



Обоснование нового целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Позиция экспертов НОА

В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко

В Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, выпущенных в 2017 году, были впервые представлены новые целевые уровни ХС ЛНП для категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Это было сделано в первую очередь вследствие публикации результатов 2 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), где было показано дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при снижении уровня ХС ЛНП ниже 1,5 ммоль/л (55 мг/дл) за счет присоединения к статинам гиполипидемических препаратов других классов.

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) – самое крупное и продолжительное РКИ по применению ингибитора абсорбции холестерина в тонком кишечнике эзетимиба, включившее 18 144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [2]. На момент включения больные не принимали эзетимиб или максимальную дозу любого статина, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3–3,2 ммоль/л, или 50–125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина. В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (относительный риск (ОР) = 0,936;

95% доверительный интервал (ДИ) = 0,89–0,99, $p=0,016$), снижение абсолютного риска на 2,0%. Важно отметить, что 27%, или 4 933 участников исследования, имели сахарный диабет (СД) 2 типа [2]. У больных диабетом, получавших эзетимиб, отмечено более существенное снижение относительного и абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений (компонентов первичной конечной точки) на 14% (ОР = 0,86; 95% ДИ = 0,78–0,94) и 5,5% соответственно.

Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) с участием 27 564 пациентов из 49 стран было спланировано для подтверждения гипотезы, что присоединение мощного гиполипидемического препарата эволокумаба к терапии статинами может снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц 40–85 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (инфаркт миокарда, инсульт, поражение периферических артерий) и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л [3]. Первичная конечная точка состояла из смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и реваскуляризации миокарда, тогда как вторичная конечная точка включала лишь сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Средний возраст участников составил 62 года, 75% были мужчины, артериальная гипертония отмечена у 80%, СД – у 34%, курение – у 28%. В исследование вошли пациенты с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22 040 пациентов (81%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда (из них 5500 в сроки от 4 недель до 1 года перед включением в исследование),

у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) – периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали статины в режиме высокой интенсивности и 30,4% – умеренно интенсивную терапию статинами, у 5,1% дополнительно к статинам назначали эзетимиб.

Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг в месяц, тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо к эволокумабу. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС ЛНП снизился на 59%: с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба была ниже на 15% ($OR=0,85$, 95% ДИ=0,79–0,92, $p < 0,001$), а по вторичной точке – ниже на 20% ($OR=0,80$, 95% ДИ=0,73–0,88, $p < 0,001$), чем в группе плацебо. Следует отметить, что эффективность препарата не зависела от исходных характеристик пациентов, включая уровень ХС ЛНП. В ходе исследования была подтверждена безопасность эволокумаба: количество нежелательных явлений было сопоставимо между группами эволокумаба и плацебо, за исключением реакций в месте инъекции, которые были редки, но все же возникали чаще на эволокумабе (2,1% в сравнении с 1,6% на плацебо), при этом частота прекращения инъекций из-за местных реакций в каждой группе не превышала 0,1% [2].

Чуть позднее были представлены результаты дополнительного, заранее спланированного анализа, целью которого было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС ЛНП и частоты сердечно-сосудистых осложнений [4]. В этот анализ были включены 25 982 человека (94% от общего количества рандомизированных, 13 013 на эволокумабе, 12 969 – плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: $<0,5$ ммоль/л ($n=2669$), $0,5–1,3$ ммоль/л ($n=8003$), $1,3–1,8$ ммоль/л ($n=3444$), $1,8–2,6$ ммоль/л ($n=7471$), $>2,6$ ммоль/л ($n=4395$). Было отмечено, что при снижении ХС ЛНП вплоть до 0,2 ммоль/л (7,7 мг/дл) уменьшается частота сердечно-сосудистых осложнений без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС ЛНП,

т.е. менее 0,5 и 1,3 ммоль/л: на 24% и 15% [$OR=0,76$ (0,64–0,90) и 0,85 (0,76–0,96)] для первичной точки и на 31% и 25%: (0,69 (0,56–0,85) и 0,75 (0,64–0,86) для вторичной точки соответственно. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска [4].

Важно отметить, что по данным опубликованного в 2014 году метаанализа 8 важнейших РКИ со статинами [5] ($n=38\,153$, 6286 сердечно-сосудистых осложнений у 5387 человек) была продемонстрирована меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений при уровне ХС ЛНП $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл). При сравнении с участниками с уровнем ХС ЛНП $>4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) было отмечено прогрессивное снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня ХС ЛНП: $\sim 2,0–2,6$ ммоль/л (75–100 мг/дл), $1,3–2,0$ ммоль/л (50–75 мг/дл), и $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл): 0,56 (95% ДИ 0,46–0,67), 0,51 (0,42–0,62) и 0,44 (0,35–0,55) соответственно.

В 2017 году вышли обновленные рекомендации ряда медицинских ассоциаций, представивших измененные целевые уровни ХС ЛНП у некоторых категорий больных. Так, в феврале 2017 года в США Коллегия эндокринологов и Ассоциация клинических эндокринологов выделили категорию лиц с крайне высоким риском: прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза, включая нестабильную стенокардию, несмотря на достижение уровня ХС ЛНП = 1,8 ммоль/л, или клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза в сочетании с СД 2 типа, хронической болезнью почек 3–4 стадии, и/или гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, или с отягощенным семейным анамнезом. Для этих больных был предложен более жесткий целевой уровень ХС ЛНП <55 мг/дл (1,5 ммоль/л) [6]. В июле 2017 года 3 бразильских общества (кардиологов, диабетологов, эндокринологов) выпустили рекомендации по ведению сахарного диабета и предложили для больных сахарным диабетом в сочетании с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛНП <50 мг/дл (1,3 ммоль/л), подчеркнув, что класс и уровень доказательства в настоящее время достигают уже максимального – I A [7].

Таким образом, авторский коллектив Российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза считает оправданным снижение целевого уровня ХС ЛНП до значения ниже 1,5 ммоль/л у больных очень высокого риска с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При этом следует подчеркнуть,

что усилия врачей практического звена должны быть направлены в первую очередь на обеспечение приверженности к непрерывной (пожизненной) терапии статинами в адекватных дозировках. Тем не менее достижение очень низких значений ХС ЛНП (менее 1,5 ммоль/л) как с помощью статинов,

так и комбинированной терапии статинами с эзетимибом или эволокумабом сопровождается значимым дополнительным снижением риска повторных сердечно-сосудистых катастроф (класс и уровень доказанности IIa B).

Список литературы

1. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараши ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерёгин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козилова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
4. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 Aug 25.
5. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colbourn HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
6. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M, Zangeneh F, Bush MA. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-497. doi: 10.4158/EPI171764.GL. Epub 2017 Feb 3.
7. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Chacra AP, Malachias MVB, Vencio S, Saraiva JFK, Betti R, Turatti L, Fonseca FAH, Bianco HT, Sulzbach M, Bertolami A, Salles JEN, Hobl A, Trujilbo F, Lima EG, Miname MH, Zanella MT, Lamounier R, Sá JR, Amodeo C, Pires AC, Santos RD. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z.