

*На правах рукописи*

ВОРОБЬЕВА Мария Александровна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОСТИ ОТВЕТА  
И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

14.01.05. –кардиология

14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна  
Виллевалде Светлана Вадимовна

**Официальные оппоненты:**

Профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, зам. директора по научной и инновационной деятельности, зав. научно-исследовательским отделом аритмологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор

Напалков Дмитрий Александрович

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «30» марта 2017 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 212.203.18:  
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

В настоящее время неотъемлемым компонентом терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы, или статины, при этом отмечается выраженная тенденция к интенсификации липидснижающей терапии. В ряде крупных исследований последних лет убедительно продемонстрирована эффективность высокодозовой терапии статинами как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (IDEAL, TNT, PROVE IT-TIMI-22, JUPITER, SPARCL).

Установлена ассоциация риска сердечно-сосудистых осложнений с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), выбранного в качестве основной мишени липидснижающей терапии (Климов А.Н., 2007, Ежов М.В., 2014, Кухарчук В.В., 2012, Гуревич В.С., 2014, Martin S., 2012). В современных практических руководствах по лечению дислипидемии пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется интенсивная терапия статинами с достижением низкого уровня ХС-ЛНП или его снижением более, чем на 50% (РКО, 2012, ESC, 2016). В качестве вторичной цели липидснижающей терапии в клинических рекомендациях фигурирует холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС-нЛВП), имеющий не меньшую значимость в прогнозировании сердечно-сосудистых событий. Однако существует значительная вариабельность в ответе на терапию статинами. Многие пациенты не достигают целевых уровней липидов даже при назначении высокодозового режима терапии статинами (Boekholdt S., 2014).

Активно изучаются предикторы эффективности терапии статинами. Среди возможных факторов, влияющих на статин-индуцированное снижение уровня липидов, обсуждались пол, возраст, расовая и этническая принадлежность, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение и метаболический синдром (Michelis K., 2011, Santos R., 2012, Yu B., 2013). Все большее внимание уделяется выявлению генетических детерминант выраженности ответа на терапию статинами. Полученные ранее данные о генетических предикторах эффективности терапии статинами ограничены и противоречивы. Отмечалось влияние на эффективность терапии статинами полиморфных вариантов генов: регуляторов метаболизма липидов APOA1 (Liu T., 2016), APOE и SLO1B1, регуляторов транспорта липидов SORT1 и LPA, проатерогенных CELSR2 и PSRC1 (Postmus I., 2014). В то же время некоторые исследователи, несмотря на выявление ассоциации с ответом на терапию статинами, сообщали об отсутствии клинической значимости вклада генетического полиморфизма в снижение уровня липидов (Hopewell J., 2013).

Продолжают изучаться плейотропные эффекты высокодозовой терапии статинами на воспалительный и окислительный статус, функциональное состояние эндотелия и иммунную систему; побочные эффекты, связанные с инсулинорезистентностью, функцией печени и мышечной тканью (Марцевич С.Ю.,

2014, Ganesan A., 2011, Li Q., 2013, Wang X., 2013, Cimato T., 2014, Preiss D., 2014). Влияние интенсивной терапии статинами на воспалительный статус у пациентов очень высокого риска мало изучено.

Остается открытым вопрос о неврологической и психологической безопасности интенсивного режима липидснижающей терапии. Полученные ранее данные о влиянии статинов на качество жизни и когнитивные функции, в особенности у пожилых пациентов, противоречивы и относятся преимущественно к средне- и низкодозовым режимам терапии (O'Neil A., 2012, While A., 2012, Kelley B., 2014).

В российской популяции безопасность и эффекты интенсивной липидснижающей терапии не изучены.

Таким образом, работа по изучению интенсивной липидснижающей терапии в группе пациентов очень высокого риска с выявлением предикторов выраженности ответа на высокодозовую терапию статинами, ее переносимости и плейотропных эффектов является актуальной с научной и практической точки зрения.

**Цель исследования:** изучить частоту и клиничко-генетические предикторы достижения целевых уровней липидов при интенсивной терапии статинами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, ее переносимость и влияние на когнитивные функции и качество жизни.

**Задачи исследования:**

У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда/ишемическим инсультом:

1. Изучить частоту и клинические предикторы достижения целевого ХС-ЛНП и ХС-нелВП при интенсивной терапии статинами
2. Изучить ассоциации полиморфных вариантов -75G/A и +83C/T гена-регулятора метаболизма ХС-ЛВП - APOA1 и F189S гена-регулятора метаболизма статинов в печени - CYP3A4 с ответом на интенсивную липидснижающую терапию
3. Изучить эффекты интенсивной терапии статинами на воспалительный статус
4. Изучить переносимость и безопасность интенсивной терапии статинами
5. Изучить влияние интенсивной терапии статинами на когнитивные функции и качество жизни

**Научная новизна.**

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска установлена частота ответа на интенсивную терапию статинами; целевые уровни ХС-ЛНП и ХС-нелВП достигаются в 42,2 и 46,5%, соответственно. Установлена ассоциация достижения целевого уровня ХС-ЛНП с исходными уровнями ОХС и ХС-ЛНП; достижения целевого уровня ХС-нелВП с исходными уровнями ОХС, ХС-нелВП, ТГ и моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1. Не обнаружено связи достижения

целевых уровней липидов с клинико-демографическими данными и коморбидным фоном.

Изучено распределение полиморфных вариантов  $-75G/A$  и  $+83C/T$  гена регулятора метаболизма ХС-ЛВП - APOA1 и F189S гена-регулятора метаболизма статинов в печени - CYP3A4 у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: частота генотипа GG – 27,6%, GA – 51,7%, AA – 20,7%, CC – 87,9%, CT – 12,1%; генотипа CYP3A4\*1 – 100%. Оценена связь полиморфизма генов APOA1 и CYP3A4 с характером ответа на высокодозовую терапию статинами. Установлена ассоциация носительства аллели  $-75G$  (генотипы GG и GA) гена APOA1 с недостижением целевого уровня ХС-неЛВП.

Впервые в российской популяции пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска оценена динамика показателей воспалительного статуса на фоне интенсивной терапии статинами, выявлено, что высокодозовая терапия статинами ассоциирована со снижением уровней моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1 и растворимой сосудистой молекулы адгезии sVCAM-1.

Показана безопасность применения высоких доз статинов у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в отношении углеводного обмена, печени и мышечной системы.

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрирован нейтральный эффект интенсивной терапии статинами на когнитивные функции вне зависимости от возраста, анамнеза ишемического инсульта и наличия исходного когнитивного дефицита.

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска выявлено положительное влияние высокодозовой терапии статинами в течение 6 мес на качество жизни, проявляющееся улучшением значений доменов физического функционирования, ролевого физического функционирования, физической боли, общего здоровья, социального функционирования, эмоционального функционирования и психического здоровья (согласно опроснику SF-36), и более выраженное в группе пациентов младше 65 лет.

