

Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ»

Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов

Зубарева М. Ю., Рожкова Т. А., Горнякова Н. Б., Соловьева Е. Ю., Кухарчук В. В., Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Титов В. Н., Сусеков А. В.

Лаборатория клинической липидологии, отдел атеросклероза. ФГБУ

Абстракт

Статья является первой публикацией данных проспективного, наблюдательного исследования КРИСТАЛЛ по изучению резидуального (остаточного) риска у больных с очень высоким риском ССЗ и атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Представлено описание цели, задач, дизайна и основных исходных характеристик включенных пациентов. Проведено сравнение полученных данных с результатами Российских и международных исследований резидуальных факторов риска ССЗ.

Ключевые слова: резидуальный риск, атерогенная дислипидемия, статины, КРИСТАЛЛ, проспективное исследование.

Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients.

Zubareva M. Yu., Rozhkova T. A., Gornyakova N. B., Solov'eva E. J., Kukharchuk V. V., Amelyushkina V. A., Kotkina T. I., Titov V. N., Susekov A. V.

Russian Cardiology Research Complex

Abstract

This article is the first publication of data of a prospective, observational study "CRYSTAL" - the study of residual risk in patients with very high risk of cardiovascular disease and atherogenic dyslipidemia, treated with statins. The description of the purpose, objectives, design, and baseline characteristics included major patients. The data are compared with the results of Russian and International Studies of residual cardiovascular risk factors.

Keywords: residual risk, atherogenic dyslipidemia, statins, CRYSTAL, prospective study.

За последнее десятилетие достигнуты большие успехи в диагностике и лечении атеросклероза. Завершилась эра исследований по статинам с «твердыми» конечными точками, было продемонстрировано дальнейшее снижение риска при достижении более низких значений ХС-ЛНП (исследования HPS, TNT, PROVE-IT, TIMI 22, JUPITER). Происходят изменения в спектре факторов сердечно-сосудистого риска в мире, стало значительно больше лиц с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Во многих странах значительно возросло количество больных, принимающих

статины. Эти события привели к необходимости внесения значительных изменений в Европейские рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена [1, 2]. Наиболее значимые отличия современных рекомендаций состоят в переоценке категорий риска и расширении возможностей шкалы SCORE в оценке риска (введен параметр уровня ХС ЛВП, расчет величины относительного сердечно-сосудистого риска у лиц моложе 40 лет, оценка риска развития ИБС). Кроме того, в оценке сердечно-сосудистого риска важная роль отводится определению сниженного уровня ХС ЛВП и по-

вышенного уровня ТГ, как маркеров атерогенной дислипидемии. В разделе новых Европейских рекомендаций, посвященном медикаментозному лечению дислипидемий, терапия статинами остается основным видом терапии для коррекции липидного обмена и достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Результаты многоцентровых контролируемых исследований показали необходимость существенно увеличить назначение статинов в группах очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По результатам метанализа [3] при терапии статинами снижение уровня ХС-ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением общей смертности на 12%, сердечно-сосудистой смертности на 19%, заболеваемости ОИМ на 26%, необходимости проведения коронарной реваскуляризации на 24%, частоты инсультов на 17% (все различия по группам высоко достоверны).

Однако, несмотря на доказанную эффективность гиполипидемической терапии, у пациентов с дислипидемией сохраняется довольно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений 60-80%. Этот риск определяют как остаточный (резидуальный) [4], т.е. риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный контроль показателей уровня ХС ЛНП, артериального давления и глюкозы крови [5]. Для решения задачи по снижению высокого уровня резидуального риска в 2008 году был организован международный проект R3i (Residual Risk Reduction Initiative). Одной из основных задач этого проекта является установление распространенности и последствий резидуального риска и определение соответствующих мер по его снижению. Для решения этих задач запланировано проведение двух глобальных эпидемиологических исследований, координируемых международным научным советом R3i [5].

Известно, что резидуальный риск наиболее выражен у пациентов с инсулин-независимым сахарным диабетом (СД 2 типа) и у пациентов с атерогенной дислипидемией (повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП), несмотря на достижение у них оптимального уровня ХС ЛНП [6-10].

Последние сведения по распространенности дислипидемии у пациентов, принимающих статины, были получены из международного исследования DYSIS (DYSlipidaemia International Study) [11], в котором также принимала участие Российская Федерация [12].

Целью исследования КРИСТАЛЛ является оценка величины и структуры резидуального риска у больных с документированным атеросклерозом и атерогенными дислипидемиями (низкий уровень ХС ЛВП/повышенные уровни ТГ) и разработка комплекса профилактических и медикаментозных мероприятий для его коррекции.

