Ж
Онкология	184,4	103,5
ССЗ	51,3	53,2
Инсульты (геморрагический > ишемический)	49,2	53,1

Назначение высоких доз статинов -5%

Категории риска	Целевые уровни	
	ЛНП	ХС-неЛВП
Очень высокий СС-риск	<70 или -50%	<100
Высокий СС-риск	<100	<130
Промежуточный риск (≥ 2 факторов риска)	<130	<160
Низкий риск (0–1 фактор риска)	<160	<190

Dr. Soung-Hyun Kim, ESC-2014, персональные контакты, 2014.

ность в Южной Корее повышена в основном за счет новых случаев онкологии, тогда как болезни сердца в этой стране встречаются не так часто. Кроме того, в стране достаточно распространены геморрагические инсульты. Назначение статинов в высоких дозах в этой стране превышает 5%. И в новых корейских рекомендациях ожидаются уже знакомые цифры – уровень ХС-ЛНП у больных высокого СС-риска не должен превышать 1,8 ммоль/л и не более 2,6 ммоль/л для показателя ХС-неЛНП (рис. 9).

Также обращают на себя внимание достаточно радикальные южно-африканские рекомендации по лечению дислипидемии (рис. 10). Еще в 2012 г., в то же время как вышел 5-й пересмотр российских рекомендаций [5], эксперты – кардиологи и липидологи из ЮАР установили принципы агрессивной терапии статинами для больных ИБС и пациентов очень высокого СС-риска. Согласно этим рекомендациям, если пациенту требуется снижение уровня «плохого» холестерина больше чем на 60–70% от исходного, реко-

мендуются стартовые дозы розувастатина 40 мг/сут или аторвастатина 80 мг/сут. Если требуется меньшее снижение уровня ЛНП на 50–60% от исходных значений, можно назначать розувастатин (Крестор) по 20 мг/сут или оригинальный аторвастатин по 40 мг/сут. При необходимости снижения уровня «плохого» холестерина на 40–50% можно назначать розувастатин 10 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут или симвастатин 40 мг/сут.

Много вопросов у российских врачей вызывают категорические высказывания некоторых российских специалистов о том, что из-за недостаточной доказательной базы розувастатина его нельзя назначать во вторичной профилактике. Хотелось бы дать несколько научных комментариев на эту тему. Некоторые спорные вопросы, которые будут обсуждаться далее, – это доказательная база розувастатина (Крестор) в исследовании JUPITER [23], вопросы регрессии и стабилизации коронарного атеросклероза, а также влияния розувастатина и аторвастатина на маркеры синтеза и абсорбции. Если мы вспомним критерии включения в исследование JUPITER, одно из них было довольно жестким и касалось отсутствия показаний к лечению статинами. В этой ситуации конечный результат исследования JUPITER, который общеизвестен, – Крестор 20 мг/сут показал 44%-ное снижение по первичной и конечной

Рисунок 10. В ЮАР основные статины – аторва- и розувастатин

South African Dyslipidaemia Guideline Consensus Statement

A joint statement from the South African Heart Association (SA Heart) and the Lipid and Atherosclerosis Society of Southern Africa (LASSA)

Table 5. Practical guide to initiating statins depending on baseline LDL-C and target LDL-C values

Starting LDL-C (mmol)	Goal: <1,8 mmol/l		Goal: <2,5 mmol/l		% reduction required
	% reduction required	Statin dose	% reduction required	Statin dose	
>6,2	>70	Rosuvastatin 40 mg Atorvastatin 80 mg	>60	Rosuvastatin 40 mg Atorvastatin 80 mg	>55
5,2–6,2	65–70	Rosuvastatin 40 mg Atorvastatin 80 mg	50–60	Rosuvastatin 20 mg Atorvastatin 40 mg	40–55
4,4–5,2	60–65	Rosuvastatin 40 mg Atorvastatin 80 mg	40–50	Rosuvastatin 10 mg Atorvastatin 20 mg Simvastatin 40 mg	30–45

South African Dyslipidaemia Guidelines Consensus Statement. S.Afr Med 2012;102:177-188.