### **Степень разработанности темы:**

В ряде исследований последних лет продемонстрирован низкий процент достижения целевых уровней липидов на фоне липидснижающей терапии (DYSIS, EUROASPIRE IV, CHILLAS). Вариабельность ответа на терапию статинами обусловила интерес к поиску предикторов ее эффективности. Многие исследователи уделяли внимание этой проблеме, однако полученные ими данные противоречивы (Waters DD, 2009, Michelis K., 2011, Santos R., 2012, Jameson K, 2013, Yu B., 2013). В настоящее время активно изучаются генетические факторы, влияющие на эффективность терапии статинами (Hopewell J., 2013, Postmus I., 2014, Liu T., 2016), продолжает изучаться плейотропные и побочные эффекты интенсивной липидснижающей терапии (Марцевич С.Ю., Molnar, 2011; Brunelli, 2012, Macedo, 2014, Sever P., 2016).

### **Практическая значимость.**

Ввиду недостижения целевых уровней ХС-ЛНП и ХС-нелВП у 42,2 и 46,5% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, соответственно, показана целесообразность предварительной оценки уровня МСР-1 как предиктора ответа на интенсивную липидснижающую терапию. Уровень МСР-1 < 471 пг/мл прогнозирует достижение целевого уровня ХС-нелВП.

Установленная ассоциация аллели -75G гена АРОА1 с недостижением целевых уровней ХС-нелВП позволяет использовать ее определение в качестве предиктора резистентности к терапии статинами.

Продемонстрированы положительные плейотропные эффекты интенсивной терапии статинами на воспалительный статус у пациентов, перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность высокодозовой терапии статинами.

Показана неврологическая и психологическая безопасность интенсивной терапии статинами у пациентов, перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда. Продемонстрированы нейтральный эффект на когнитивные функции вне зависимости от возраста, наличия перенесенного ишемического инсульта и исходного когнитивного дефицита.

Продемонстрированы положительные эффекты высокодозовой терапии статинами на качество жизни у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с улучшением по следующим доменам опросника SF-36: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, физическая боль, общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное функционирование и психическое здоровье.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда или ишемическим инсультом достигают целевого уровня ХС-ЛНП в 42,2% и целевого уровня ХС-нелВП в 46,5% случаев на фоне интенсивной терапии статинами в течение 6 мес. Достижение целевых уровней ХС-ЛНП и ХС-нелВП ассоциировано с более низкими исходными уровнями липидов и маркера воспаления – моноцитарного хемоаттрактантного белка МСР-1 и не связано с клинико-демографическими данными и коморбидным фоном.

2. Носительство аллели -75G гена гена регулятора метаболизма ХС-ЛВП - АРОА1 ассоциировано с недостижением целевого уровня ХС-нелВП.

3. Применение высокодозовой терапии статинами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождается положительной динамикой показателей воспалительного статуса в виде снижения уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), моноцитарного хемоаттрактантного белка МСР-1 и растворимой сосудистой молекулы адгезии sVCAM-1.

4. Интенсивная терапия статинами безопасна у пациентов с перенесенным

инфарктом миокарда или ишемическим инсультом.

5. У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска интенсивная терапия статинами не влияет на когнитивные функции, в том числе у пациентов старше 65 лет, с перенесенным ишемическим инсультом и исходным когнитивным дефицитом.

6. Высокодозовая терапия статинами, согласно доменам опросника SF-36, ассоциирована с улучшением таких показателей качества жизни, как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, физическая боль, общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное функционирование и психическое здоровье. Более выраженная положительная динамика физического функционирования, ролевого физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования отмечается у пациентов младше 65 лет.

### **Внедрение в практику.**

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии РУДН, а также в практическую работу кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ (Москва).

**Апробация работы** проведена на расширенном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов и сотрудников ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ г. Москвы 08 сентября 2016 г. Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Севилья, 2015), XXV Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Милан, 2015), Симпозиуме Международного общества по атеросклерозу “Anitschkow Days” (Санкт-Петербург, 2016), IV Евразийском конгрессе кардиологов (Ереван, 2016).

**Публикации:** По результатам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 19 отечественный и 140 зарубежных источника. Работа содержит 24 таблицы и 13 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 187 амбулаторно наблюдавшихся в ГБУЗ «ГКБ №64 ДЗМ» г.Москвы пациентов (из них 120 мужчин), в возрасте от 40 до 85 лет включительно, с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (перенесенным инфарктом миокарда или ишемическим инсультом головного мозга) и уровнем ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л или ХС-нЛВП >2,6 ммоль/л. Критериями исключения были: уровень триглицеридов (ТГ) >4,5 ммоль/л, непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, ХСН III-IV функционального класса (NYHA), заболевания печени в активной фазе, плазменный

аферез или аферез ХС-ЛНП. Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Клинико-демографическая характеристика группы наблюдения.**

| Показатели  | Значение           |
|---|--------------------|
| Мужчины, n (%)  | 120 (64,2%)        |
| Возраст, годы (M±SD)                                      | 60,8±8,6           |
| >65 лет, n (%)  | 70 (37,4)          |
| Курящие, n (%)  | 78 (41,7)          |
| Абдоминальное ожирение, n (%)                             | 121 (64,7)         |
| индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                      | 29,3±4,8           |
| Артериальная гипертензия, n (%)                           | 168 (89,8)         |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                             | 41 (21,9)          |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)                      | 136 (72,7)         |
| Перенесенный ишемический инсульт, n (%)                   | 56 (29,9)          |
| Симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%) | 14 (7,5)           |
| Хроническая болезнь почек, n (%)                          | 23 (12,3)          |
| ЧКВ/АКШ, n (%)  | 109/24 (58,3/12,8) |
| Терапия статинами в анамнезе, n (%)                       | 139 (74,3)         |

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Средние уровни липидов составили: общий холестерин (ОХС) 5,6±1,6 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) 1,1±0,3 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,5±1,3 ммоль/л, ТГ 2,2±1,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) 0,9±0,4 ммоль/л, ХС-нелВП 4,5±1,5 ммоль/л.

Медиана высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) составила 5,3 мг/дл (min 0.5; max 97.9).

Клинический статус пациентов оценивали с использованием общепринятых рутинных методов. На каждом визите всем пациентам определялась частота сердечных сокращений и трижды проводилось измерение клинического артериального давления. Средний уровень систолического артериального давления составил 134±19 мм рт.ст., диастолического – 76±11 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений – 71±12 уд/мин.

Пациенты получали стандартную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. 170 (90,9%) пациентов принимали аспирин, 83 (44,4%) – клопидогрел, 14 (7,5%) – тикагрелор, 11 (5,9%) – пероральные антикоагулянты, 108 (57,8%) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 51 (27,3%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 151 (80,7%) – бета-блокаторы, 31 (16,6%) – блокаторы кальциевых каналов, 12 (6,4%) – нитраты. Двойную антитромбоцитарную терапию получали 83 пациента (44,4%).

97,5% пациентов с сахарным диабетом получали медикаментозную гипогликемическую терапию: 31,7% из них (7,0% от общей группы) – комбинированную терапию гликлазидом и метформином, 26,8% (5,9%) –



монотерапию метформином; терапию гликлазидом и инсулином – по 18,8% (4,2%) пациентов соответственно.

