

Коррекция дислипидемии при хронических формах ИБС: обзор международных рекомендаций

И. В. Самородская

Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье представлен обзор 12 рекомендаций и 2 консенсусов профессиональных сообществ США, Великобритании и Европейского общества кардиологов по коррекции липидов крови у пациентов с документированными формами ишемической болезни сердца. Проведено сравнение целевых критериев липидснижающей терапии; показаний к применению статинов, эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, фибратов, ингибиторов PCSK9, комбинированной терапии. Рассмотрены показания к методам лечения, используемым в особых ситуациях; методы лечения, рекомендуемые в одних руководствах и отсутствующие в других. Во всех рекомендациях препаратом первого ряда являются статины, в случае непереносимости или недостижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности — эзетимиб. Роль и место других препаратов (на фоне недостаточных доказательств влияния на неблагоприятные сердечно-сосудистые события) в рекомендациях отличаются.

Ключевые слова: ИБС, липидснижающая терапия, клинические рекомендации.

Management of Dyslipidemia for chronic forms of coronary artery disease: a review of Guidelines

I. V. Samorodskaya

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. *The article provides an overview of Guidelines for the management of dyslipidaemias (USA, UK and the European Society of Cardiology) in patients with documented coronary heart disease (CHD). The article compares the target criteria of lipid-lowering therapy; indication for use of statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, PCSK9 inhibitors, drug combinations. Are considered indications for therapies used in special situations; drugs recommended in some guidelines and missing in others.*

All of Guidelines the preparation of the first row are the statins, in case of intolerance or failure to achieve the target level of low density lipoprotein cholesterol — ezetimibe. The role and place of other drugs (against the background of insufficient evidence on the impact of adverse cardiovascular events) in different recommendations.

Keywords: *lipid-lowering therapy, coronary artery disease, Guidelines.*

Липидснижающая терапия в настоящее время широко используется в программах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, в том числе при ишемических болезнях сердца (ИБС). В России подходы к гиполипидемической терапии рассматриваются в рекомендациях по диагностике

и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, разработанных комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), а также

в рекомендациях РКО по тактике ведения пациентов со стабильной стенокардией (http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/).

В то же время в мире не существует однозначно принятых разными профессиональными сообществами (даже в пределах одной страны) рекомендаций по тактике ведения пациентов с гиперхолестеринемией, в том числе при хронических формах ИБС. Учитывая сказанное, в данном обзоре рассмотрены рекомендации профессиональных сообществ США, Канады, Великобритании и Европейского общества кардиологов по коррекции липидов крови у пациентов с документированными формами ИБС [1–14]. Рекомендации и консенсусы по липидснижающей терапии обновлены в 2016 г., в то время как последнее обновление рекомендаций по тактике ведения пациентов с хроническими формами ИБС относится к 2012–2014 гг. Обращает внимание, что в рекомендациях по липидснижающей терапии особое внимание обращается на оценку риска развития сердечно-сосудистых событий и, соответственно, тактика ведения рассматривается в зависимости от степени риска (а не от диагноза). В то же время, учитывая, что наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых событий имеется у пациентов с наличием заболеваний атеросклеротического генеза, дается определение документированных форм ИБС. К последним относят: перенесенный инфаркт миокарда, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий с наличием и без стабильной стенокардии, выявленное при коронарографии и/или с помощью визуальных методов, ишемия миокарда, выявленная с помощью визуальных методов (за исключением ишемии и/или некроза, сопровождающих случаи острого коронарного синдрома), перенесенная коронарная реваскуляризация (эндоваскулярное коронарное вмешательство или шунтирование) в связи с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Липидснижающая терапия у пациентов с недокументированными формами ИБС в рекомендациях профессиональных сообществ основана на оценке риска сердечно-сосудистых событий и в данной статье не рассматривается.

В рекомендациях США для оценки достоверности доказательств и убедительности рекомендаций использована система GRADE, в рекомендациях Великобритании и профессиональных сообществ стран Европы – система NICE. В то же время при формулировке рекомендаций буквенно-цифровой код используется только в рекомендациях ESC и ACC, но не используется в рекомендациях NICE (Великобритании), CCSG (Канады), Департамента ветеранов США (VA/DoD), а также в рекомендациях на основе консенсуса специалистов.