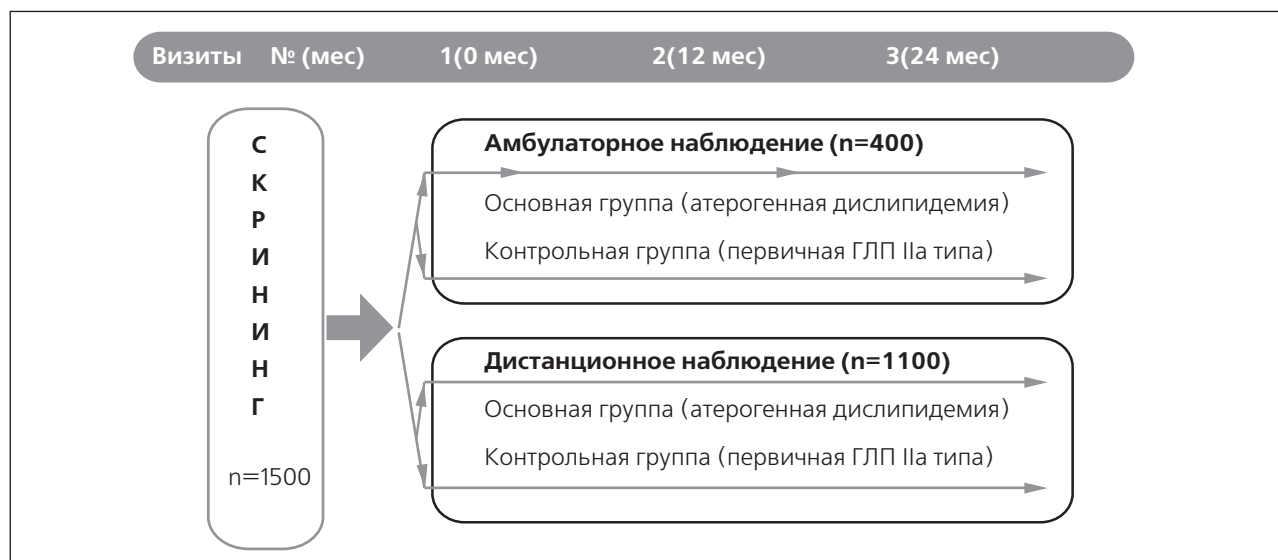
Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи проспективного, наблюдательного эпидемиологического исследования с формированием групп пациентов для 3-летнего наблюдения:

1. Изучение профиля основных факторов риска ССЗ с оценкой их контроля в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК (2009) в популяции пациентов с документированным атеросклерозом и дислипидемией.
2. Составление статистической модели проспективного наблюдения для регистрации сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке (внезапная смерть+фатальный и нефатальный ИМ+фатальный и нефатальный инсульт, ОКС, госпитализация по поводу ухудшения течения клинических проявления атеросклероза, госпитализация по поводу реконструктивных операций на сосудах сердца).
3. Изучение отношения шансов (odd ratio) для липидных параметров, традиционных факторов риска и атрибутивный вклад «мягких» лабораторных факторов риска (вч-СРБ, интерлейкин-6, моноцитарный хемотаксический фактор-1) в отношении возникновения повторного сердечно-сосудистого события в группах исследования.

Основные гипотезы, которые проверялись в проспективном, наблюдательном исследовании «КРИСТАЛЛ», были следующие: 1) значительная часть больных с высоким риском и гиперлипидемией при терапии статинами не достигают нормального уровня ТГ (<1,7 ммоль/л) и ХС-ЛВП (>1,0 у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин); 2) риск макрососудистых осложнений при проспективном наблюдении в когорте лиц с документированным атеросклерозом и атерогенной дислипидемией (высокий уровень ТГ + низкий уровень ХС-ЛВП), выше по сравнению с когортой лиц с нормальным уровнем ТГ и ХС ЛВП.

Дизайн проспективного, наблюдательного исследования КРИСТАЛЛ представлен на рис. 1. В исследование было включено 1 500 мужчин и женщин в возрасте 40-80 лет с документированными клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС или эквиваленты) и дислипидемией. Все пациенты на момент скрининга более 3 месяцев постоянно принимали терапию статинами. В периоде скрининга (визит 1) больной был распределен в одну из 2 групп: 1) группа амбулаторного наблюдения (n=400) и 2) группа дистанционного наблюдения (n=1100). В каждой группе (по результатам обследования) пациенты были распределены в одну из двух когорт: 1) основная – пациенты с уровнем ТГ>1,7 ммоль/л или ХС ЛВП <1,0 (мужчины), ХС ЛВП<1.2 (женщины) ммоль/л 2) контрольная – пациенты с первичной ГЛП 2а типа (уровень ТГ <1,7 ммоль/л и ХС ЛВП >1,0-1,2 ммоль/л).

При проспективном исследовании в группе амбулаторного наблюдения было запланировано

Рисунок 1. Дизайн наблюдательного, проспективного исследования КРИСТАЛЛ.