У всех пациентов исходно, через 4 нед и через 6 мес от начала терапии аторвастатином 80 мг/сут оценивались показатели липидного спектра, углеводного обмена, функции почек (креатинин), печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК). Углеводный обмен оценивался по концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак (ферментативный метод). Из показателей липидного обмена определялись концентрации ОХС и ТГ (ферментативный метод), ХС-ЛВП и ХС-ЛНП (прямой метод). ХС-нелВП рассчитывался по формуле  $\text{ХС-нелВП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}$ . Расчетным методом определялось отношение  $\text{ОХС}/\text{ХС-ЛВП}$ . По формуле СКД-ЕР1 рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации.

Активность воспалительного процесса оценивалась по уровню СРБ высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением. У всех пациентов до и через 4 недели после начала терапии аторвастатином 80 мг/сут, методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Bender Med Systems (Австрия) проводилось определение маркеров воспаления МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок, референсные значения в сыворотке крови 74-760 пг/мл) и sVCAM-1 (растворимая сосудистая молекула адгезии, референсные значения в сыворотке крови 400-1340 нг/мл). Кровь для всех лабораторных анализов брали из локтевой вены натощак. Концентрацию vСРБ, МСР-1 и sVCAM-1 определяли после завершения взятия всех проб с немедленным замораживанием сыворотки при  $-20^{\circ}\text{C}$ , избегая оттаивания и повторного замораживания.

У 58 пациентов славянской этнической принадлежности, давших согласие на проведение фармакогенетического анализа, проводилось определение полиморфных вариантов генов СУР3А4 (ген, кодирующий цитохром Р4503А4, регулятор метаболизма лекарственных средств в печени) и АРОА1 (ген, кодирующий аполиipoprotein А, регулятор метаболизма ХС-ЛВП):  $-75\text{G}/\text{A}$  в промоторной области и  $+83\text{C}/\text{T}$  в 5'-нетранслируемой области. Идентификацию полиморфных вариантов вышеуказанных генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для изучения полиморфизмов гена СУР3А4 использовался метод ПЦР-РВ (набор реагентов и протокол исследования от компании «Синтол», Москва). Для определения полиморфных вариантов гена АРОА1 проводилась ПЦР с последующей рестрикцией ампликонов с использованием рестриктазы MspI (Pulkkinen A., et al., 2000) и детекцией результатов рестрикции в 10% полиакриламидном геле (рис 1). Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из периферических лейкоцитов венозной крови с использованием протокола и набора реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови ДНК-экстран-1 («Синтол», Москва).

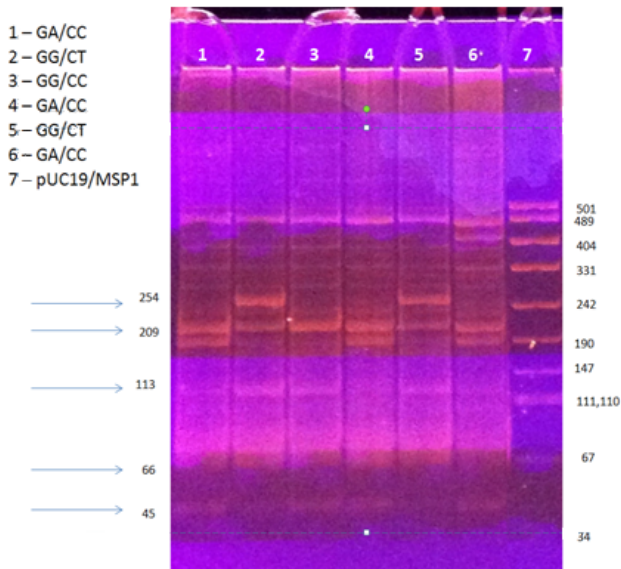


Рисунок 1. Идентификация полиморфных вариантов –75G/A и +83C/T гена APOA1.

У всех пациентов в начале исследования и через 6 мес от начала интенсивной терапии статинами с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций проводилась оценка внимания, исполнительных функций, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления и ориентации с начислением баллов за выполнение заданий согласно инструкции ([www.moca.org](http://www.moca.org)). Критерием когнитивной дисфункции являлось количество набранных баллов меньше 26 (из 30 возможных).

До и через 6 мес интенсивной терапии статинами, с применением русскоязычной версии опросника SF-36 оценивались показатели качества жизни по 8 доменам: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), физическая боль (ФБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психологическое здоровье (ПЗ). Максимальное количество баллов по каждому домену – 100, минимальное – 0.

**Статистический анализ результатов исследования.** Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 для Windows. Для количественных показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение, медиана и стандартное отклонение. В случае распределения, близкого к нормальному, данные представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  - среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение среднего значения. В случае ненормального распределения данных указывалась медиана с минимальным и максимальным значением. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой на правдоподобие. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, различия в одной группе в разных точках - по критерию Вилкоксона. Для выявления многомерных

зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного и нелинейного регрессионного анализа. Для расчета пороговых величин, чувствительности и специфичности строили ROC-кривые в пакете программ SPSS. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Изучение частоты и предикторов достижения целевого уровня ХС-ЛНП и ХС-неЛВП при интенсивной липидснижающей терапии.*

На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня ОХС на  $1,4 \pm 1,1$  ммоль/л, ТГ на  $0,5 \pm 0,4$  ммоль/л, ХС-ЛНП на  $1,2 \pm 1,1$  ммоль/л, ХС-ЛОЛП на  $0,3 \pm 0,2$  ммоль/л, ХС-неЛВП на  $1,4 \pm 1,2$  ммоль/л с незначимым изменением уровня ХС-ЛВП (рис. 2).

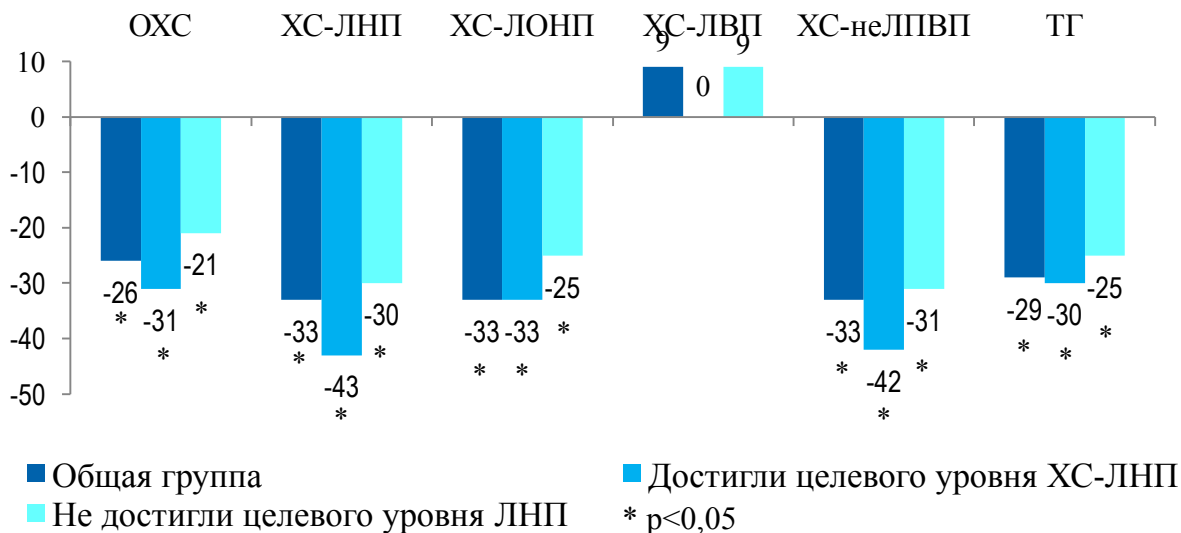


Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут в течение 6 месяцев (%).