Все рекомендации уделяют большое внимание описанию рекомендуемой диеты (детали которой в рекомендациях имеют определенные различия), значимости ее соблюдения и только затем

описывают возможности коррекции дислипидемии с помощью гиполипидемических препаратов и немедикаментозных методов. Почти во всех рекомендациях отмечается, что назначение препаратов требует совместного (врач – пациент) принятия решения на основании информированного согласия (обсуждения между врачом и пациентом рисков и преимуществ лечения, с учетом необходимости изменения образа жизни, сопутствующих заболеваний, полипрагмазии и предполагаемой продолжительности жизни). В рекомендациях ACCF/ANA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS [1] и NICE [10] отмечается, что у пациентов старше 75–80 лет, у пациентов с критическими состояниями вероятность изменения прогноза на фоне лечения гиполипидемическими препаратами очень небольшая и до назначения конкретных препаратов должны быть учтены соотношение пользы и риска лечения и предпочтения пациента.

Целевые критерии липидснижающей терапии для пациентов с ИБС согласно указанным рекомендациям несколько варьируют. Так, целевой уровень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) согласно рекомендациям ESC [8, 9] и ICSI [4] составляет $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или на $> 50\%$ от исходного уровня. В рекомендациях CCSG (Канады) в качестве целевого уровня снижения ХС ЛПНП указаны $< 2,0$ ммоль/л или на $> 50\%$ от исходного уровня, но у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома $< 1,8$ ммоль/л [6]. В качестве наглядных примеров формулирования цели для конкретного пациента с ИБС в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП в рекомендациях ESC/EAS от 2016 г. приводятся следующие:

- уровень ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) на статинах; цель – $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл)
- ХС ЛПНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл), не получает фармакологическую терапию, цель – снижение по крайней мере на 50%;
- ХС ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л (135 мг/дл) не получает фармакологическую терапию, цель – снижение $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) [8].

В то же время в рекомендациях NICE [10] отмечается, что целевой уровень ХС ЛПНП не следует снижать более чем на 40% от исходного в течение 3 месяцев, а рабочая группа экспертов VA/DoD [5] (2014) настоятельно рекомендует воздержаться от контроля за показателями липидов с целью «достижения целевых показателей». Эксперты ACC/ANA [2], рассмотрев все имеющиеся доказательства, не дают каких-либо рекомендаций по достижению конкретного целевого уровня липидов для профилактики сердечно-сосудистых событий и рекомендуют использовать следующие критерии ожидаемого терапевтического ответа на ежедневное применение статинов в режиме:

- «высокой интенсивности» (см. табл. 1) – снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% и более от исходного уровня;

• «умеренной интенсивности» – снижение уровня ХС ЛПНП в среднем от 30 до <50% от исходного уровня.

В рекомендациях указывается, что эти критерии должны использоваться только для оценки ответа на терапию и вероятности соблюдения рекомендаций. В том случае, если на фоне терапии не наблюдается ожидаемый терапевтический ответ или регистрируется непереносимость препарата, следует провести оценку приверженности пациента лечению и исключить вторичные причины гиперлипидемии, которые также могут иметь место у пациентов с ИБС [2]. При рассмотрении вопроса применения комбинированной терапии рабочая группа экспертов ACC (2016 г.) определила целевой уровень (как критерий изменения/сохранения режима липидснижающей терапии) ХС ЛПНП <100 мг/л или <50% от исходного уровня [7]. В интервью (2016 г.) профессор Donald M. Lloyd-Jones, один из участников рабочей группы ACC/АНА, отметил: «Сегодня никто не знает точно, какой должен быть целевой уровень липидов, поскольку нет доказательств... Я до сих пор говорю своим пациентам, что я хотел бы, чтобы уровень ХС ЛПНП был как можно ниже, но нам необходимо совместно подумать над тем, как сбалансировать потенциальную пользу и потенциальный вред от лечения» [15].

Статины

Статины являются ингибиторами синтеза холестерина и на сегодня являются препаратами выбора для снижения ХС ЛПНП, представляя наиболее изученный класс препаратов. Согласно рассматриваемым рекомендациям, при хронических формах ИБС статины показаны всем пациентам вне

зависимости от уровня липидов (при отсутствии противопоказаний). В то же время есть небольшие отличия по режиму применения статинов. Так, в рекомендациях ESC (2016) отмечается, что всем пациентам с документированными формами ИБС (группа очень высокого риска ССС) показано назначение высокоинтенсивной терапии статинами или терапии в максимально переносимой дозе (по отношению к высокоинтенсивной) [8, 9]. В рекомендациях VA/DoD [4] указывается, что высокие дозы статинов целесообразно использовать только для определенных групп пациентов (после перенесенного инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, при наличии множественных неконтролируемых факторов риска или повторных сердечно-сосудистых событиях на фоне приема умеренных доз статинов) после обсуждения дополнительного вреда при небольших дополнительных преимуществах, с учетом предпочтений пациента. В рекомендациях ACC/АНА (2013) показаниями для высокоинтенсивной терапии статинами являются клинически значимые атеросклеротические заболевания (перенесенные ОК, ИМ, реваскуляризация, ОНМК, поражение периферических артерий и/или стенокардия [2]. Уменьшение дозы статина возможно в тех случаях, когда два последовательных измерения уровней ХС ЛПНП выявляют показатели <40 мг/дл (1,05 ммоль/л) [2]. В табл. 1 представлено соотношение между статинами/дозой и уровнем снижения липопротеидов низкой плотности.