4 основных визита с интервалом 1 год. В ходе визитов (1-4) у больных, включенных в исследование, натошак будут выполнен биохимический анализ крови для определения уровней липидов, апобелков апо А-1, апо В, апо С-III, активности АСТ, АЛТ, КК, уровней глюкозы и креатинина, а также уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), инсулина, адипонектина, VICAM-1, ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1). Пациенты также будут направлены на определение скорости пульсовой волны (СПВ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

План проспективного наблюдения в группе дистанционного наблюдения включает 1 визит и оценку повторных сердечно-сосудистых событий через 3 года (возможно по телефону).

В настоящей статье будут представлены первые данные этого исследования, в котором был изучен профиль основных факторов риска ИБС с оценкой их контроля в соответствии с Рекомендациями ВНОК (2009 года).

Материал и методы

В скрининг было включено 1 500 мужчин и женщин в возрасте 40-80 лет, обратившиеся за консультативной помощью к кардиологам-липидологам ФГУ РКНПК Минздрава РФ (5 врачей) в период с февраля 2009 года по февраль 2011 года (рис. 1). У всех пациентов были документированные проявления атеросклероза (ИБС или её эквиваленты, риск фатальных осложнений атеросклероза >5% по шкале SCORE) и дислипидемия (нормализованный уровень ХС-ЛНП при наличии ТГ >1,7 ммоль/л или ХС ЛВП <1,0-1,2 ммоль/л. Согласно дизайну исследования, в группу амбулаторного наблюдения было включено 400 мужчин и женщин с высоким риском ССЗ и первичной полигенной гиперлипиде-

мией, при этом 203 пациентов было распределено в основную группу и 197 в контрольную.

Критериями исключения больного из исследования являлись:

- вторичная дислипидемия (ИМТ более 35 кг/м², некомпенсированный гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность и др.) или семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия и уровень ТГ >4,5 ммоль/л;
- неконтролируемая артериальная гипертензия с АД более 160/100 мм рт ст на терапии или
- некомпенсированный СД 2 типа и диабет 1 типа.

Взятие крови для анализов проводилось из локтевой вены натошак. Концентрации ХС и ТГ измеряли ферментативным методом, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП определяли прямым фотометрическим методом. Содержание С-реактивного белка (СРБ), апопротеинов апо-А-1 и апо-В-100 были измерены методом иммунотурбидиметрии. Концентрация апо-С-III определена методом "ракетного" иммуноэлектрофореза в агарозе при использовании реагентов фирмы Sebia (Франция). В результате иммуноэлектрофореза определяли общее содержание каждого апопротеина во всех группах ЛП-С-III-общ., и отдельно, после иммунопреципитации антителами к апоВ-100, в ЛПВП – ЛП-С-III. По различию этих концентраций рассчитывается содержание апо-С-III в составе апоВ-100-ЛП.

Использовались следующие методы статистического анализа: определение необходимых объемов выборок при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка; анализ Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: Среднее, СО – стандартное отклонение,



Таблица 1. Клиническо-демографическая характеристика пациентов, n=400.

Мужчины, %	51,7
Возраст, годы	60,2 (9,4)
ИБС	332 (83%)
Артериальная гипертензия	318 (80,2%)
ИМТ >25 кг/м ² , %	78,6
СД 2 типа	85 (21%)
Нарушение толерантности к углеводам	43 (10,8%)
Жировой гепатоз	83 (20,8%)
Курение в настоящем	56 (14%)
Гиподинамия, %	47
Отягощенный семейный анамнез, %	44,7
Высшее образование, %	75
Пациенты, соблюдающие диету ступень 1 NСЕР АТР III, %	62
Пациенты, для которых стоимость медикаментозной терапии является приемлемой, %	69
Личная мотивация пациента к лечению, %	100

Медиана, интерквартильный размах; n – объем анализируемой подгруппы; p – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5%. Анализ данных проводился с помощью программы Statistica (StatSoft, USA).

Результаты

Факторы резидуального риска и социально-демографическая характеристика пациентов очень высокого риска.

Мужчины составляли 52% включенных пациентов. Средний возраст больных составил 60,2 (9,4) лет (табл. 1). Высшее образование было у 3/4 включенных пациентов. Наличие ИБС (83%) или её риск-эквивалентов – СД 2 типа (21%), выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий (10,3%) было критерием включения в исследование (очень высокий риск). Кроме того, большинство пациентов страдали артериальной гипертензией и избыточной массой тела (80,2% и 78,6%, соответственно). Несмотря на наличие вышеуказанных заболеваний, 14% пациентов курили на момент включения в исследование. Вдвое большее количество больных, 101 человек, куривших в прошлом, отказалось от вредной привычки.

