

К.С. Шуленин, О.С. Малышева, Д.В. Черкашин,  
В.А. Улятовский, Э.В. Гладышева, А.Н. Никашин,  
В.Ю. Филиппов, Е.С. Михеева, К.Н. Обоев, А.С. Озеров

## Особенности лечения дислипидемий в клинической практике и перспективы повышения эффективности терапии статинами

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом и тромбозом, продолжают оставаться главными причинами госпитализаций, потери трудоспособности и смертности населения во всём мире. Их развитие зависит от многих факторов, среди которых ведущая роль принадлежит дислипидемии. Хорошо известно, что дислипидемия крайне неоднородна и включает широкий спектр нарушений, которые имеют большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому коррекция дислипидемии является важнейшим элементом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Из всех классов гиполипидемических средств наибольшей доказательной базой в отношении улучшения исходов сердечно-сосудистых заболеваний обладают статины. Огромное количество контролируемых клинических исследований, выполненных с этими препаратами, а также длительный опыт их реального использования в клинике позволили достаточно строго сформулировать основные принципы их назначения и контроля за эффективностью и безопасностью. Таким образом, оценка качества терапии статинами и её соответствия рекомендациям является актуальной задачей. В клинической практике многие пациенты, имеющие показания, вообще не получают статины или редко достигают «целевых значений» липидов, в том числе вследствие низкой приверженности к назначенной терапии. Кроме того, некоторые врачи на практике не всегда придерживаются требований клинических рекомендаций. Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что меры, предпринимаемые для коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточно адекватны и эффективны. Эта проблема в той или иной степени существует во всех странах, однако в России она особенно актуальна.

**Ключевые слова:** факторы сердечно-сосудистого риска, дислипидемия, профилактика, медикаментозная терапия, статины, клиническая практика, европейское исследование по профилактике и лечению сердечно-сосудистых рисков в повседневной практике, централизованное ближневосточное исследование по лечению гиперхолестеринемии.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной медицинской наукой, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные атеросклерозом и тромбозом, являются основными причинами госпитализаций, потери трудоспособности и смерти населения в мире [14]. Ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17 млн человек, что составляет около 29% от всех случаев смерти в мире [10]. Наиболее распространены заболевания коронарных, периферических артерий и ишемический инсульт. В 2009 г. в России умерло около 2 млн человек, из них от ССЗ – 1,14 млн человек (56,5%), в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – 50,1%, цереброваскулярной (в основном мозговых инсультов) болезни (ЦВБ) – 34,5% [8]. Продолжительность жизни в России ниже, чем в странах Европейского союза, приблизительно на 10–14 лет. Коэффициент смертности от ССЗ в нашей стране в 2016 г. составил 615 случаев на 100000 населения, тогда как в развитых европейских странах он находится на уровне 150–200 случаев [1]. При этом даже в этих странах показатель потери здоровой жизни в результате преждевременной смерти и/или утраты здоровых лет жизни по причине временной или постоянной нетрудоспособности (индекс DALY–disability-adjusted life years) превышает 10 лет [22]. Тем не менее за последние годы в России наметилась тенденция к снижению смертности от ССЗ [8]. Однако, несмотря

на это, экономический ущерб от них составляет около 3,2% внутреннего валового продукта (ВВП, 2016) [2]. В странах Евросоюза прямые и непрямые экономические потери, связанные с ССЗ, ежегодно превышают 192 миллиардов евро [7].

Развитие ССЗ является многофакторным. По данным S. Yusuf et al. [28], независимо от региона проживания определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта оказывают не более 9 факторов. Некоторые из них относятся к образу жизни, например курение, недостаточная физическая активность, пищевые привычки. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа и дислипидемия (ДЛП) также потенциально могут быть модифицированы. Ряд факторов, таких как возраст или мужской пол, модификации не поддаются. Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят АГ (43%), ДЛП (23%), курение (39%), недостаточное потребление овощей и фруктов (42%), избыточная масса тела (27%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и гиподинамия (40%) [5].

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что меры, предпринимаемые для коррекции факторов риска ССЗ, недостаточно адекватны и эффективны. Так, в реестре по снижению атеротромбоза для сохранения здоровья (The Reduction

of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) [11] и европейском исследовании по вторичной и первичной профилактике путем воздействия для снижения отдаленных последствий (European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – EUROASPIRE) [18] было показано, что у многих пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при профилактике ССЗ целевые значения показателей не достигаются [29]. Эта проблема в той или иной степени существует во всех странах, однако в России она особенно актуальна и представлена в московском исследовании по статинам [9].

