

# ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

## THE PRACTICE OF PRESCRIBING LIPID-LOWERING THERAPY TO PATIENTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

**D. Komissarova  
S. Iureva  
N. Popova  
A. Iureva**

*Summary.* Currently, the first place in mortality is occupied by cardiovascular diseases, the most important factor predisposing to the development of these diseases is elevated cholesterol levels. The earlier the fight against dyslipidemia begins, the more favorable the prognosis for the patient. According to new clinical recommendations, a strategy for early administration of combined lipid-lowering therapy to patients with very high cardiovascular risk has appeared. Thus, this study examines the issue of non-compliance with the recommendations for the appointment of combined lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk.

*Keywords:* myocardial infarction, statin therapy, lipid-lowering therapy, ezetimibe, clinical recommendations.

### Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одной из самых главных причин смертности населения. Согласно данным Росстата, на 2020 год смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 640,8 случаев на 100 тыс. населения. [1]. Поэтому поиск новых способов лечения, изо-

**Комиссарова Дария Дмитриевна**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
komiss216@gmail.com

**Юрьева Светлана Владимировна**  
Кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
silviya5@yandex.ru

**Попова Наталья Васильевна**  
Кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
na.popova2017@yandex.ru

**Юрьева Анастасия Ильинична**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский Университет Медицины Минздрава РФ  
nastyaurieva02022006@gmail.com

*Аннотация.* В настоящее время первое место по смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания, наиболее важным фактором, предрасполагающим к развитию данных заболеваний, является повышенный уровень холестерина. Чем раньше начинается борьба с дислипидемией, тем более благоприятен прогноз для пациента. Согласно новым клиническим рекомендациям, появилась стратегия раннего назначения комбинированной гиполипидемической терапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска. В данном исследовании изучается вопрос соблюдения рекомендаций по назначению комбинированной гиполипидемической терапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, статиноterapia, гиполипидемическая терапия, эзетимиб, клинические рекомендации.

бретение лекарственных препаратов, разработка новых методов диагностики являются основными задачами в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Развитию ССЗ способствует большое количество факторов риска, как модифицируемых, так и немодифицируемых, одним из самых значимых факторов является дислипидемия.

Дислипидемия — это состояние, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [2].

По данным исследования ЭССЕ-РФ повышенный уровень общего холестерина (более 6,2 ммоль/л) имеют 23 % исследуемых лиц [3]. Распространенность гиперхолестеринемии в России, превышает данный показатель в других странах, и составляет 58,4 % в старших возрастных группах [4.] Также данные последних исследований показывают, что уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) более 1,8 ммоль/л увеличивают риск комбинированной конечной точки [5].

Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), то есть риска возникновения фатальных осложнений и смерти от ССЗ оценивается по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), в данной шкале используется показатель общего холестерина. В новых рекомендациях Европейского кардиологического общества [6] и Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями [2] предлагается новая шкала SCORE-2, по которой можно рассчитать нефатальные сердечно-сосудистые осложнения, причем стратификация риска основывается на показателе холестерина липопротеидов не высокой плотности. Так или иначе, основной для оценки риска ССЗ является фактор дислипидемии.

В настоящее время разработаны целевые уровни ХС-ЛПНП и холестерина липопротеидов не высокой плотности (ХС-нЛВП) для различных уровней ССР. Достижение этих целевых уровней является ключевой задачей в борьбе с ССЗ. К группе очень высокого сердечно-сосудистого риска по последним клиническим рекомендациям [2] можно отнести пациентов с ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом, реваскуляризацией и др. уровень ХС-ЛПНП у таких пациентов должен быть менее 1,4 ммоль/л. В одном из исследований регистра «РЕГИОН-ИМ» было выявлено, что достигают целевого уровня лишь 23 % пациентов [7, с. 17].

В последних клинических рекомендациях Российского кардиологического общества уделяется внимание роли ранней стратегии назначения комбинированной терапии (статины+эзетимиб) пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска, которая особенно важна у пациентов с ХС-ЛПНП более 4 ммоль/л [2].

Ряд исследований подтверждает необходимость комбинированного назначения статинов и эзетимиба [7]. Эзетимиб по своему механизму действия снижает абсорбцию холестерина в кишечнике, он действует на белок Niemann-Pick C1-like 1 — NPC1L1, что обуславливает его действие. Существует связь между геном, ответственным

за синтез данного белка и более низким развитием осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Совместный прием статинов и эзетимиба снижает уровень ХС-ЛПНП по разным источникам от 14 до 25 % [10].