В рекомендациях ESC (2016) отмечается, что не должно быть различий в лечении статинами пожилых и молодых пациентов [8, 9], в то же время в рекомендациях ACC/АНА(2013) [2] отмечается, что с пациентами в возрасте старше 75 лет

Таблица 1. Ожидаемые уровни снижения липопротеидов низкой плотности при использовании статинов в разных дозах

Препарат	Ожидаемый уровень снижения (в %) липопротеидов низкой плотности в зависимости от дозы статина				
	5	10	20	40	80
Доза (мг/сут)	5	10	20	40	80
Флувастатин	–	–	21% ¹	27% ¹	33% ²
Правастатин	–	20% ¹	24% ¹	29% ¹	–
Симвастатин	–	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3, 4}
Аторвастатин	–	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³
Розувастатин	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	–

¹ 20–30%: низкая интенсивность.

² 31–40%: средняя интенсивность.

³ >40%: высокая интенсивность.

При высокой дозе (80 мг) симвастатина повышен риск развития миопатии. Доза 80 мг рекомендуется только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которые не достигли целевых результатов лечения на более низких дозах, и когда ожидается, что польза превысит потенциальный риск. Цит. по Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003) [16].

целесообразно обсудить соотношение пользы и риска высокоинтенсивной и среднеинтенсивной терапии статинами. В рекомендациях NICE отмечается, что нет убедительных доказательств для оценки соотношения «польза/риск» (снижение частоты сердечно-сосудистых событий /побочные эффекты терапии статинами – воздействие на мышцы, функцию почек) среди пациентов старше 80 лет [11].

NICE рекомендует начинать терапию статинами с аторвастатина в дозе 80 мг (для всех пациентов с ИБС), в то же время указывая, что к высокоинтенсивной терапии статинами можно отнести назначение розувастатина в дозе 10–40 мг/сут и симвастатина в дозе 80 мг/сут [10, 11]. В качестве обоснования в рекомендациях отмечается, что аторвастатин оказывает более выраженное действие, чем другие статины, имеет меньший риск неблагоприятных взаимодействий и большую совместимость с другими лекарственными средствами. Кроме того, аторвастатин принимается 1 раз в сутки, что создает дополнительно удобство для пациента. В то же время в этих же рекомендациях отмечается, что убедительных доказательств преимущества аторвастатина (над другими статинами) у пациентов с ИБС нет. ICSI (2013) рекомендует любой из семи статинов – аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, питавастатин – с учетом того, что пациент принимает и другие лекарственные препараты, которые могут увеличить риск побочных эффектов, повлиять на метаболизм препаратов или оказать негативное воздействие в результате взаимодействия препаратов [4]. В рекомендациях ESC (2016) нет указаний на преимущество какого-либо статина [8, 9], в то время как в рекомендациях консенсуса ACC (2016) в качестве предпочтительных препаратов для высокоинтенсивной терапии статинами указываются аторвастатин в суточной дозе 40–80 мг или розувастатин в дозе 20–40 мг [7]. В рекомендациях CCSG (Канады) не рассматриваются вопросы выбора статина и его дозировки [6].

Есть небольшие отличия по перечню рекомендуемых до назначения статинов исследований. До начала лечения статинами практически во всех рекомендациях отмечается необходимость оценки уровня ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, гликированного гемоглобина, аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тиреотропного гормона; клинического обследования для выявления сопутствующих вторичных причин дислипидемии. Повторное выполнение исследований рекомендуется через 3 и через 12 месяцев; в то же время они могут быть выполнены внепланово в тех случаях, когда есть симптомы, указывающие на возможность нежелательных лекарственных явлений [4, 7, 10, 11]. У пациентов, получающих терапию статинами, следует мониторировать уровень глюкозы с целью своевременного выявления сахарного диабета, но в случаях выявления (или развития) сахарного диа-

бета на фоне лечения статинами отменять статины не рекомендуется [1, 8]. По данным NICE, ICSI; ACC/АНА [2, 4, 11], измерять уровень креатинкиназы до начала лечения у бессимптомных пациентов нецелесообразно, в то же время в рекомендациях ESC (2016) указывается на необходимость такой оценки и в случае 4-кратного превышения уровня креатинкиназы – проведение повторного измерения [8]. Во всех рекомендациях отмечается нецелесообразность проведения мониторинга уровня креатинкиназы у бессимптомных пациентов, получающих терапию статинами, но без факторов риска развития миопатии (см. ниже).