Через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут 76 (40,6%) пациентов достигли целевого уровня ХС-ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л, 81 (43,3%) пациент достиг целевого уровня ХС-неЛВП  $< 2,6$  ммоль/л, 36 (19,2%) – достигли обоих целевых уровней. 18 (9,6%) пациентов снизили ХС-ЛНП на 50 и более процентов от исходного уровня. Через 6 мес терапии аторвастатином 80 мг/сут произошло дополнительное увеличение числа пациентов, достигших целевых уровней липидов. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевых уровней липидов через 6 мес интенсивной терапии статинами представлено на рисунке 3.

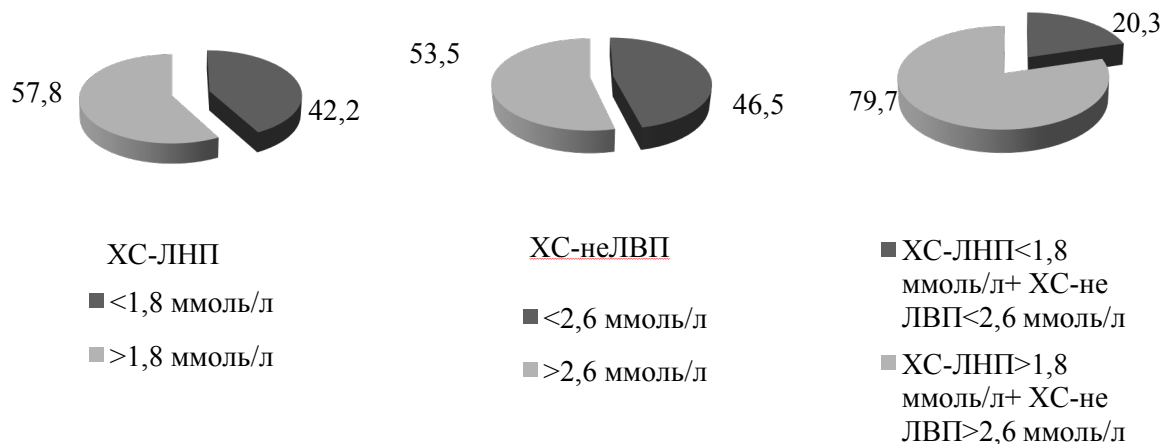


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевых уровней липидов через 6 месяцев терапии аторвастатином 80 мг/сут (%).

Сравнительные анализы групп пациентов в зависимости от достижения целевых уровней липидов представлены в таблицах 2-3.

Таблица 2.

**Сравнение групп пациентов, достигших и не достигших целевого уровня ХС-ЛНП.**

| Характеристики                        | ХС-ЛНП<1,8 ммоль/л | ХС-ЛНП>1,8 ммоль/л |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Мужчины, n (%)                        | 50 (65,8%)         | 70 (63,9%)         |
| Возраст, годы (M±SD)                  | 60,3±8,9           | 59,7±7,4           |
| Курящие, n (%)                        | 29 (38,1)          | 49 (44,1)          |
| Абдоминальное ожирение, n (%)         | 44 (57,9)          | 77 (69,3)          |
| Артериальная гипертония, n (%)        | 61 (80,3)          | 107 (96,4)         |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)    | 46 (60,5)          | 90 (81,1)          |
| Ишемический инсульт в анамнезе, n (%) | 21 (27,6)          | 35 (31,5)          |
| Сахарный диабет, n (%)                | 13 (17,1)          | 28 (25,2)          |
| ХСН NYHA II, n (%)                    | 39 (51,3)          | 63 (56,7)          |
| вчСРБ>2,0 мг/дл, n (%)                | 18 (23,7)          | 63 (56,7)          |
| ОХС, ммоль/л (M±SD)                   | 4,8±1,1            | 5,6±1,5*           |
| ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)                | 1,1±0,2            | 1,1±0,4            |
| ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)                | 2,8±1,1            | 3,6±1,3*           |
| ТГ, ммоль/л (M±SD)                    | 2,0±1,1            | 2,0±1,3            |
| ХС-ЛОНП, ммоль/л (M±SD)               | 0,9±0,5            | 0,8±0,3            |
| ХС-неЛВП, ммоль/л (M±SD)              | 3,8±0,9            | 4,5±1,5            |
| МСР-1, пг/мл                          | 515±456            | 399±91             |
| sVCAM-1,нг/мл                         | 980±500            | 758±223            |

Примечание: \*p<0,001 по сравнению с группой ХС-ЛНП<1,8 ммоль/л.

Таблица 3.

**Сравнение групп пациентов, достигших и не достигших  
целевого уровня ХС-неЛВП.**

| <b>Характеристики</b>                 | <b>ХС-неЛВП &lt; 2,6<br/>ммоль/л</b> | <b>ХС-неЛВП &gt; 2,6<br/>ммоль/л</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Мужчины, n (%)                        | 59 (72,8%)                           | 70 (63,9%)                           |
| Возраст, годы (M±SD)                  | 60,8±10,9                            | 61,7±8,4                             |
| Курящие, n (%)                        | 31 (38,3)                            | 47 (44,3)                            |
| Абдоминальное ожирение, n (%)         | 54 (66,7)                            | 67 (63,2)                            |
| Артериальная гипертензия, n (%)       | 70 (86,4)                            | 98 (92,4)                            |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)    | 69 (85,2)                            | 67 (63,2)                            |
| Ишемический инсульт в анамнезе, n (%) | 27 (33,3)                            | 29 (27,4)                            |
| Сахарный диабет, n (%)                | 24 (29,6)                            | 17 (16,0)                            |
| ХСН NYHA II, n (%)                    | 52 (64,2)                            | 60 (47,2)                            |
| вчСРБ>2,0 мг/дл, n (%)                | 20 (24,6)                            | 61 (57,5)                            |
| ОХС, ммоль/л (M±SD)                   | 5,0±1,1                              | 5,8±1,5**                            |
| ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)                | 1,1±0,3                              | 1,2±0,4                              |
| ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)                | 3,1±0,9                              | 3,6±1,3*                             |
| ТГ, ммоль/л (M±SD)                    | 1,6±0,7                              | 2,1±1,3**                            |
| ХС-ЛОНП, ммоль/л (M±SD)               | 0,7±0,3                              | 0,9±0,4                              |
| ХС-неЛВП, ммоль/л (M±SD)              | 3,8±1,0                              | 4,6±1,4**                            |
| МСР-1, пг/мл                          | 396±201                              | 511±139***                           |
| sVCAM-1, нг/мл                        | 914±423                              | 734±219                              |

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,001, \*\*\*p<0,0001 по сравнению с группой ХС-неЛВП<2,6 ммоль/л.

Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа были выявлены следующие независимые предикторы раннего ответа на высокодозовую терапию аторвастатином:

1. Для достижения целевого уровня ХС-ЛНП - исходные уровни ХС-ЛНП (ОШ=0.424, 95% ДИ 0.284-0.632, p<0,001) и ОХС (ОШ=0.658, 95% ДИ 0.503-0.860, p=0,002)
2. Для достижения исходного уровня ХС-не ЛВП - исходные уровни ХС-неЛВП (ОШ=0.572, 95% ДИ 0.413-0.79, p<0,001), ОХС (ОШ=0.597, 95% ДИ 0.444-0.802, p<0,001), ХС-ЛНП (ОШ=0.671, 95% ДИ 0.490-0.917, p=0,01) ТГ (ОШ=0.495, 95% ДИ 0.307-0.798, p=0,003) и МСР-1 (ОШ=0.517, 95% ДИ 0.37-0.71, p<0,0001).

Для оценки чувствительности и специфичности прогностического значения вышеуказанных показателей был проведен ROC-анализ. Исходный уровень ОХС<4,6 ммоль/л предсказывал достижение целевого уровня ХС-ЛНП с чувствительностью 56,4% и специфичностью 75% (ППК=34,3%, 95% ДИ 0,256-0,431, p=0,002), ХС-ЛНП<2,9 ммоль/л - с чувствительностью 61,8% и специфичностью 75,7% (ППК=35,5%, 95% ДИ 0,27-0,44, p=0,001) (рис. 4а). Достижение целевого уровня ХС-неЛВП предсказывали исходные уровни: ОХС<5,0 ммоль/л с чувствительностью 69,3% и специфичностью 70% (ППК=34,3%, 95% ДИ

0,234-0,453,  $p=0,01$ ), ХС-нелВЛП < 3,9 ммоль/л с чувствительностью 66,7% и специфичностью 80% (ППК=35,2%, 95% ДИ 0,242-0,462,  $p=0,015$ ), ТГ < 1,4 ммоль/л с чувствительностью 66,7% и специфичностью 60% (ППК=34,2%, 95% ДИ 0,225-0,458,  $p=0,01$ ) и МСР-1 < 471 пг/мл с чувствительностью 53,3% и специфичностью 90% (ППК=29,0%, 95% ДИ 0,177-0,403,  $p=0,001$ ) (рис. 4б). Прогностическое значение исходного уровня ХС-ЛНП для достижения целевого уровня ХС-нелВЛП при проведении ROC-анализа было недостоверно ( $p=0,08$ ).

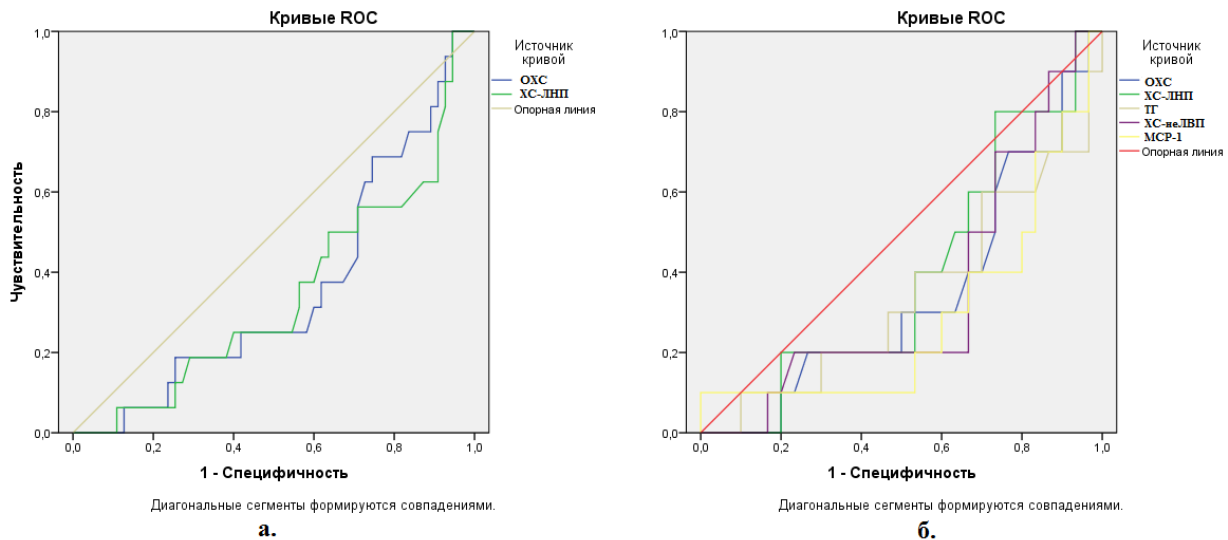


Рисунок 4. Результаты ROC-анализа: а) для достижения целевого уровня ХС-ЛНП; б) для достижения целевого уровня ХС-нелВЛП.

Не выявлено ассоциации достижения целевых уровней ХС-ЛНП и ХС-нелВЛП с полом, возрастом и другими клинично-демографическими показателями, а также с коморбидным фоном, в том числе с наличием или отсутствием метаболического синдрома и сахарного диабета.

**Изучение ассоциаций полиморфных вариантов  $-75G/A$  и  $+83C/T$  гена-регулятора метаболизма ХС-ЛВЛП -  $APOA1$  и  $F189S$  гена-регулятора метаболизма статинов в печени -  $CYP3A4$  с ответом на интенсивную липидснижающую терапию.**

У всех 58 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска исследованием выявлен генотип  $CYP3A4*1$ .

Распространенность полиморфных вариантов  $-75G/A$  и  $+83C/T$  гена  $APOA1$  в изучаемой группе представлены в таблице 4. Частота аллели G составила 0,53, аллели A – 0,47, аллели C – 0,94, аллели T – 0,06.

Таблица 4.

**Распределение вариантов гена  $APOA1$  у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска**

| APOA1 ( $-75G/A$ ) |           |           | APOA1 ( $+83C/T$ ) |          |         |
|--------------------|-----------|-----------|--------------------|----------|---------|
| GG n(%)            | GA n(%)   | AA n(%)   | CC n(%)            | CT n(%)  | TT n(%) |
| 16 (27,6)          | 30 (51,7) | 12 (20,7) | 51 (87,9)          | 7 (12,1) | 0 (0)   |

Встречаемость аллели -75G была статистически значимо выше в группе пациентов, не достигших целевого уровня ХС-неЛВП (рис.5).