### Цель исследования

Изучить назначение гиполлипидемической терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

### Материалы и методы

Исследование выполнено после публикации новых клинических рекомендаций «Нарушение липидного обмена», в период с февраля по июнь 2023 года на базе амбулаторных учреждений Северо-Западного федерального округа. Для исследования была разработана специальная анкета, с помощью которой проводился опрос, а также использовалась информация выписных эпикризов, данные амбулаторных карт пациента из медицинской информационной системы.

В исследование включены пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст от 18 до 99 лет; посетившие амбулаторное учреждение; перенесших инфаркт миокарда (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) с февраля по июнь 2023 года; подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Было включено 165 пациентов, подходящих под установленные критерии.

Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS Statistics.

### Результаты и обсуждение

В исследовании вошли 165 пациентов — 123 (74,5 %) мужчины и 42 (25,5 %) женщины. Возраст от 29 до 98 лет, средний возраст мужчин —  $59 \pm 9,9$  лет, женщин —  $67 \pm 12,1$  лет.

При оценке факторов риска наиболее значимыми оказались: курение — каждый 3 пациент — 52 (31,5 %) курит в настоящее время, а 45 (27,3 %) пациентов курили раньше, но бросили). Второй по значимости фактор риска — чрезмерное употребление алкоголя — каждый 3 пациент — 57 (34,5 %) отмечает, что употребляет алкоголь; в среднем 120 г в пересчете на граммы чистого спирта.

Избыточная масса тела была диагностирована у каждого 2 пациента — 79 (47,8 %), а ожирение 1 степени имеет каждый 5 пациент — 31 (18,8 %). Объем талии выше 80 см выявлен у 30 (71,1 %) женщин; объем талии

выше 94 см у 94 (76,4 %) мужчин. Такой немаловажный фактор риска как гиподинамия выявлен у каждого 3 пациента — 99 (60,0 %).

Полученные нами данные соотносятся с аналогичными исследованиями, так в одном проспективном когортном исследовании [11, с.136], частота встречаемости факторов риска, у пациентов с инфарктом миокарда составляет: курение — 61,6 %, избыточная масса тела и ожирение — 71,4 %.

Пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, были коморбидными. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 152 (92,1 %) пациентов. Сахарный диабет 2 типа — у 31 (18,7 %) пациента, а 23 (13,9 %) пациента отметили, что не знают есть ли у них это заболевание. Похожие данные были выявлены в исследовании Новиковой И.А. и соавт. [10], в котором распространенность сахарного диабета составила 20,8 %; но при этом частота гипертонической болезни меньше — 68,0 %. У 16 (9,6 %) пациентов инфаркт миокарда повторный. 15 (9,0 %) пациентов страдали фибрилляцией предсердий, у 4 (2,4 %) из них — постоянная форма, у 11 (6,6 %) — пароксизмальная. У 10 (6,0 %) пациентов в анамнезе был ишемический инсульт. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕП1 от 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> была отмечена у 30 (18,1 %) пациентов; менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — у 4 (2,4 %). Атеросклероз брахиоцефальных артерий был выявлен у 51 (30,9 %) пациента, из них гемодинамически значимый стеноз был у 4 (2,4 %) пациентов; в среднем процент стеноза составил — 40 %.

На момент госпитализации 165 (100 %) пациентов имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, то есть нуждались в статинотерапии. До госпитализации по поводу инфаркта миокарда статины получал 61 (36,9 %) пациент. Целевой уровень ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л был достигнут у 20 (12 %) пациентов. Комбинированная терапия статин+эзетимиб не была назначена ни одному пациенту. На момент выписки из стационара монотерапия статинами была назначена у 156 (94,5 %) пациентов, из них 130 (83 %) был назначен аторвастатин, 26 (17 %) — розувастатин. Таким образом мы можем отметить, что 9 (5,5 %) пациентов не получали статинотерапию. При этом ни один пациент в анкете не отметил отказа от терапии, причина неназначения остается неизвестной. Подобная тенденция прослеживается и в других исследованиях. Так в исследовании РЕНЕССАНС [12] только 65 % пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском принимали статины в монотерапии, а высокоинтенсивная терапия зарегистрирована только у 29 % пациентов. Такие же результаты были получены в исследовании АЙСБЕРГ [13], где частота назначения статинотерапии у пациентов очень высокого ССР составила 42 %. Научные изыскания на тему комбиниро-

ванной терапии статины+эзетимиб ведутся уже давно, так в исследовании IMPROVE-IT [14] было доказано, что добавление к терапии статинами эзетимиба снижает уровень ХС-ЛПНП на 24 %, также важно отметить, что в группе пациентов получающих симвастатин+эзетимиб не было выявлено статистически значимого увеличения нежелательных побочных эффектов, в сравнении с группой получающей только симвастатин.