Все рекомендации обращают внимание на то, что при назначении статинов пациентам необходимо объяснить риски и симптомы миопатии, в то же время критерии диагностики статин-ассоциированной миопатии несколько различаются или не указываются вовсе. Так, NICE определяет миопатию, ассоциированную со статинами, как жалобы на боли в мышцах в сочетании с повышением уровня креатинкиназы в сыворотке больше чем в 10 раз верхней границы нормы [11]. Консенсус специалистов по данному вопросу определяет статин-ассоциированные миопатии как: а) вероятность наличия такой патологии на основании клинических симптомов на фоне приема статинов в сочетании с повышением уровня креатинкиназы и их снижения после прекращения приема статинов (Consensus group Definition EAS Consensus Pane); б) комплекс мышечных симптомов, связанных с приемом статинов (ноющие боли, проксимальная моторная слабость, усталость и боли в спине), в сочетании с повышением уровня креатинкиназы (Statin Muscle Safety Task Force) [цит. по ссылке 8]. Отмечается, что боли в суставах, ночные судороги в ногах или локализованная боль не являются симптомами миопатии. Рабдомиолиз определяется на основании: а) повышения уровня креатинкиназы > 10 000 Ед/л, независимо от функции почек, или б) 10-кратное превышение уровня креатинкиназы (по отношению к верхней границы нормы) в сочетании с ухудшением функции почек, миалгией и/или необходимостью внутривенной гидратации.

Если у пациента есть симптомы миалгии и уровень креатинкиназы не превышает пятикратно верхнюю границу нормы, целесообразно повторить измерение через неделю, не прекращая терапию статинами. Если уровни креатинкиназы выше в пять раз и более верхней границы нормы, терапию статинами целесообразно прекратить с повторной оценкой уровня креатинкиназы через 7 дней. В том случае, если после отмены статина (в течение 2–4 недель при уровне креатинкиназы меньше чем в 4 раза и 6 недель при уровне больше чем в 4 раза) симптомы миалгии исчезли и уровень креатинкиназы сохраняется в пределах нормы, целесообразно возобновить терапию, назначив тот же или другой статин, но в более низкой дозе. Рецидив симптомов при назначении другого статина,

меньшей дозы и/или сохранении повышенного уровня креатинкиназы требует повторной оценки состояния пациента и изменения липидснижающей терапии [5, 7, 8, 11].

Статины целесообразно отменить и в том случае, если симптомы миалгии и причины повышения уровня креатинкиназы точно не установлены (особенно в тех случаях, когда у пациента на протяжении предшествующих 3 месяцев на фоне приема статинов не было проявлений миопатии) [11]. Отмечается, что миалгия и повышение уровня креатинкиназы могут быть обусловлены предшествующей значительной физической нагрузкой, травмами, падениями, инфекцией, лихорадкой с ознобом, гипотиреозом, отравлением угарным газом, полимиозитом, дерматомиозитом, ревматической полимиалгией, злоупотреблением алкоголем и наркотиками. Риск развития миопатии во время терапии статинами выше у пациентов пожилого возраста (особенно пожилых женщин), с нарушениями функции почек или печени, сахарным диабетом с признаками жирового гепатоза, после хирургической операции, реперфузии миокарда. Некоторые препараты метаболизируются так же, как статины, и в результате одновременного приема со статинами могут увеличить концентрацию статина в крови и риск развития миопатии. Следует отметить, что Американская ассоциация сердца опубликовала отдельный документ, посвященный лекарственному взаимодействию статинов (в данной статье не рассматривается) [17].

В рекомендациях NICE отмечается, что до сих пор не сняты противоречия в отношении воздействия статинов на другие хронические болезни, связанные с процессами старения (деменция, болезнь Паркинсона, возрастная макулярная дегенерация) [11]. В случаях если на фоне терапии статинами регистрируются когнитивные нарушения или ухудшение памяти, экспертная группа ACC/АНА [2] рекомендует провести дифференциальную диагностику – связаны ли симптомы с приемом статинов или нет (развитие новых или ухудшение имеющихся психоневрологических состояний). Другие рекомендации не содержат такой информации [6, 8].

Другие липидснижающие препараты

Фактически во всех рекомендациях от 2016 г. отмечается, что другие лекарственные препараты не могут быть альтернативой статинам и используются в случае отсутствия противопоказаний / непереносимости статинов или в дополнение к ним.

Эзетимиб

Эзетимиб селективно ингибирует всасывание холестерина и некоторых растительных стеридов в тонком кишечнике. Эзетимиб является первым после статинов препаратом, который в рекомендациях от 2016 г. рассматривается как препарат выбора

при недостаточной эффективности статинов и диеты, учитывая профиль его безопасности и переносимости [6, 7, 8]. Назначение эзетимиба в качестве монотерапии возможно при хронических формах ИБС (в том числе у больных с семейной гиперхолестеринемией), если терапия статинами противопоказана или имеет место их плохая переносимость [8, 11]. Рекомендуемые дозы – 10 мг/сутки [7, 8].