Опрос пациентов выявил недостаточную физическую активность у 47% и отягощенный семейный анамнез по ССЗ у 44,7% из них. Около половины пациентов (59%) имели в анамнезе ИМ или

реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте. Так, 114 пациентов из 400 (32%) перенесли в прошлом ИМ, 34 человека (8,5%) перенесли ОНМК, у 108 (27%) больных в анамнезе были операции АКШ, ТБКА. Только 62% пациентов, постоянно принимающих гиполипидемическую терапию, соблюдали диетические рекомендации (ступень 1 NСЕР АТР III). При опросе пациентов было выявлено, что основная причина несоблюдения гиполипидемической диеты – недостаток информации о правилах питания при атерогенной дислипидемии. Стоимость постоянной медикаментозной терапии являлась приемлемой только для 69% пациентов.

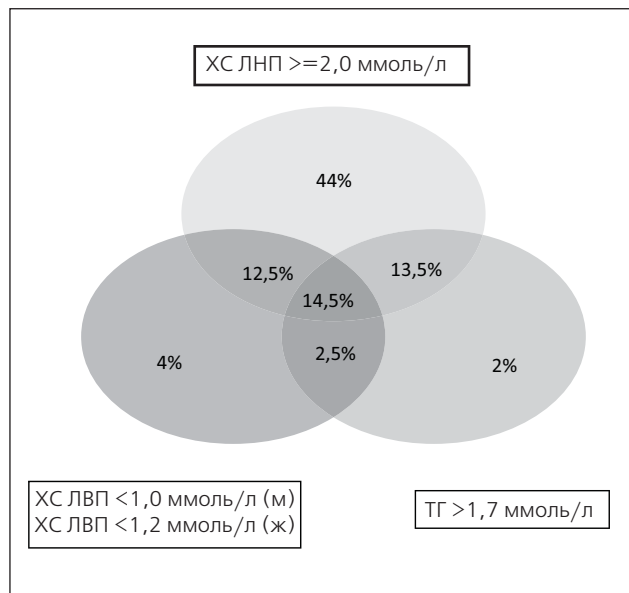
Нарушения показателей липидного спектра на фоне терапии статинами у пациентов очень высокого риска

В группу активного наблюдения (n=400) было включено 207 пациентов с атерогенной дислипидемией и 193 пациента с первичной ГЛП 2а типа. При анализе исходных биохимических данных 400 пациентов очень высокого риска с дислипидемией, находящихся на терапии статинами, исходный уровень ХС ЛНП был 2,87 (0,87) ммоль/л, ТГ 1,55 (0,78) ммоль/л, ХС ЛВП 1,23 (0,34) ммоль/л (табл. 2). У 32% пациентов уровень ТГ был выше нормы, гипоальфалипотеинемия отмечена у 33% пациентов. Уровень ХС ЛНП ≥ 2,0 ммоль/л был у 339 больных (84,8%, рис. 2)

Таблица 2. Исходные биохимические показатели пациентов очень высокого риска с атерогенной дислипидемией, находящихся на терапии статинами, n=400.

Показатели	Значения
Средние (M, s),	
Медиана (Me, Iq;hq)	
ОХС, ммоль/л	4,81 (0,98)
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,78)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23 (0,34)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,87 (0,87)
АпоА, мг/дл	148 (130;168)
АпоВ, мг/дл	90 (74;109)
АпоСIII В, мг/дл	1,8 (1,2;2,6)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (1,19)
АЛТ, Е/л	23 (17;32)
АСТ, Е/л	22 (19;27)
КК, Е/л	103 (74;144)
СРБ, мг/дл	0,17 (0,08;0,33)
Фибриноген, г/л	3,51 (3,09;3,99)

Рисунок 2. Изолированное или комбинированное нарушение показателей липидного спектра на фоне терапии статинами у пациентов очень высокого риска.

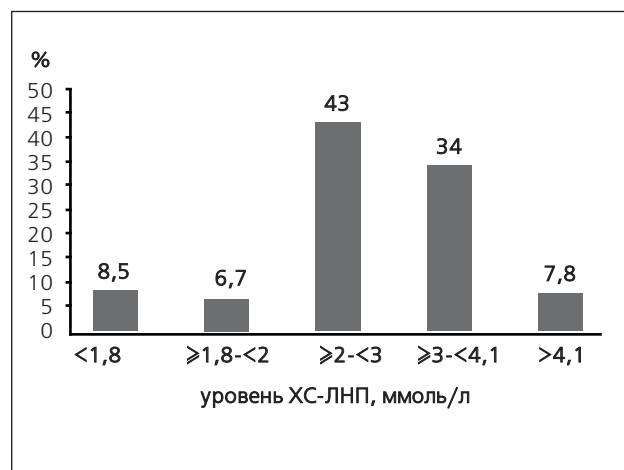


Достижение целевых значений модифицируемых факторов риска у пациентов очень высокого риска.

По сравнению с другими показателями липидного профиля значение уровня ТГ (<1,7 ммоль/л) было достигнуто у наибольшего количества пациентов (68%). Уровни ХС ЛВП более 1,0 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин были

в 66,8% случаях (у 267 из 400 пациентов). При этом достижение уровня ХС ЛНП менее 2,0 ммоль/л было отмечено лишь у 15,2% больных (рис. 3). Все три показателя уровней липидов были «у цели» только у 30 из 400 пациентов (7,5%).