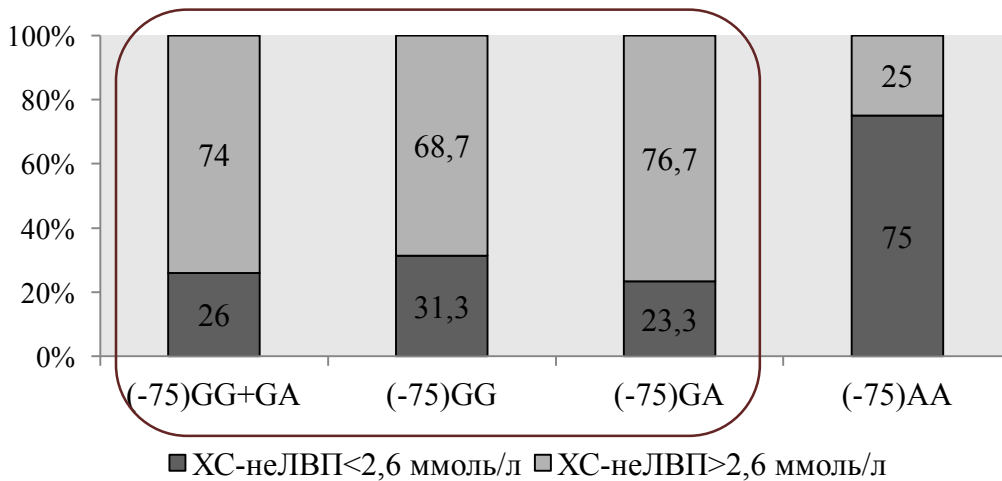


Рисунок 5. Достижение целевого уровня ХС-неЛВП в зависимости от полиморфных вариантов -75G/A APOA1 (n=58).

Носители аллели -75G (генотипы GG и GA), по сравнению с гомозиготами по аллели -75A достоверно отличались более высоким значением итогового отношения ОХС/ХС-ЛВП, определенного через 6 месяцев терапии аторвастатином 80 мг/сут ( $3,7 \pm 0,9$  и  $2,8 \pm 0,8$ , соответственно,  $p=0,04$ ).

В то же время не выявлено взаимосвязи полиморфизма APOA1 с достижением целевого уровня ХС-ЛНП.

***Изучение эффектов интенсивной липидснижающей терапии на воспалительный статус у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.***

На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровней vCRP, MCP-1 и sVCAM-1 (рис.6). Исходные значения MCP-1 и sVCAM-1 превышали норму лишь у 36 (19,3%) из 187 пациентов. Данные пациенты достигли обоих целевых уровней липидов без нормализации уровней MCP-1 и sVCAM-1, но со значительным снижением их (на  $108 \pm 28$  пг/мл и на  $515 \pm 48$  нг/мл, соответственно).

При проведении однофакторного корреляционного анализа установлена достоверная ( $p < 0,05$ ) взаимосвязь исходного уровня sVCAM-1 с уровнем ДАД ( $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Исходный уровень MCP-1 был достоверно ниже в группе пациентов, достигших целевого уровня ХС-неЛВП (табл. 3).

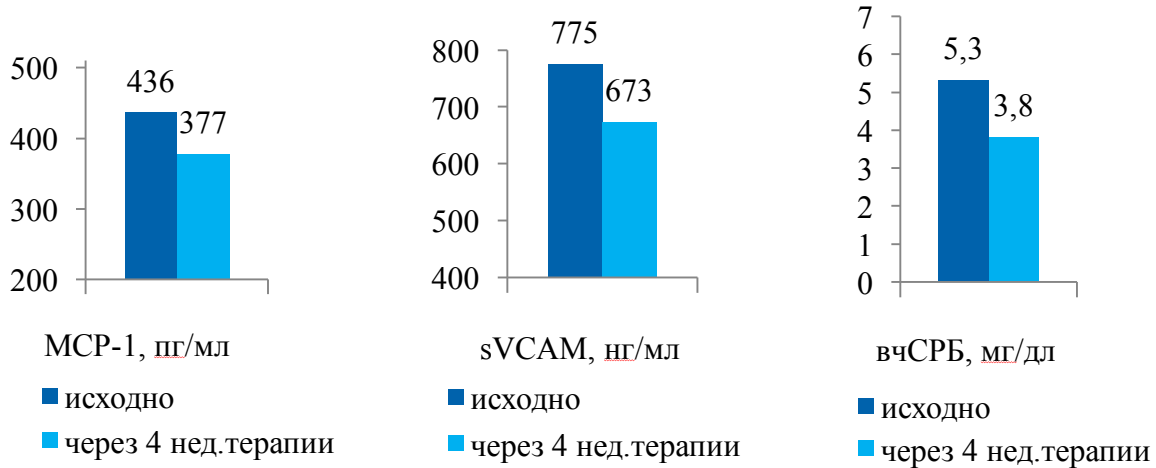


Рисунок 6. Динамика уровней маркеров воспаления на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут ( $p < 0,001$  во всех случаях).

***Изучение переносимости интенсивной липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.***

За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов терапии аторвастатином 80 мг/сут со стороны печени, почек, мышечной ткани и углеводного обмена.

Таблица 5.

**Динамика печеночных показателей, СКФ, маркеров мышечного повреждения и глюкозы на фоне интенсивной терапии статинами**

| Показатели<br>медиана (мин., макс.)   | Исходные<br>уровни | Через 4<br>нед<br>терапии | p       | Δ%                   | Δ абс              |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------|---------|----------------------|--------------------|
| АЛТ, ед/л                             | 21,5<br>(8, 91)    | 26<br>(11, 102)           | 0,2     | 14,3<br>(-68,8, 188) | 2<br>(-46, 47)     |
| АСТ, ед/л                             | 20,5<br>(13, 83)   | 23<br>(13, 82)            | 0,08    | 6,7<br>(-51,4, 123)  | 1<br>(-21, 32)     |
| КФК, ед/л                             | 81<br>(34, 227)    | 118<br>(46, 298)          | <0,0001 | 29,3<br>(-53,5, 225) | 27<br>(-98, 158)   |
| СКФ СКД-ЕРІ,<br>мл/мин/м <sup>2</sup> | 72,3<br>(41;109)   | 70,5<br>(53;111)          | 0,4     | 24<br>(-26,2, 30,6)  | 2<br>(-21, 26)     |
| Глюкоза, ммоль/л                      | 5,4<br>(4,4, 18,5) | 5,8<br>(3,3, 15,6)        | 0,03    | 2,2<br>(-55,2, 97,5) | 0,1<br>(-8,9, 7,7) |



***Изучение влияния интенсивной липидснижающей терапии на когнитивные функции у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска***

Средний балл по МоСА составил  $24,3 \pm 2,6$ . У 59 (63%) пациентов отмечался когнитивный дефицит (менее 26 баллов по МоСА). Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, имели более выраженные нарушения высших корковых функций по сравнению с лицами без анамнеза нарушения мозгового кровообращения ( $22,4 \pm 3,1$  и  $24,7 \pm 2,7$  баллов по МоСА соответственно,  $p < 0,05$ ). Также выявлено различие в интеллектуально-мнестическом статусе пациентов старше и младше 65 лет: у людей пожилого возраста отмечались более низкие показатели высших мозговых функций ( $21,1 \pm 3,3$  и  $25,6 \pm 1,8$  баллов по МоСА,  $p < 0,05$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь набранных баллов по МоСА с уровнем вЧСРБ ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,05$ ) и положительная - со значениями такого домена качества жизни, как физическая боль ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ). Не выявлено ассоциаций выраженности когнитивного дефицита от коморбидного фона и факторов риска. Также не выявлено взаимосвязи показателей ментального статуса с уровнем холестерина и его фракций.