Уровень ХС ЛПНП снижается под воздействием препарата (монотерапия) примерно на 18%; уровень снижения ХС ЛПНП при комбинированной терапии со статинами зависит от дозы статина, и добавление эзетимиба к любой дозе статина дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20% (по данным, представленным в ESC (2016)), до 25% согласно рекомендациям ACC (2016) [7, 8]. Препарат не рекомендуется применять больным с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, совместно с циклоспорином.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9):

Представителями данного класса препаратов на сегодня являются алирокумаб, эволокумаб. Их действие основано на регуляции гомеостаза рецепторов ХС ЛПНП путем ингибции пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9). На фоне моно- или комбинированной терапии возможно снижение ХС ЛПНП на 60% [12]. Согласно рекомендациям ACC (2016) отмечается, что при добавлении алирокумаба к максимально переносимой дозе статинов ХС ЛПНП снижается дополнительно на 45% при дозе препарата 75 мг и 58% – при дозе 150 мг [7]. При добавлении эволокумаба к максимально переносимой дозе статинов ХС ЛПНП снижаются дополнительно на 64% (140 мг каждые 2 недели) и 58% (420 мг каждые 4 недели). Результаты о долгосрочной безопасности и влиянии на сердечно-сосудистые события по данным нескольких крупных исследований ожидаются в 2017–2018 гг.

Согласно рекомендациям ACC (2016), CCSG (2016) и ESC (2016), ингибиторы PCSK9 показаны в дополнение к соответствующей диете, статину и эзетимибу, если на максимально переносимых дозах статина и эзетимиба не были достигнуты цели терапии [6, 7, 12] и вероятная польза от достижения целевого уровня превышает риск побочных эффектов (при условии обсуждения с пациентом вопросов польза/риск/стоимость) [6]. Критериями дополнительного назначения препаратов данной группы, согласно рекомендациям ESC (2016), являются: а) уровень ХС ЛПНП >3,6 ммоль/л (>140 мг/дл) или б) ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л (>100 мг/дл) в сочетании с быстрым прогрессированием «атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни» (повторный ОКС, повторная внеплановая реваскуляризация, повторное ОНМК в течение 5 лет от первичного события) [12]. Препараты данной группы показаны

также, если ИБС развивается на фоне семейной гиперхолестеринемии или имеет место миопатия на фоне высоких доз статинов. В рекомендациях NICE «по оценке технологий» от 2016 г. указано, что алирокумаб показан при сочетании таких форм ИБС, как наличие в анамнезе госпитализации с ОКС и/или реваскуляризации миокарда с первичной гиперхолестеринемией, если на фоне другой липидснижающей терапии уровень ХС ЛПНП > 4 ммоль/л или >3,5 ммоль/л – при поражении сосудов 2 бассейнов [13].

Обращает внимание то, что, кроме отдельных побочных эффектов, на фоне препаратов данной группы зарегистрировано увеличение когнитивных нарушений (эволюкумаб 0,9% по сравнению с плацебо – 0,3% и алирокумаб/плацебо 1,2% против 0,5%) [7].

Секвестранты желчных кислот (колестирамин, колестипол, колесевелам)

По своему химическому составу колестирамин, колестипол относятся к ионообменным смолам, связывают желчные кислоты в кишечнике и препятствуют их реабсорбции; не всасываются в системный кровоток. Средний уровень снижения ХС ЛПНП на фоне монотерапии колесевеламом составляет 15% (6 таблеток в день); колестирамин: 10,4%; колестиполом: в дозах 5, 10 и 15 г на 16,3, 22,8 и 27,2% [7]. В рекомендациях ESC (2016) отмечается, что все исследования, продемонстрировавшие снижение уровня ХС ЛПНП на фоне приема препаратов данной группы, были проведены до создания современных гиполипидемических препаратов [8]. В настоящее время секвестранты желчных кислот рассматриваются в качестве компонента терапии в сочетании со статинами и/или эзетимибом на индивидуальной основе с учетом возможной пользы и рисков [6, 7].

Учитывая, что секвестранты желчных кислот могут увеличить уровень триглицеридов на 15%, ESC не рекомендует использовать их в качестве монотерапии, если уровень триглицеридов выше чем 200 мг/дл [3]. В рекомендациях ACC/AHA (2013) препараты этой группы не рекомендуется использовать при уровне триглицеридов натошак ≥ 300 мг/дл или гиперлиппротеинемии III типа [2]. Более высокий уровень триглицеридов (выше чем 400 мг/дл) указан в качестве противопоказания в рекомендациях [4, 10, 11].