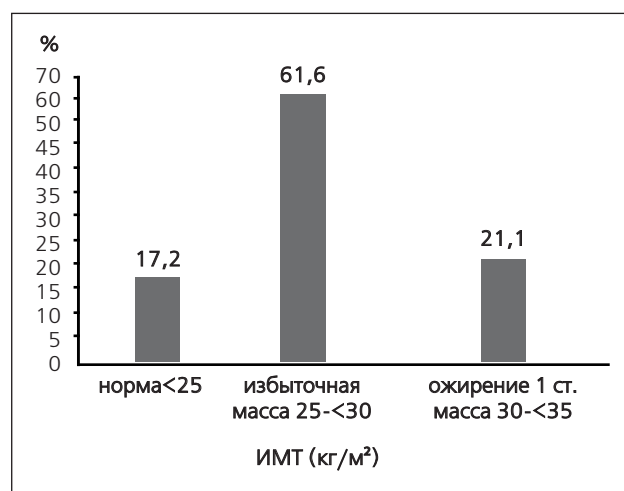
Рисунок 3. Распределение значений уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска при постоянной терапии статинами (n=400).



Уровни артериального давления были в пределах нормы (<140/90 мм рт ст или <130/80 мм рт ст у пациентов с СД) у 76% пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на гипотензивной терапии.

Анализ значений ИМТ показал, что ожирение 1-2 степени было примерно у 1/5 пациентов, включенных в исследование (21,1%, рис. 4). Больные с нормальной массой тела составляли самую немногочисленную группу 17,2%. Большинство пациентов относилось к группе с избыточной массой тела 61,6%.

Рисунок 4. Показатели ИМТ у пациентов очень высокого риска при постоянной терапии статинами (n=400).



Медиана уровня глюкозы у 85 пациентов с СД была 6,5 (5,76;7,7) ммоль/л.

Критериями компенсации СД были уровень глюкозы плазмы натощак $\leq 6,5$ ммоль/л и уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c $\leq 7,0\%$. Согласно этому, целевой уровень глюкозы был у 45 пациентов (53%).

Характеристика гиполипидемической терапии

Медиана длительности приема статинов составила 1 (0,5;4) год. При этом длительность терапии изменялась в интервале от минимального 6 месяцев до максимального 25 лет. Наиболее часто пациенты принимали симвастатин (43,8%) и аторвастатин (39,2%) в дозе 20 (10;20) мг в сутки. Розувастатин принимали 62 (15,5%) пациента, медиана дозы была 10 (10;20) мг в сутки. 6 пациентов (1,5%) принимали флувастатин замедленной формы высвобождения 80 мг в сутки. Комбинированную терапию с фибратами принимали 8,3% пациентов, с эзетимибом 3,2% больных. Побочных эффектов терапии статинами не наблюдалось.

Средний возраст пациентов при установлении диагноза первичной гиперлипидемии был 54,04 (10) года, при установлении диагноза ИБС – 55,02 (9,4) лет, при начале терапии статинами 57,4 (9,3) лет. Только 114 из 400 больных (28,5%) начали прием статинов при установлении диагноза дислипидемии. Остальные пациенты (71,5%) начали терапию статинами позднее (в среднем через 2,9 лет). Статистически значимо большему количеству больных терапия статинами была назначена не сразу после установления диагноза ИБС (53,5%), чем в момент установления диагноза (28,5%, $p < 0,001$). При этом в среднем начало терапии статинами было через 3 года после установления диагноза ИБС. Терапия статинами в анамнезе при первичной профилактике была отмечена только у 72 из 400 пациентов с ИБС (или эквивалентами) и первичной гиперлипидемии (18%).

Обсуждение

Резидуальный риск сосудистых событий сохраняется у пациентов с достигнутыми (или не достигнутыми) целевыми критериями согласно современным стандартам лечения дислипидемии, артериальной гипертонии, гипергликемии, системного воспаления или нездорового образа жизни. Хотя стандартное лечение дислипидемии статинами снижает количество больших коронарных событий примерно на одну четверть, оставшиеся события (75%) все-таки происходят. Комплексная терапия факторов сердечно-сосудистого риска также недостаточно эффективна, чтобы предотвратить формирование или прогресс микроваскулярной патологии (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) у 50% пациентов с СД 2 типа. Таким образом, решение задач по снижению резидуального риска, присутствующего у большинства пациентов, чрез-

вычайно актуально и требует объединения усилий специалистов из разных стран.

Факторы резидуального риска пациентов с ИБС (или эквивалентами), принимающих постоянную терапию статинами, в клиниках г. Москвы уже изучались авторами исследования КРИСТАЛЛ в подгруппе пациентов, включенных в исследование МСС (2003-2005). Хотя при включении в исследование МСС ($n=1152$) большая часть пациентов с ИБС и дислипидемией не принимали статины, данные пациентов с постоянной терапией статинами были выделены при анализе в отдельную группу. Количество пациентов в этой группе исследования МСС и группе амбулаторного наблюдения в исследовании КРИСТАЛЛ ($n=400$) было сопоставимо. Социально-демографические характеристики у больных, включенных в эти исследования, были сходны.