Рисунок 11. JUPITER – основные результаты

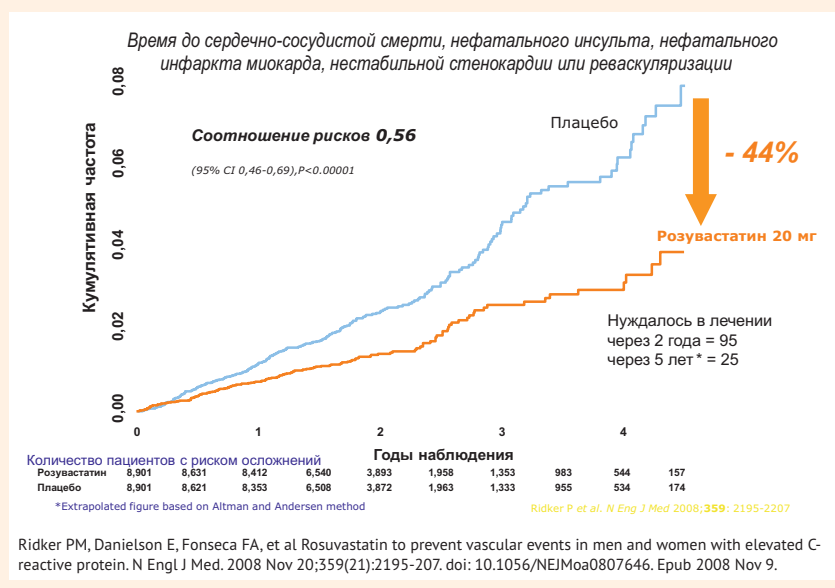


Рисунок 12. Розувастатин 40 мг/сут (ASTEROID)

	n	%
АЛТ > 3 ВПН	9	1,8%
АЛТ > 3 ВПН x 2 визита	1	0,2%
КФК > 5 ВПН	6	1,2%
КФК > 5 ВПН x 2 визита	1	0,2%
КФК > 10 ВПН	0	0%
КФК > 10 ВПН x 2 визита	0	0%

Отмена препарата 62 (12,2%):
мышечные жалобы – 19 (3,7%),
ЖКТ – 2 (0,4%),
неоплазмы – 2 (0,4%),
КФК – 2 (0,4%),
АЛТ – 2 (0,4%)

Nissen SE1, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1556-65. Epub 2006 Mar 13.

Рисунок 13. Эффекты аторвастатина и розувастатина на маркеры синтеза/абсорбции холестерина (STELLAR)



точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт, нестабильная стенокардия) по сравнению с плацебо. Автор убежден, что результаты исследования JUPITER, которые впервые были опубликованы в 2008 г. (рис. 11), являются «лицензией» для более активного применения розувастатина именно во вторичной профилактике.

Следующий вопрос, который обсуждается в этой статье, – регрессия и стабилизация коронарного атеросклероза в исследованиях **ASTEROID** [24] и **REVERSAL** [25]. Исследование **ASTEROID**, которое проводилось в середине 2000-х гг., продемонстрировало возможность обратного развития (регрессии) коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвука при интенсивной терапии Крестором в дозе 40 мг/сут за 24 мес. наблюдения. Это исследование имеет ряд методических ограничений. Вместе с тем главный исследователь профессор Стивен Ниссен в клинике кардиоваскулярной медицины г. Кливленда, Огайо, показал на отдельных пациентах, что средний объем атеромы при терапии Крестором может снижаться с 10,1 до 5,81 мм².

Кроме того, в исследовании **ASTEROID** монотерапия розувастатином 40 мг/сут (Крестор) хорошо переносилась всеми больными (рис. 12). Повышение АЛТ более 3 верхних пределов нормы было выявлено у 9 человек (1,8%), а повышение АЛТ более 3 верхних пределов нормы в двух визитах – лишь у одного пациента (0,2%). Повышение КФК более 5 верхних границ нормы было у одного пациента (0,2%). В целом лечение переносилось хорошо. Справедливости ради надо сказать, что общее количество исследований с применением высоких доз розувастатина все-таки пока недостаточно для более активного его внедрения в повседневную клиническую практику.