Хорошо известно, что ДЛП крайне неоднородна и включает широкий спектр нарушений, которые имеют большое значение в развитии и прогрессировании ССЗ. На протяжении последних лет основное внимание уделяется выявлению и коррекции повышенного уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Ведь повышение уровня ОХС на 1% увеличивает риск смертельных исходов, связанных с ИБС, на 2% [27], а снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л соответствует снижению заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ, на 22% [12].

Терапия, направленная на снижение уровня ОХС, является важнейшей частью вмешательства, направленного на снижение риска ССО. Из всех классов гиполипидемических препаратов наибольшей доказательной базой в отношении улучшения отдаленных исходов заболевания, безусловно, обладают статины. Огромное количество контролируемых клинических исследований, выполненных с этими препаратами, а также длительный опыт их реального использования в клинике позволили достаточно строго сформулировать основные принципы их назначения и контроля за эффективностью и безопасностью. Эти принципы отражены в многочисленных клинических рекомендациях (КР) [7].

Однако в реальности многие больные, имеющие прямые показания к назначению статинов, не получают их вообще. Но даже в тех случаях, когда статины назначаются, очень редко достигаются так называемые «целевые уровни» липидов, вследствие чего проводимое лечение не может рассматриваться как достаточно эффективное. Активно обсуждается вопрос, почему статины не назначаются или назначаются недостаточно эффективно, но однозначного мнения о причинах этого явления нет [4]. Результаты проводимых опросов показывают, что часть врачей не знает о существовании КР, достаточно строго регламентирующих принципы терапии ДЛП, а знающие не всегда придерживаются их на практике. Кроме того, сами пациенты недостаточно регулярно и не в полном объеме принимают назначенные врачами лекарственные препараты, что снижает эффективность лечения [10]. Оценка качества реально проводимой фармакотерапии ДЛП, её соответствия современным КР остается весьма актуальной задачей.

В связи с этим для изучения причин существующих проблем и повышения эффективности применения на практике европейских и национальных КР крайне

интересными и важными представляются результаты новых крупных международных исследований, которые были опубликованы в 2011 г. Одним из них является международное европейское исследование по профилактике сердечно-сосудистого риска и лечению в повседневной практике (The European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice – EURIKA) [26], проводившееся в 12 европейских странах, основная задача которого заключалась в оценке мер первичной профилактики ССЗ в условиях клиники у 7641 пациента старше 50 лет без клинических проявлений ССЗ. Еще одной задачей исследования являлось изучение подходов врачей к вопросу коррекции факторов риска ССЗ и выявление проблем, с которыми они сталкиваются в этой связи [19]. Для проведения исследования EURIKA было выбрано 809 врачей, в среднем по 60 человек в каждой стране (от 55 во Франции до 93 в России) [26]. Кроме того, исследователи оценивали величину дополнительного риска, связанного либо с фактом наличия отдельных факторов риска, либо с их недостаточной коррекцией в рамках первичной профилактики.

Оказалось, что в среднем только 74,4% пациентов получали гиполипидемические средства (в России – 49,8%). При этом в России у 43,3% пациентов, получавших лечение, был достигнут целевой уровень ОХС, а у 41,2% – целевые уровни как ОХС, так и ХС-ЛПНП. В России доля пациентов, у которых удалось достичь целевых значений показателей и ОХ, и ХС-ЛПНП, составила 24,3%. У тех пациентов, у которых удалось достичь целевых уровней липидов, в 39,2% случаев сохранялся высокий риск ССЗ. Эти данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев коррекция дополнительных факторов риска (помимо основного, в отношении которого проводятся лечебные мероприятия) и изменение образа жизни неадекватны, и эти факторы дополнительно увеличивают общий риск ССЗ у конкретного пациента [13].

Свыше 85% врачей отметили, что они используют как минимум один вариант КР по коррекции факторов риска ССЗ, а 12,7% врачей вообще не пользуются ими. Самыми частыми причинами этого были наличие слишком большого количества КР и их недостаточная четкость и ясность. Кроме того, среди ведущих причин назывались нехватка времени, незнание наличия соответствующих рекомендаций и убеждение об отсутствии их практической значимости. Некоторые специалисты были не согласны с рекомендациями, приведенными в руководствах. Значительная часть врачей (50,9%) отметили, что, по их мнению, структура системы здравоохранения их страны не позволяет полноценно реализовывать меры первичной профилактики ССЗ. В качестве наиболее распространенных причин были названы нехватка кадров, недостаточное финансирование и низкая заинтересованность врачей и руководства [17].