По сравнению с данными, полученными в 2003-2005 годах (МСС), пациенты, включенные в исследование КРИСТАЛЛ (2011), более часто достигали уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л ($+8,3\%$, $p=0,016$), а пациенты с артериальной гипертонией - целевого уровня АД ($+8\%$, $p=0,012$), при этом средний уровень ХС ЛНП был снижен до $2,8$ ммоль/л ($p < 0,001$). При сравнительном анализе результатов исследований в 2011 году было установлено увеличение количества пациентов, соблюдающих гиполипидемическую диету ($+22\%$, $p < 0,001$), и уменьшение количества пациентов, отмечающих финансовые затруднения при покупке лекарственных препаратов (-12% , $p < 0,013$).

Однако, у пациентов, включенных в исследование КРИСТАЛЛ, достоверно чаще, чем в МСС отмечался ИМТ > 25 кг/м² и недостаток физической активности ($+52,7\%$ и $+22\%$, соответственно, $p < 0,001$). В отличие от исходных липидных показателей, достижение целевых критериев уровней ХС ЛНП у пациентов, включенных в эти оба исследования, не может быть сопоставлено из-за различных целевых уровней липидов в 2003 и 2011 годах (критерии EAS). Сравнение характеристик гиполипидемической терапии в МСС и КРИСТАЛЛе, напротив, было выполнено. К примеру, были выявлены статистически значимые различия в средней дозе применяемых статинов (больше в КРИСТАЛЛе), встречаемости комбинированной терапии (1% в МСС и 11,5% в КРИСТАЛЛе) и медиане длительности приема статинов (0,5 [0,25;1] лет в МСС и 1 [0,5;4] год в КРИСТАЛЛе).

Социально-демографические характеристики, распространенность факторов риска ССЗ и характеристика лечебной помощи также были изучены в крупных многоцентровых эпидемиологических исследованиях у пациентов высокого риска в общей клинической практике, проведенных в 2006-2007 годах на территории РФ [13-15].

К примеру, в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006 приняли участие врачи

из 36 городов Российской Федерации [13]. В исследование были включены 7098 пациентов высокого риска по шкале SCORE в возрасте 35-75 лет, 86,8% из которых имели документированную ИБС, с достаточно высокими исходными средними уровнями АД 146/88 мм рт.ст. По данным авторов, постоянную терапию статинами принимали >5% из включенных пациентов, а целевых значений ХС ЛНП достигали только 4,3% больных.

В эпидемиологическую часть исследования ПРИМА (ПРедуктал в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших Инфаркт Миокарда) были включены 2258 пациентов со стенокардией напряжения и ИМ в анамнезе из 36 регионов Российской Федерации. [14]. Средний возраст больных был $60,3 \pm 9,9$ года, более половины из них (59,3%) составили мужчины. Диагноз ИБС был поставлен пациентам в среднем в $53,9 \pm 8,8$ года. Анализ распространенности факторов риска показал, что отягощенный семейный анамнез был отмечен у 53,8% пациентов, избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$) регистрировалась у 79,2% пациентов, 19,0% пациентов на момент включения в исследование курили. Диагноз СД 2 типа был установлен у 14,1% пациентов, артериальная гипертензия – у 87% больных. При этом целевые уровни АД зарегистрированы только у 30% больных.

В текущих международных многоцентровых исследованиях в странах Европы, Азии и Америки также, изучаются особенности сохраняющихся нарушений липидного обмена у пациентов с ГЛП, постоянно принимающих терапию ингибиторами ГМК-КоА редуктазы. [16-20]

Целью международного исследования вторичной профилактики EUROASPIRE было изучение факторов риска, образа жизни и достижения терапевтических целей у пациентов в возрасте менее 70 лет с диагнозом ИБС, ИМ, с АКШ или ТБКА в анамнезе. В сравнительный анализ результатов первого (1995-96гг.), второго (1999-2000гг.) и третьего EUROASPIRE (2006-07гг.) были включены данные пациентов ($n=3180$, 2975 и 2392, соответственно) из одних и тех же клиник восьми стран. Целью анализа являлось изучение изменений ситуации в профилактической кардиологии по сравнению с первым EUROASPIRE. По результатам исследований было установлено, что распространенность курения (20,3% в EUROASPIRE I, 21,2% в II, и 18,2% в III) и повышенного уровня АД (58,1% в EUROASPIRE I, 58,3% в II, и 60,9% в III) оставалась почти неизменной ($p>0,05$). Тогда как распространенность ожирения (25,0% в EUROASPIRE I, 32,6% в II, 38,0% в III) и встречаемость сахарного диабета (17,4%, 20,1% и 28,0%) достоверно увеличились. Авторы исследования пришли к выводу, что, несмотря на существенное увеличение применения гипотензивной и гиполипидемической терапии, доля пациентов с достигнутыми целевыми уровнями АД осталась, прежней, и почти половина

всех пациентов не достигает целевых критериев липидов. [20, 25]

Авторы вышеуказанных исследований сделали вывод о значительных изменениях в распространенности факторов риска и применения сердечно-сосудистой терапии (в т.ч. гиполипидемической) в различных странах.