Следует отметить, что целесообразность назначения того или иного статина зависит от многих факторов. В частности, от влияния конкретных статинов на маркеры синтеза и абсорбции. На этом рисунке 13 продемонстрированы разнонаправлен-

ные эффекты высоких доз розувастатина (40 мг/сут) и аторвастатина (80 мг/сут) на соотношение *лапестерол/холестерин* – *маркеры синтеза* и на соотношение *кампостерол/холестерин* – *маркеры абсорбции* [24] (рис. 13). В соответствии с этими данными, опубликованными в 2009 г., при прочих равных условиях предпочтителен тот статин, который в большей степени снижает маркеры синтеза и в меньшей степени повышает маркеры абсорбции. В данном случае предпочтительно применение розувастатина 40 мг/сут по сравнению с аторвастатином 80 мг/сут.

Таким образом, за прошедший год было опубликовано много новых рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий у разных категорий больных. Обращают на себя внимание прогрессивные английские рекомендации NICE Lipid Guidelines, новые американские рекомендации липидной ассоциации США 2014 г., а также новые подходы к диагностике и лечению дислипидемий. Основные препараты из класса статинов, которые обладают максимальной активностью в снижении «плохого» холестерина, – розувастатин и аторвастатин. Симвастатин, пре-

парат этого класса 1-й генерации, может применяться для лечения больных в первичной и вторичной профилактике в суточной дозе не менее 40 мг/сут. Много внимания уделяется международным и национальным инициативам по лучшему выявлению, организации каскадного скрининга пациентов с наследственными гиперхолестеринемиями. Определенные перспективы в улучшении качества лечения этой тяжелой категории пациентов имеют ингибиторы проконвертазы PCSK9 – их появление в клинической практике РФ ожидается уже в 2016 г.



ЛИТЕРАТУРА

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; Jun; 24(11): 987-1003.
- Catapano A, Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/ EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217S:51-S44.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005. Apr 7; 352(14): 1425-35.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 5 пересмотр. *Российский кардиологический журнал*, 2012; 5 (97): 2-32.
- Демографический ежегодник России. 2013; Росстат, 2013. 543.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11-17; 364(9438): 937-52.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Blaha N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R 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(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8.
- Cholesterol Treatment Trialist Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 (11); 380(9841): 581-590.
- Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А. Уровень холестерина у взрослого населения России в возрасте 20–70 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 4: 68-72.
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. 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): 1-11.
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014 Mar-Apr;8(2):148-72. doi: 10.1016/j.jacl.2014.01.002. Epub 2014 Jan 16. PMID:24636175.
- Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb; 8(1):29-60. doi: 10.1016/j.jacl.2013. 12.005. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24528685.
- Stone NJ, Robinson J, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; Jul 1;63 (25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12.
- Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidaemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013, Feb 29(2):151-67.
- Hegele R, Ginsberg HN, Chapman M J et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2014;2:655-66.
- Stroes E, Thompson P D, 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):1012-1022. Epub 2015 Feb 18. Review.
- Karlson B, Palmer M, Nichols S et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology /American Heart Association guidelines? A Voyager meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 241: 450-454.
- Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и рематный холестерин неЛВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? *Медицинский совет* 2013; 50-55.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115(4): 450-8.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 Jun; 32(11): 1345-61.
- Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb; 8(1): 94-106. doi: 10.1016/j.jacl.2013. 10.003. Epub 2013 Oct 14. PMID:24528690.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006. Apr 5; 295(13):1556-65. Epub 2006 Mar 13.
- Nissen SE1, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004. Mar 3;291(9):1071-80.
- Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA et al Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Research* 2009 Apr;50(4):730-9. doi: 10.1194/jlr.P800042-JLR200. Epub 2008 Nov 30.