Препараты обладают свойством потенциального взаимодействия с рядом препаратов, что необходимо учитывать у пациентов с полиморбидной патологией, требующей полифармакотерапии.

Комбинированная терапия липидснижающими препаратами

Поскольку все профессиональные рекомендации были направлены на достижение целевых уровней липидов, комбинированная терапия (статины –

фибрат, статины – ниацин и статины – эзетимиб) стала обычной практикой. Показания к комбинированной терапии могут рассматриваться только на индивидуальной основе; принимая во внимание и дополнительные затраты, и сложность режима приема препаратов, и риск развития побочных эффектов [1, 2, 4, 6, 11], в 2014 г. рабочая группа VA/DoD выступила против рутинного использования комбинированной терапии в том случае, если пациенты с ИБС удовлетворительно переносят статины [5]. Причина в том, что, по мнению рабочей группы, другие группы препаратов лишь незначительно снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и изучены в ограниченных популяциях. Согласно рекомендациям ACC (2016) рассмотрение вопроса назначения комбинированной терапии пациентам с ИБС целесообразно в том случае, если на фоне полной дозы статинов или плохой переносимости статинов не удается достичь снижения ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня [7]. В то же время в рекомендациях отмечается, что уровень холестерина ХС ЛПНП не является критерием для дополнительной терапии, это только фактор, который может рассматриваться в более широком контексте клинической ситуации отдельного пациента, учитывая его предпочтения. Обсудить возможность дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых событий, потенциальные нежелательные явления комбинированной терапии, соотношение польза/риск/стоимость/качество жизни, влияние на коморбидную патологию и предполагаемую продолжительность жизни рекомендуется с пациентами, у которых имеется коморбидная патология, которая может усугублять течение ИБС (сахарный диабет, хроническое заболевание почек), или если ИБС сочетается с наследственной гиперхолестеринемией или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

В рекомендациях ACC (2016) рассматриваются несколько алгоритмов комбинированной терапии, в зависимости от особенностей течения, возраста, сопутствующей патологии и уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами [7]. В других рекомендациях показания/ограничения комбинированной терапии сформулированы очень кратко, обращается большее внимание на описание показаний к отдельным группам препаратов [6, 8].

Эзетимиб в настоящее время рассматривается как препарат выбора при назначении комбинированной терапии в случае недостаточной эффективности терапии или из-за невозможности проведения высокоинтенсивной терапии статинами из-за побочных эффектов [2, 6, 7, 11, 12]. В то же время рекомендации о выборе препаратов третьего и четвертого ряда для комбинированной терапии основаны на экспертных мнениях специалистов, участвующих в их разработке. Препараты группы PCSK9 в рекомендациях ESC [12] рассматриваются в качестве препаратов 3-го ряда (после эзетимиба), а в рекомендациях ACC [7] в качестве препаратов

4-го ряда (после назначения секвестрантов жирных кислот и фибратов). В рекомендациях ESC и CCSG [6, 8] секвестранты желчных кислот рассматриваются как альтернатива в случае непереносимости эзетимиба или непереносимости статинов (в сочетании с эзетимибом).

Методы и препараты, используемые в особых ситуациях

Липаферез (аферез)

Липаферез (аферез) – вид плазмафереза, в процессе которого из крови удаляются апоВ- липопротеины, ХС ЛПНП. В рекомендациях ACC, ESC и NICE [7, 8, 11] указывается на возможность применения афереза для лечения пациентов с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, невосприимчивых к фармакологическому лечению и диетотерапии при ХС ЛПНП > 200 мг/дл. Среднее снижение ХС ЛПНП может составлять до ~50–60% от исходного уровня. ХС ЛПНП увеличивается после каждой сессии афереза, но не возвращается к первоначальному уровню. Ограничения: стоимость, ограничение доступности (наличие экстракорпоральной техники и географическая доступность для пациентов), требует много времени, нет доказательств снижения сердечно-сосудистых событий (только гипотетические предположения), побочные эффекты.

Фибраты: гемфиброзил, фенофибрат и фенофибрат микронизированный

Фибраты угнетают образование триглицеридов в печени и ускоряют их выведение из крови. Согласно рекомендациям ESC (2016) в проведенных 5 рандомизированных исследованиях были получены противоречивые результаты в плане влияния препаратов данной группы на сердечно-сосудистые события [8]. Все рекомендации [за исключением 7] отмечают возможность и целесообразность назначения фибратов в случаях тяжелой гипертриглицеридемии как препарат второго ряда в сочетании со статинами. При назначении фибратов возможно снижение уровня триглицеридов на 30–50%, общего холестерина на 5–20%, увеличение ЛПВП на 10–20%. Назначение фибратов в сочетании со статинами нецелесообразно больным с целым рядом других хронических заболеваний [2, 3, 4, 5, 6].

Ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), в рекомендациях ESC [8] указывается также на возможность их назначения, несмотря на отсутствие убедительных доказательств целесообразности такого подхода в случае развития статин-ассоциированной миопатии и недостижения целевых результатов снижения ХС ЛПНП на фоне применения эзетимиба, фибратов, секвестрантов желчных кислот. Препараты данной группы указываются в одном ряду с ингибиторами PCSK9. В других рекомендациях данная группа препаратов не упоминается.

Ломитапид связывает и ингибирует микросомальный белок – переносчик триглицерида, предотвращая образование Apo В хиломикрон и ХС ЛПНП. Среднее снижение ХС ЛПНП от базового уровня может составить 40% [7]. Препарат может способствовать снижению ХС ЛПНП, общего холестерина, апо В, и холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности [7, 8]. Таким образом, если ИБС развилась на фоне гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии, его применение может быть обоснованным. Однако влияние ломитапида на частоту сердечно-сосудистых событий еще не изучено [6, 7]. В рекомендациях от 2012–2014 гг. данный препарат не упоминается.

Спорные и необщепринятые методы лечения

Никотиновая кислота (ниацин) – согласно ICSI может рассматриваться в качестве монотерапии при стабильной стенокардии в случае непереносимости статинов или фибратов, поскольку было показано, что монотерапия никотиновой кислотой (3 г/сут) приводила к снижению смертности на 11% по сравнению с плацебо, снижая уровень триглицеридов на 20–40%, уровень ХС ЛПНП на 6–25% и повышая уровень ЛВП на 15–35% [4]. Однако в рекомендациях ESC [8] отмечается, что в настоящее время никотиновая кислота практически не применяется в Европе из-за выраженных побочных эффектов и противопоказаний. В рекомендациях ACC от 2016 г. препарат не упоминается [7], а в рекомендациях CCSG отмечается возможность его применения в тех случаях, когда целевой уровень ХС ЛПНП на фоне терапии препаратами 1 и 2 ряда не достигнут (или эти препараты не могут использоваться) [6].

Мипомерсен относится к антисмысловым олигонуклеотидам (длинные последовательности нуклеотидов ДНК в хромосомах), действие которых высокоспецифично для определенного процесса в клетке. Целевая мишень воздействия мипомерсена – матричная РНК для apoB-100, аполипопротеина ХС ЛПНП и метаболического предшественника. В 2012 и 2013 гг. ЕМА отказалась утверждать его для использования на рынке в Европе по причинам сомнительной безопасности, препарат также не зарегистрирован в Канаде. Отмечается, что препарат может использоваться отдельными пациентами с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к гиполипидемической терапии и диете с целью снижения ХС ЛПНП, апо В, общего холестерина [6, 7]. Среднее снижение ХС ЛПНП составляет 25%, но влияние мипомерсена на сердечно-сосудистые события не доказано.

Хелатные соединения представляют собой комплексное соединение аминокислот с ионами минералов. В рекомендациях ACC/ANA/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 г. хелатная терапия была отнесена

к классу III (не рекомендуется к использованию для снижения симптомов или сердечно-сосудистых осложнений для всех пациентов с ИБС) [1]. Однако после повторного пересмотра результатов исследований и экспертных консультаций в консенсусе специалистов от 2014 г. ACC/АНА/ААТС/РСНА/SCAI/STS указано на возможность использования такой терапии в лечении хронических форм ИБС, несмотря на определенные сомнения относительно ее эффективности и целесообразности [14]. Хелатная терапия не упоминается в других рекомендациях.

Биодобавки

Фитостеролы. Механизм действия полностью не ясен, предполагается, что они препятствуют всасыванию холестерина из кишечника. Влияние фитостеролов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не изучалось [7, 8]. В то же время CCSG присвоило градацию «сильный уровень рекомендаций, высокое качество доказательств» рекомендации по потреблению фитостеролов >2 г/сут с целью коррекции дислипидемии [6]. Рекомендации ESC (2016), описывая их возможное влияние на липиды, не содержат конкретных показаний/противопоказаний к их применению. В рекомендациях ACC (2016) показания сформулированы следующим образом: ежедневное употребление пищевых продуктов, содержащих по меньшей мере (I) 0,65 г фитостеролов на порцию, два раза в день (в сутки по меньшей мере 1,3 г) может способствовать снижению ХС ЛПНП. (II) 1,75 г фитостеролов на порцию два раза в день (по меньшей мере 3,4 г), возможно, снизит риск неблагоприятных событий, связанных с ИБС. Среднее снижение ХС ЛПНП составляет 5–15% при употреблении в пищу фитостеролов 2 г/день; снижение уровня ХС ЛПНП не увеличивается при дозах выше ~3 г/день [2].