В одномоментном кросс-секционном исследовании (сравнение различных когорт в одно и то же время) DYSIS были включены пациенты как низкого (первичная профилактика), так и высокого риска, старше 45 лет, принимающие статины. Согласно недавно опубликованным данным обследования 22063 пациентов, включенных в DYSIS из 12 европейских стран и Канады, 46,8% пациентов высокого риска не достигли целевых уровней ХС ЛНП [21]. Кроме того, 26% пациентов исследуемой когорты имели низкий уровень ХС ЛВП и 38% – высокий уровень ТГ. По данным исследования, несмотря на терапию статинами, целевые уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ были достигнуты в среднем только у 31,3% пациентов. Однако, в Испании в когорте пациентов с высоким риском ССЗ ($n=2273$) все показатели липидов были у цели лишь у 20,7% больных. [22] Следует отметить, что целевые уровни ХС ЛНП были охарактеризованы с использованием критериев ESC ($<2,5 \text{ ммоль/л}$ при высоком риске и $<3 \text{ ммоль/л}$ при не высоком риске). В Германии из пациентов, включенных в DYSIS ($n=4282$), высокий сердечно-сосудистый риск был у 86,6%, артериальная гипертензия – у 88%, курили на момент включения в исследование 12-17%, отягощенный семейный анамнез по ССЗ был у 42%, малоподвижный образ жизни отмечался у 48%, комбинированная терапия использовались только у 12% пациентов [23, 24]. В Канаде, из числа включенных пациентов, лишь 14% принимали комбинированную гиполипидемическую терапию, а медиана уровня ХС ЛНП была $2,0 (1,6; 2,5) \text{ ммоль/л}$ [21].

Недавно опубликованы данные из российской части исследования DYSIS, проведенного в 161 центре в 8 городах РФ в период с июля по октябрь 2011 года [12]. В РФ, как и в других странах Европы, Канады, Ближнего Востока и Африки, целью настоящего исследования было оценить распространенность и типы сохраняющихся нарушений липидного спектра у пациентов, принимающих статины, при различной степени риска в рамках первичной и специализированной медицинской помощи. В российскую часть исследования было включено 1586 амбулаторных пациентов, получавших статины, из которых 1441 являлись пациентами с высоким риском ССЗ (критерии рекомендаций ESC 2007). При анализе показателей уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ были доступны сведения о 1115, 1053 и 1360 пациентах, соответственно. При сравнительном анализе клинико-демографических характеристик пациентов с высоким риском ССЗ, включенных в DYSIS, и пациентов группы амбулаторного наблюдения

КРИСТАЛЛа не было выявлено различий по возрасту, полу, ИМТ, количеству больных, страдающих СД, имеющих отягощенный семейный анамнез, и, курящих на момент исследования. Средние показатели липидного спектра и количество пациентов, достигших целевых критериев уровней ХС ЛНП ($<1,8$ ммоль/л), ТГ ($<1,7$ ммоль/л) и ХС ЛВП ($>1,0-1,2$ ммоль/л), в этих группах также значимо не отличались (12,2% и 8,5%; 40% и 32%; 34% и 33,2%, соответственно). С учетом вышеуказанного сравнительного анализа данных пациентов из многоцентрового исследования РФ (DYSIS) и наблюдательного исследования КРИСТАЛЛ, можно сделать вывод о достаточной репрезентативности группы пациентов амбулаторного наблюдения в КРИСТАЛЛе.

По результатам исследования КРИСТАЛЛ были выявлены некоторые особенности исходной характеристики группы пациентов, в сравнении с другими данными российских и международных исследований, проводимых в популяции пациентов очень высокого риска. При отсутствии значимых различий в социально-демографических характеристиках пациентов очень высокого риска из российских и многоцентровых международных исследований, у пациентов в КРИСТАЛЛе наблюдался очень высокий образовательный уровень (3/4 пациентов с высшим образованием). По сравнению с данными российских исследователей, у пациентов в нашем исследовании были отмечены более низкие исходные уровни АД (контроль целевых уровней АД), лучшая достижимость целевого уровня ХС ЛНП, большее количество операций по реваскуляризации в анамнезе. Однако, по сравнению с данными зарубежных авторов, пациенты в КРИСТАЛЛе более редко достигают целевых критериев всех трех липидных показателей (ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП) и менее часто применяют комбинированную гиполипидемическую терапию. Следует отметить общие тенденции к увеличению доли больных с избыточной массой тела, СД 2 типа и гиподинамией, полученные при сравнительном анализе настоящих и более поздних исследований в одних и тех же географических регионах как в России (КРИСТАЛЛ и МСС), так и за рубежом (EUROASPIRE III и I).