Таблица 6.

**Изменение когнитивных функций на фоне интенсивной липидснижающей терапии**

| Группы                    | Исходные значения, баллы | Через 4 нед терапии, баллы | p    | $\Delta\%$ , мед. (мин.; макс.) | $\Delta$ абс, мед. (мин.; макс.) |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------|------|---------------------------------|----------------------------------|
| общая популяция           | $24,3 \pm 2,6$           | $23,9 \pm 3,1$             | 0,4  | -2,1<br>(-16,7; 7,7)            | -0,5<br>(-4; 2)                  |
| с ишемическим инсультом   | $22,4 \pm 3,1$           | $21,6 \pm 3,9$             | 0,08 | -4,9<br>(-16,7; 7,7)            | -0,9<br>(-4; 2)                  |
| без ишемического инсульта | $24,7 \pm 2,7$           | $24,5 \pm 3,3$             | 0,1  | -1,6<br>(-13; 4)                | -0,4<br>(-3; 1)                  |
| $\geq 65$ лет             | $21,1 \pm 3,3$           | $20,2 \pm 3,7$             | 0,1  | -5,4<br>(-16,7; 4)              | -1,1<br>(-4; 1)                  |
| <65 лет                   | $25,6 \pm 1,8$           | $25,3 \pm 2,2$             | 0,2  | -1,3<br>(-13; 7,7)              | -0,3<br>(-3; 2)                  |
| МоСА < 26 баллов          | $21,3 \pm 3,8$           | $20,4 \pm 3,8$             | 0,09 | -4,1<br>(-16,7; 7,7)            | -1,0<br>(-4; 2)                  |
| МоСА $\geq 25$ баллов     | $27,6 \pm 1,2$           | $27,1 \pm 2,2$             | 0,4  | -1,1<br>(-13; 4)                | -0,4<br>(-3; 2)                  |

Через 6 мес интенсивной терапии статинами средний балл по МоСА в общей популяции составил  $23,9 \pm 3,1$ . Изменение когнитивных функций на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут было статистически незначимым. В старшей возрастной группе ( $\geq 65$  лет) отмечалось снижение интеллектуально-мнестического статуса до

20,2±3,7 баллов по MoCA, однако данная динамика также оказалась статистически незначимой ( $p=0,1$ ).

### ***Изучение влияния интенсивной липидснижающей терапии на качество жизни у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска***

При рассмотрении изменения качества жизни на фоне интенсивной липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечалось значимое улучшение по всем доменам опросника SF-36, за исключением жизнеспособности. Динамика показателей качества жизни в общей группе на рисунке 7.



Рисунок 7. Изменение качества жизни на фоне интенсивной липидснижающей терапии

При оценке исходных данных с применением однофакторного корреляционного анализа установлена ассоциация параметров качества жизни с рядом показателей. Выявлена обратная корреляция баллов домена физического функционирования и жизнеспособности с возрастом и длительностью АГ ( $r = -0,76$  и  $-0,77$  для физического функционирования,  $-0,71$  и  $-0,75$  для жизнеспособности соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях), физической боли с окружностью талии и индексом массы тела ( $r = -0,60$  и  $-0,66$ ;  $p < 0,05$  во всех случаях), социального функционирования с возрастом ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$  во всех случаях), психологического здоровья с систолическим артериальным давлением ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая корреляция показателей отмечалась у физической боли с баллами по шкале MoCA ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ) и психологического здоровья с дозой статина в предшествующей терапии ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$  во всех случаях).

Пациенты пожилого возраста, с ожирением (окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин или индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> для обоих полов) и артериальной гипертензией характеризовались меньшим количеством баллов в

отдельных доменах SF-36. В группах старше 65 лет и с артериальной гипертонией были ниже как исходные, так и итоговые значения физического функционирования и жизнеспособности, у лиц с ожирением – физической боли и психологического здоровья. При этом во всех группах на фоне высокодозовой терапии аторвастатином отмечался достоверный рост всех показателей качества жизни, кроме жизнеспособности.

Физическое функционирование было достоверно выше у мужчин, чем у женщин ( $66,8 \pm 24,7$  и  $45,6 \pm 17,3$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе динамики качества жизни в ряде шкал SF-36 выявлена статистически значимая корреляция с возрастом. Рост таких показателей, как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, общее здоровье и ролевое эмоциональное функционирование, ассоциировался с меньшим возрастом ( $r = -0,71$ ;  $-0,58$ ;  $-0,36$  и  $-0,61$ ;  $p < 0,05$  во всех случаях).

## ВЫВОДЫ

1. Интенсивная терапия статинами ассоциирована с достижением целевого уровня ХС-ЛНП у 42,2%, а ХС-неЛВП – у 46,5% пациентов, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт. Достижение целевых уровней обоих параметров происходит у 20,3% пациентов. На фоне интенсивной терапии статинами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечается значимое снижение ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛОНП, ХС-неЛВП и ТГ. Изменения ХС-ЛВП на фоне высокодозовой терапии статинами статистически незначимы. Предикторами достижения целевого уровня ХС-ЛНП являются уровни ОХС  $< 4,6$  ммоль/л и ХС-ЛНП  $< 2,6$  ммоль/л; целевого уровня ХС-неЛВП – ОХС  $< 5,0$  ммоль/л, ХС-неЛВП  $< 3,9$  ммоль/л, ТГ  $< 1,9$  ммоль/л и МСР-1  $< 471$  пг/мл.
2. Носительство аллели (-75)G (генотипы GG и GA) гена APOA1 ассоциировано с недостижением целевого уровня ХС-неЛВП на фоне интенсивной липидснижающей терапии и является предиктором резистентности к статинам.
3. На фоне краткосрочной высокодозовой терапии статинами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечается статистически значимое снижение маркеров воспаления вЧСРБ, МСР-1 и sVCAM-1.
4. Интенсивная терапия статинами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска не сопровождается побочными эффектами со стороны углеводного обмена, печени, почек и мышечной ткани.
5. У 63% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечается когнитивный дефицит, более выраженный у лиц старше 65 лет и с анамнезом перенесенного ишемического инсульта. Не выявлено влияния высокодозовой терапии статинами в течение 6 месяцев на когнитивные функции, независимо от возраста, анамнеза перенесенного ишемического инсульта и наличия исходного когнитивного дефицита.
6. Интенсивная терапия статинами в течение 6 месяцев приводит к значимому росту следующих доменов качества жизни: физического функционирования, ролевого физического функционирования, физической боли, общего здоровья, социального