Растворимые/вязкие волокна. Механизм действия – препятствование всасыванию холестерина и желчных кислот в тонком кишечнике. В рекомендациях ACC и CCSG [6, 7] растворимые волокна рекомендуются как часть диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина, могут уменьшить риск ССС. Несмотря на свидетельства о снижении уровня ХС ЛПНП, данных о влиянии на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий нет (исследования не проводились). В рекомендациях NICE и ESC нет рекомендаций по их применению.

Омега-3 жирные кислоты. В рекомендациях АНА/ACC [2] указывается на целесообразность назначения пациентам со стабильной ИБС омега-3 жирных кислот в виде капсул, в которых содержится соответствующее количество эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты. Отмечается, что поскольку в разных биодобавках существуют различия в количестве этих веществ в каждой капсуле, необходимо объяснить пациенту, как вычислить

их необходимое суточное количество. Согласно рекомендациям ESC, NICE и ICSI омега-3 жирные кислоты в виде биодобавок не рекомендуются в качестве средства, влияющего на липидный спектр, и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3, 4, 11]. В то же время в рекомендациях NICE отмечается, что нет и доказательств вреда такого потребления, и если люди хотят их использовать, то не следует этому препятствовать [11]. Рекомендации ACC и ESC [7, 8] не содержат конкретных показаний/противопоказаний к их применению.

Заключение

Таким образом, в рассмотренных рекомендациях имеются некоторые различия в формулировке целей липидснижающей терапии. Уровень ХС ЛПНП предлагается рассматривать как целевой критерий лечения, так и как критерий ответа на липидснижающую терапию; имеется небольшая вариабельность по целевым количественным показателям ХС ЛПНП. В рекомендациях по липидснижающей терапии от 2016 г. статины указываются как препараты выбора для пациентов с ИБС, и в случае их непереносимости, недостаточной эффективности рекомендуется назначать эзетимиб. Препаратами третьего ряда являются секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9. В особых ситуациях могут быть использованы другие препараты. Все рекомендации профессиональных сообществ содержат информацию о методах лечения / препаратах, которые имеют очень слабую доказательную базу и/или которые можно назвать спорными, альтернативными методами лечения. Не все рекомендации придерживаются буквенно-цифровой классификации уровня доказательств и показаний к применению методов лечения, в рекомендациях консенсуса экспертов отсутствует такой подход. Часть показаний к применению, выбору и последовательности назначения препаратов основана на согласованном экспертном мнении группы специалистов, выступающих от имени профессиональных сообществ, и отражает существующие на сегодня знания в области медицины, традиции и принятые в конкретной стране принципы оказания медицинской помощи. В текстах рекомендаций прослеживается тенденция к указанию цели применения того или иного метода лечения / препарата, учитывая проведенные исследования и изучаемые эффекты (например, снижение риска ССС или только уровня липидов).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumboltz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60 (24):e44-e164.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolb P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolb P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Task Force Members. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehb296.
4. Goblirsch G, Bershow S, Cummings K, Hayes R, Kokoszka M, Lu Y, Sanders D, Zarling K. Stable coronary artery disease. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. 71 p. https://www.icsi.org/_asset/t6bb6a/scad.pdf.
5. Downs JR, Grady D, Kelley C, Logan A, McConnell M, O'Malley PG, Giessmann T, Hulten EA, Azra Khan, Pino MC, Sall JL, Selvester R, Rodgers M Eric, Sutton R, Degenhardt E; Sall JL, Goodman C, Idoko-Pean J, Jones C, Kleiner H, Stettler N, Reston J, Stacey Uhl, Murphy F. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2014 Dec. 112 p.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Sievenpiiper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510. (CCSG).
7. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings GS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
10. Stable angina: management. NICE Clinical guideline [CG126] Last updated: August 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance#anti-anginal-drug-treatment>.

11. *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guidelines [CG181] Published date: July 2014 Last updated: July 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-Recommendations#lipid-modification-therapy-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cvd-2>.*
12. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Lüscher TF, Sinning D, Tokgözo lu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2016) Oct 27 doi:10.1093/eurheartj/ebw480.
13. *Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance [TA393] Published date: 22 June 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/chapter/1-Recommendations>.*
14. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Obman EM, Smith PK. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2014;130:1749-67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
15. Ward T. *US Lipid Guidelines Revisited: Any Regrets?* (учебник http://www.medscape.com/viewarticle/866066#vp_3).
16. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta analysis.* *BMJ*. 2003 Jun 28;326 (7404): 1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
17. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. *Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association.* *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.