На момент выписки из стационара средний уровень ХС-ЛПНП в общей выборке составил — 3,19 ммоль/л. У мужчин — 3,27 ммоль/л, а у женщин — 2,89 ммоль/л.

У каждого 5 пациента — 32 (19,4 %) после инфаркта миокарда при выписке из стационара уровень ХС-ЛПНП был более 4 ммоль/л. Из них 28 (16,9 %) пациентам был назначен аторвастатин: из них максимальную дозу 80 мг получали — 14(43,8 %) пациентов. 4 (2,4 %) пациента получали розувастатин, среди них только 1 (3,1 %) пациентов в максимальной дозе — 40 мг. Пациенты с уровнем ХС-ЛПНП более 4 ммоль/л должны получать комбинированную терапию статины+эзетимиб [2], по результатам исследования данная терапия не назначается вообще, при монотерапии не всегда назначаются высокоинтенсивные дозировки. По данным метаанализа [15] добавление к высокоинтенсивной терапии статинами эзетимиба позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП дополнительно на 14 %. Причем именно комбинированная схема назначения прописана в новых клинических рекомендациях, но при ведении пациентов ее не придерживаются [2].

Анализируя частоту назначения комбинированной терапии, то в исследовании АРГО-3 процент назначения значительно различается с нашим исследованием, так частота назначения комбинации достигает 17,2–23,2 % случаев [16, с. 147]. В данном исследовании частота назначения комбинированной терапии составляет 8%. Вопрос, почему наблюдается такое отклонение от клинических рекомендаций остается открытым. Такое несоблюдение рекомендаций может понести за собой непоправимые риски возникновения как нефатальных, так и фатальных осложнений. Настоящее исследование происходило спустя полгода после выхода клинических рекомендаций, то есть времени на изучение новых рекомендаций было достаточно. При этом в одном из исследований изучали уровень знаний клинических рекомендаций у врачей первичного звена, в результате только 56 % респондентов ознакомились с клиническими рекомендациями [17, с. 20].

Но важно отметить тот факт, что эзетимиб на данный момент не включен в перечень лекарств, которые можно получить по льготе, то есть, возможно покупка препарата связана с финансовыми возможностями самого пациента. В одном из исследований был проведен анализ клинико-экономической целесообразности добавления

эзетимиба в программу льготного обеспечения, там было выявлено, что применение комбинированной терапии снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, увеличивает продолжительность жизни, но увеличивает затраты на одного пациента, и при этом сокращает расходы на стационарное лечение [18]. Таким образом, существуют предпосылки к расширению перечня льготных препаратов с добавлением в него эзетимиба, что, несомненно, увеличит и частоту назначения данного препарата, и улучшит прогноз для пациентов. Но в нашем исследовании ни одному пациенту на момент выписки из стационара не был даже рекомендован эзетимиб.

Важно не только назначение гиполипидемической терапии, но и дальнейшее диспансерное за пациентом, согласно клиническим рекомендациям, оно должно быть осуществлено через  $8 \pm 4$  недели, для оценки достижения целевых уровней [2]. В нашем исследовании только у 129 (78,1 %) пациентов был определен ХС-ЛПНП, из них целевого уровня достигли 58 (35 %) пациентов. Коррекция дозы среди тех, кто не достиг целевого уровня, была проведена только у 27 (16,3 %) пациентов, то есть 30 (18,1 %) пациентов остались на той же дозе статинов, учитывая то, что целевой у них не достигнут. Эзетимиб был назначен только 14 (8 %) пациентам. Уровень триглицеридов более 2,3 ммоль/л был выявлен у 13 (10 %) пациентов, фибраты были назначены только 1 (0,7 %) пациенту, а омега-3-ненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) были назначены 4 (3 %) пациентам. По клиническим рекомендациям первой линией борьбы с гипертриглицеридемией являются статины, в случае недостижения целевого уровня ХС-ЛПНП и при уровне ТГ более 2,3 ммоль/л добавление в терапию фенофибрат [1]. В исследовании ACCORDION [19], проведенном в 2020 году, был проанализирован совместный прием статинов и фенофибрат, в результате было показано снижение количества фатальных сердечно-сосудистых осложнений на 34 %. Насчет омега-3-ПНЖК однозначного мнения нет, хотя по нашим результатам она назначается в 4 раза чаще фибратов. По результатам исследования REDUCE-IT [20], где было показано снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 25 %.