Ещё одним исследованием по оценке эффективности лечения ДЛП является централизованное ближневосточное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии (Centralized Pan-Middle

East Survey on the Undertreatment of Hypercholesterolemia – CERHEUS) [20], в котором приняли участие 15197 пациентов и 1572 врача из 8 стран Европы. Одной из главных задач этого исследования, помимо определения доли больных, получающих гиполипидемическую медикаментозную терапию и достигающих целевые значения ХС-ЛПНП, было определение детерминант, обуславливающих недостаточную эффективность терапии ДЛП.

Так, целевых значений ХС-ЛПНП достигали 55,6% пациентов, получавших лечение с целью первичной профилактики, и 55,9% пациентов, получавших терапию с целью вторичной профилактики ДЛП. Пациенты, страдающие семейной гиперхолестеринемией (ГХС), достигали целевых значений только в 44,2% случаев. Наиболее часто целевые значения достигались при приеме статинов (56,6%) по сравнению с приемом фибратов (37,7%) и других гиполипидемических препаратов (19,4%). Прием статинов был значимым положительным прогностическим фактором достижения целевых значений ХС-ЛПНП. В 79% случаев это были симвастатин, аторвастатин и розувастатин.

Значимыми положительными прогностическими факторами достижения целевых значений также были монотерапия, возраст свыше 70 лет, мужской пол, наличие сахарного диабета, АГ и других ССЗ, нормальная масса тела, отказ от курения, отсутствие метаболического синдрома, хорошая переносимость терапии, информированность пациента. Негативными прогностическими факторами достижения целевых значений ХС-ЛПНП являлись увеличение или изменение дозы препарата с момента начала терапии, неудовлетворенность лечением, избыточная масса тела, семейная ГХС [20].

В 2013 г. были опубликованы данные регистра «ПРОФИЛЬ» отдела профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России (г. Москва) [3], также имевшего целью оценить качество коррекции нарушений липидного обмена у больных с различными ССЗ. Целевые уровни ХС-ЛПНП на фоне терапии статинами были достигнуты только у 26,3% больных. При этом достижение целевых цифр ХС-ЛПНП чаще ассоциировалось с использованием средних и высоких доз препарата, с назначением препарата в оригинальной форме, а также с применением розувастатина. 85% больных среди не достигших целевого уровня получали статины в небольших дозах. При этом ни по одному из показателей безопасности терапии статинами (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, билирубин) достоверных различий среди больных, достигших и не достигших целевых значений ХС-ЛПНП, выявлено не было [3].

Установлено, что наиболее значимыми признаками, положительно влиявшими на приверженность терапии статинами, кроме факта наблюдения в научном центре, оказались пожилой возраст больного, наличие ИБС, факт проведения коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства, а также инфаркт миокарда в анамнезе [4].

В последнее время все чаще обсуждается вопрос о недостижении целевых уровней липидов в терапии ДЛП. Так, известный английский кардиолог D. Julian [21] называет несколько причин несоответствия реального лечения, получаемого больным, современным КР, даже при условии, что больной лечится у опытного клинициста. Эти причины следующие: простое игнорирование пациентом рекомендаций по целому ряду обстоятельств даже при условии знакомства с ними, невыполнение пациентами предписаний врача, непоследовательность одних и тех же или разных КР, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве. При этом основной причиной этого, по-видимому, является назначение препаратов в недостаточных дозах, а также назначение препарата в виде дженерика, а не в виде оригинальных препаратов. Кроме того, врачи далеко не всегда выбирают оптимальный, с точки зрения доказательной медицины, препарат из группы статинов.

В целом рекомендации по изменению образа жизни на практике применяются не очень эффективно. Во многих случаях при проведении медикаментозной терапии ДЛП целевые значения не достигаются, и сохраняется высокий остаточный риск ССО. Частая смена терапии, необходимость увеличения дозы препарата и неудовлетворенность лечением снижают вероятность достижения целевых значений ХС-ЛПНП. Ряд врачей не используют КР и методы оценки риска ССЗ из-за нехватки времени и недостаточной осведомленности, а также убеждения в их неэффективности. По мнению большинства специалистов, лишь активное повышение приверженности пациентов к терапии и назначение оригинальных статинов в достаточных дозах способствуют улучшению эффективности лечения ДЛП на практике.

## Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (шестой пересмотр). – М., 2017. – 22 с.
2. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 г. / А.В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14. – С. 156–166.
3. Марцевич, С.Ю. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 133–137.
4. Марцевич, С.Ю. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 362–367.
5. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 6. – 122 с.
6. Пучиньян, Н.Ф. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий, А.В. Панина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 538–544.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Прилож. № 1. – С. 3–63.
8. Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. – М., 2018. – 694 с.
  9. Сусеков, А.В. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS) / Сусеков А.В. [и др.] // Сердце. – 2006. – № 6. – С. 324–328.
  10. Толпыгина, С.Н. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1) / С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 138–142.
  11. Alberts, M.J. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year followup and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry / M.J. Alberts [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30. P. 2318–2326.
  12. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9753. – P. 1670–1681.
  13. Banegas, J.R. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study / Banegas J.R. [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil. – 2011. – Vol. 32. – P. 2143–2152.
  14. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil. – 2011. – Vol. 18. – P. 627–634.
  15. Bhatt, D.L. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis / D.L. Bhatt [et al.] // JAMA – 2006. – P. 180–189.
  16. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
  17. Dallongeville, J. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study / J. Dallongeville [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2011. – Vol. 19. – P. 541–550.
  18. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention in coronary heart disease, principal result. / Eur. J. Heart. – 1997. Vol. 18. – P. 82–1569
  19. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham [et al.] // Eur. J. Cardiovasc Prev Rehabil. – 2007. – P. 1–113.
  20. Hermans, M.P. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries / M.P. Hermans [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – P. 445–454.
  21. Julian D. Translation of clinical trials into clinical practice. Journal of Internal Medicine. – 2004. – № 255. – P. 309–316
  22. Lawes, C.M. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease (2001) / C.M. Lawes [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9623. – P. 1513–1518.
  23. Lipson, A. Are patients with hyperlipidemia undertreated? Study of patients admitted to hospital with coronary events / A.H. Lipson [et al.] // Can Fam Physician. – 2007. – Vol. 53. – P. 1502–1507.
  24. Neaton, J. Recruitment of Participants for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / J. Neaton [et al.] // Control. Clin. Trials. – 1987. – Vol. 8. – P. 41–53.
  25. O'Donnell, M. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference / M.O'Donnell [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 112–123.
  26. Rodríguez-Artalejo, F. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA) / F. Rodríguez-Artalejo [et al.] // BMC Public Health. – 2010. – № 10. – P. 382.
  27. Stamler, J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / J. Stamler [et al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, № 20. – P. 2823–2828.
  28. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937–952.
  29. Yusuf, S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378, № 9798. – P. 43–1231.

K.S. Shulenin, O.S. Malysheva, D.V. Cherkashin, V.A. Ulyatovski,  
E.V. Gladysheva, A.N. Nikashin, V.Yu. Philippov, E.A. Mikheeva, K.N. Oboev, A.S. Ozerov

### Dyslipidemia clinical practice treatment characteristics and perspectives of statins lipidlowering therapy efficiency upgrade

**Abstract.** Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and thrombosis continue to be the main causes of hospitalizations, disability and mortality rates throughout the world. Their development depends on many factors, among which the leading role belongs to dyslipidemia. It is well known that dyslipidemia is extremely heterogeneous and includes a wide range of disorders that are of great importance in the development and progression of cardiovascular diseases. Therefore, the correction of dyslipidemia is an essential element in reducing the risk of cardiovascular complications. Of all the classes of hypolipidemic agents, statins have the greatest evidence base for improving outcomes of cardiovascular diseases. A huge number of controlled clinical trials performed with these drugs, as well as a long experience of their real use in the clinic, made it possible to rather strictly formulate the basic principles of their use and control over their effectiveness and safety. Thus, assessment of the quality of therapy with statins and its compliance with the recommendations is an urgent task. In clinical practice, many patients with indications do not receive statins at all or rarely achieve «target values» of lipids, including due to low adherence to prescribed therapy. In addition, some doctors in practice do not always adhere to the requirements of clinical recommendations. Numerous studies conducted in various countries have shown that the measures taken to correct the risk factors for cardiovascular diseases are not sufficiently adequate and effective. This problem in one degree or another exists in all countries, but in Russia it is particularly relevant.

**Key words:** cardiovascular risk factors, dyslipidemia, prevention, pharmacotherapy, statins, the actual clinical practice, the european study on cardiovascular risk prevention and management in usual daily practice, centralized pan-middle east survey on the undertreatment of hypercholesterolemia.

Контактный телефон: 8(921)889-08-99; e-mail: vmeda-nio@mil.ru