функционирования, эмоционального функционирования, психического здоровья. Изменения жизнеспособности на фоне высокодозовой терапии статинами статистически незначимо. Динамика физического функционирования, ролевого физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования коррелирует с возрастом и более выражена в группе младше 65 лет.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется определение уровня МСР-1 и исходных уровней липидов для прогнозирования ответа на терапию статинами. Уровни ОХС < 4,6 ммоль/л и ХС-ЛНП < 2,6 ммоль/л ассоциированы с достижением целевого уровня ХС-ЛНП. Уровни ОХС < 5,0 ммоль/л, ХС-неЛВП < 3,9 ммоль/л, ТГ < 1,9 ммоль/л и МСР-1 < 471 пг/мл – с достижением целевого уровня ХС-неЛВП.
2. Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется определение полиморфизма (-75) G/A гена АРОА1 для выявления потенциальной резистентности к статинам. Алель G (-75) ассоциирована с недостижением целевого уровня ХС-неЛВП.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кобалава, Ж.Д. Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска./Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Воробьева.//Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т.25 – №3. – С.37-41.
2. Воробьева, М.А. Влияние интенсивной липидснижающей терапии на когнитивные функции у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска./М.А. Воробьева, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава.//Трудный пациент. – 2016. – Т14 – №6-7. – С.47-50.
3. Воробьева, М.А. Влияние высокодозовой терапии статинами на когнитивный статус пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском./ Воробьева М.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д.//Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №.3 – С.62.
4. Воробьева, М.А. Влияние интенсивной липидснижающей терапии на качество жизни у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска./ Воробьева М.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д.//Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №.3 – С.64.
5. Воробьева, М.А. Предикторы эффективности и безопасность высокодозовой липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска./ Воробьева М.А., Соловьева А.Е., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д.//Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №.3 – С.140.
6. Воробьева, М.А. Назначение липидмодулирующей терапии госпитализированным пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике./ Воробьева М.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д.//Евразийский кардиологический журнал. –

2016. – №.3 – С.106.
7. Vorobyeva, M. Short-term efficacy and safety of high-intensity statin therapy in patients with very high cardiovascular risk./M. Vorobyeva, A. Doronina, T. Lobzhanidze, S. Villevalde, Z. Kobalava.// Eur J Heart Fail.- 2015; Suppl.1.- Abs.87 (P388).
  8. Vorobyeva, M. Predictive factors of attainment therapeutic goals of lipids in high cardiovascular risk patients./M. Vorobyeva, A. Doronina, S. Villevalde, Z. Kobalava.// J Hypertens. – 2015. – Vol 33, eSupplement 1:e140 (PP.02.01).
  9. Vorobyeva, M. Cognitive impairment, dyslipidemia and patterns of statin therapy in stroke patients./M. Vorobyeva, A. Doronina, S. Villevalde, Z. Kobalava.// J Hypertens. – 2015. – Vol 33, eSupplement 1:e433 (PP.34.05).
  10. Vorobyeva, M. Short-term efficacy and safety of high-intensity statin therapy in patients with very high cardiovascular risk./M. Vorobyeva, A. Doronina, S. Villevalde, Z. Kobalava.// J Hypertens. – 2015. – Vol 33, eSupplement 1:e433 (PP.34.05).
  11. Vorobyeva, M. Cognitive deficits, dyslipidemia and patterns of statin therapy in patients with non-hemorrhagic stroke./ M. Vorobyeva, S. Villevalde, Z. Kobalava.//Abstract book of “Anitschkow Days” Symposium of the International Atherosclerosis Society (June 2–4, 2016) – St. Petersburg, 2016. – P.121.
  12. Vorobyeva, M. Predictors of attainment target lipid levels in high cardiovascular risk patients./M. Vorobyeva, S. Villevalde, Z. Kobalava.//Abstract book of “Anitschkow Days” Symposium of the International Atherosclerosis Society (June 2–4, 2016) – St. Petersburg, 2016. – P.188.

### Список сокращений

ЖС – жизнеспособность

ОЗ – общее здоровье

ОХС – общий холестерин

ПЗ – психическое здоровье

РФФ – ролевое физическое функционирование

РЭФ - ролевое эмоциональное функционирование

СФ – социальное функционирование

ТГ - триглицериды

ФБ – физическая боль

ФФ – физическое функционирование

ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХС-нелВП – холестерина липопротеидов невысокой плотности

ХС-ЛОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

**Воробьева Мария Александровна (Российская Федерация)**  
**Клинико-лабораторные предикторы выраженности ответа и**  
**переносимости интенсивной липидснижающей терапии у пациентов очень**  
**высокого сердечно-сосудистого риска.**

В исследование включено 187 пациентов с анамнезом инфаркта миокарда или ишемического инсульта и уровнем ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л или ХС-неЛВП >2,6 ммоль/л. На фоне интенсивной терапии статинами целевые уровни ХС-ЛНП и ХС-неЛВП достигнуты в 42,2 и 46,5% случаев, соответственно. Установлена ассоциация достижения целевых уровней липидов с их исходными значениями и уровнем ОХС, а также связь достижения целевого ХС-неЛВП с исходными уровнями МСР-1 и ТГ. Верифицирована ассоциация носительства аллели (-75)G гена АРОА1 с недостижением целевого уровня ХС-неЛВП. Продемонстрировано положительное влияние интенсивной терапии статинами на липидный спектр и воспалительный статус со снижением уровней липидов, вЧСРБ, МСР-1 и sVCAM-1; показана безопасность применения высоких доз статинов в отношении углеводного обмена, почек, печени и мышечной системы. Интенсивная терапия статинами не влияет на когнитивный статус пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска независимо от возраста, анамнеза перенесенного ишемического инсульта и наличия исходного когнитивного дефицита. Установлено положительное влияние высокодозовой терапии статинами в течение 6 месяцев на физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, физическую боль, общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психическое здоровье.

**Vorobyeva Maria Aleksandrovna (Russian Federation)**  
**Clinical and laboratory predictors of response severity and tolerance to**  
**intensive lipid-lowering therapy in high cardiovascular risk patients.**

The study included 187 patients with anamnesis of myocardial infarct or stroke and LDL-C >1.8 mmol/l or non-HDL-C >2.6 mmol/l. 42.2 and 46.5 % of high cardiovascular risk patients attained target LDL-C and non-HDL-C, respectively, in response of intensive statin therapy. Attainment of target lipid levels was associated with their initial levels and TC level. Attainment of target non-HDL-C level was also associated with initial MCP-1 and TG levels. Allele (-75)G of APOA1 gene was associated with non-attainment of target non-HDL-C level. Positive impact of intensive statin therapy on lipid specter and inflammatory status was demonstrated. Safety of high-dose statin therapy in relation to carbohydrate metabolism, kidneys, liver and muscular system was shown. Intensive statin therapy does not influence on cognition regardless of age, anamnesis of stroke and initial cognitive deficits. Positive effect of high-dose statin therapy on Physical Functioning, Role-Physical Functioning, Bodily pain, General Health, Social Functioning, Role-Emotional and Mental Health was found.