Обследование печеночных трансаминаз выполнено у 103 (62,4 %) пациентов. У 5 (3 %) пациентов отмечалось увеличение АЛТ и АСТ более трех норм, из них только одному пациенту был отменен статин и он был направлен к гастроэнтерологу. Исследование креатинфосфокиназы (КФК) проведено у 25 (15 %) пациентов. Миалгию отмечали 6 (4,6 %) пациентов, при этом ни у кого из обследованных уровень КФК не превышал норму. Но одному пациенту был добавлен эзетимиб, а другому пациенту была снижена дозировка статинов. Несомненно, многие исследования доказывают безопасность статинотерапии, так, например, в одном ретроспективном исследовании была выявлена очень редкая частота токсического повреждения печени на фоне приема статинов — 0,09 % [21]. Рассматривая статиновую миопатию, а в частности рабдомиолиз процент ее развития минимальный — менее 0,1 %, но осложнение является опасным, жизнеугрожающим [22, с. 36], но низкий риск развития побочных эффектов не исключает необходимости в контроле.

### Заключение

На стационарном этапе ни одному пациенту с очень высоким риском не была назначена комбинированная терапия (статин+эзетимиб). На момент выписки из стационара у каждого пятого пациента уровень ХС-ЛПНП был выше 4 ммоль /л. Контроль приема гиполипидемической терапии (8+4 нед.) был проведен у 78 % пациентов. На амбулаторном этапе пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска комбинированная терапия (эзетимиб + статин) была назначена в 8 %. Целевые ХС-ЛПНП достигли 35 % пациентов к 8+4 недели на фоне терапии статинами. В 18 % случаев не проводилась коррекция дозы статина и не был добавлен эзетимиб при недостижении целевых показателей ХС-ЛПНП или снижении ХС-ЛПНП на 50 % от исходного уровня. Контроль уровня трансаминаз на амбулаторном этапе проведен у 62 % пациентов, при повышении уровня трансаминаз 3 и более нормы в 80 % случаев не проводилась отмена статинов. В результате анализа была выявлена достаточно низкая приверженность к соблюдению клинических рекомендаций по гиполипидемической терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, причина несоблюдения остается невыясненной.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Россия в цифрах 2021. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2021.
2. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Доступно по: [scardio.ru/content/Guidelines/KR\\_NLO\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf).
3. Мешков А.Н. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Vol 6. №4. С. 62–67.
4. Метельская В.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 19(1):15–23
5. Shah NP, Page C, Green CL, Gao M, Cavalier J, McGarrah RW, DeWald TA, Sangvai D, Patel MR, Pagidipati NJ. Bending the Cardiovascular Event Curve by Evaluating the Potential Impact of Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Across a Large Health System Among Secondary Prevention Patients. *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1;186:91–99. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.10.033. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36371856.

6. European Heart Journal. 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В., Рытова Ю.К. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(7):12–22.
8. Ballantyne C.M., Blazing M.A., King T.R., et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;93:1487–1494.
9. Stitzel N.O., Won H.H., Morrison A.C., et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med 2014;371:2072–2082.
10. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis 2012;223:251–261.
11. Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М., Хлынова О.В., Шишкина Е.А. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф // Анализ риска здоровью. 2019. №1.
12. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н. А., Рожкова Т.А., и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ренессанс) // РКЖ. 2019. №5.
13. М. В. Ежов, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева, В. А. Выгодин. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. №4
14. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387–2397
15. Lee J, Egolom U, Parihar H, Cooley M, Ling H. Effect of Ezetimibe Added to High-Intensity Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Meta-Analysis.
16. Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е., Тюрина А.В., Мартынов А.И. Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике) // РФК. 2023. №2/
17. Ластовецкий А.Г., Кочубей В.В., Сандаков Я.П., Иванова М.А. Оценка знаний врачей клинических рекомендаций соблюдения правил клинического измерения артериального давления // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019. №9–10.
18. Бессонова Т.О., Мухортова П.А., Терян Р.А., Багдасаров А.Д., Мусина Н.З. Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклисиран в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023. №1.
19. Kloecker DE, Khunti K, Davies MJ, Pitocco D, Zaccardi F. Microvascular Disease and Risk of Cardiovascular Events and Death From Intensive Treatment in Type 2 Diabetes: The ACCORDION Study. Mayo Clin Proc. 2021 Jun;96(6):1458–1469. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.047. Epub 2021 May 2. PMID: 33952397.
20. Bhatt D. L. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia //New England Journal of Medicine. — 2019. — Т. 380. — №. 1. — С. 11–22
21. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, et al. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD Cohort. PLoS One. 2016;11:e0151587. DOI:10.1371/journal.pone.0151587
22. Сусеков Андрей Владимирович. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии // Consilium Medicum. 2022. №1.

---

© Комиссарова Дария Дмитриевна (komiss216@gmail.com); Юрьева Светлана Владимировна (silviya5@yandex.ru);  
Попова Наталья Васильевна (na.popova2017@yandex.ru); Юрьева Анастасия Ильинична (nastyaurieva02022006@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»