Некоторые отличия исходной характеристики группы пациентов в КРИСТАЛЛе от других исследований у пациентов очень высокого риска можно объяснить критериями включения в исследования и другими ограничениями.

В нашем исследовании в отличие от большинства цитируемых работ, обследована группа пациентов очень высокого риска ССЗ и дислипидемиями, находящихся на постоянной гиполипидемической терапии. Известно, что в РФ только около 5%

пациентов высокого риска в общей клинической практике принимают постоянную терапию статинами. К примеру, документировано, что даже при проведении клинических испытаний не все пациенты принимают назначенную терапию. Так, по сведениям из Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), примерно 20% пациентов не принимали назначенную терапию статинами в течение 4-лет исследования. У пациентов в КРИСТАЛЛе была исходно высокая личная мотивация к терапии – один из важных факторов эффективности гиполипидемической терапии.

Кроме того, в исследовании КРИСТАЛЛ, принимали участие врачи-липидологи, следовательно, включенные пациенты имели возможность получить профильную консультацию специалиста, что по данным эпидемиологических исследований, способствует повышению приверженности к терапии и достижению целевых уровней липидов.

Более высокий, в целом, уровень образования больных в КРИСТАЛЛ, также, способствовал мотивации к здоровому образу жизни, соблюдению гиполипидемической диеты, лучшему представлению об особенностях заболевания и способах его лечения, и, следовательно, более успешному контролю резидуальных факторов риска ССЗ.

Следующей, значимой, особенностью нашего исследования является также географический регион его проведения. При сравнении данных исследования с результатами работ, проведенных в РФ, следует учитывать, что проживание в крупнейшем городе РФ, существенно определяет доступность медицинской и фармацевтической помощи и доход жителей. Экономический фактор, наряду с информационным, является основным в формировании приверженности к постоянной медикаментозной терапии. Хотя стоимость терапии являлась приемлемой только для 69% пациентов, однако, высокая личная мотивация включенных в данное исследование больных способствовала постоянному приему статинов.

Таким образом, по сравнению с общероссийской популяцией пациентов очень высокого риска, пациенты, включенные в КРИСТАЛЛ, исходно имели менее выраженный резидуальный риск ССЗ. Это обстоятельство, а также динамичное наблюдение в ходе проспективной части исследования должно способствовать достижению цели нашего исследования оценке прогностического значения остаточных факторов риска макрососудистых осложнений у лиц с документированным атеросклерозом и атерогенной дислипидемией и разработке комплекса профилактических и медикаментозных мероприятий для его коррекции.

Список литературы.

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl. 2):S1–113.
2. 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.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
4. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008;4:319–335.
5. Зубарева МЮ, Сусеков АВ. Программа снижения Остаточного (резидуального) Сосудистого Риска: проект R3i (the Residual Risk Reduction Initiative). Часть I. Факторы остаточного риска. *Кардиология* 2010;8:76–83.
6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478–1485.
7. Querton L, Bysschaert M, Hermans M, et al. Hypertriglyceridemia and residual dyslipidemia in statin-treated patients with diabetes at the highest risk for cardiovascular disease and achieving very-low density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Lipidol* 2012.
8. Miller M, Stone N, Ballantyne C, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–2333.
9. Chapman J, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglycerides reach lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
10. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:544–552.
11. High persistence of abnormal lipids in statin-treated patients from DYSIS American College of Cardiology Innovations in Intervention i2 Summit; Orlando, Florida: 28–31 March 2009.
12. Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арутюнов ГП, и др. (от имени исследователей DYSIS) Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск Тер Профил* 2012;4:1–10.
13. Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск Тер Профил* 2006; 5: 58–63.
14. Шальнова СА, Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Куликов КГ. Характеристика больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Результаты эпидемиологического этапа исследования ПРИМА: ПРЕДУКТАЛ в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших Инфаркт Миокарда. *Consilium Medicum* 2008;11.
15. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА, от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. *Кардиоваск Тер Профил* 2006;2:73–80.
16. Gitt AK, Drexel H, Feely J. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011 Mar 10. [Epub ahead of print].
17. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459–467.
18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120:28–34.
19. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1389–1399.
20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929–940.
21. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol* 2010;26:e330–335.
22. Gonzalez-Juanatey JR, Mill n J, et al. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Esp Cardiol*. 2011;64:286–294.
23. Gitt AK, J nger C, Smolka W, et al. Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clin Res Cardiol* 2010;99:723–733.
24. Bestehorn K, J nger C, Smolka W, Gitt AK. Regional differences in the treatment of dyslipidemia in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Mar;136(11):512–8. Epub 2011 Mar 8.
25. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–137.