

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

В 2013 г. были опубликованы новые рекомендации экспертов American College of Cardiology / American Heart Association по контролю холестерина крови для снижения атеросклеротического кардиоваскулярного риска (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults) (далее – ACC/АНА, 2013). Эти рекомендации существенно отличаются от предыдущих в первую очередь новыми подходами к лечению и фактически отказом от целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), чем вызвали неоднозначную реакцию мировых экспертов. В статье приводится краткий обзор данных рекомендаций, а также экспертное мнение ведущих украинских специалистов.

Обзор рекомендаций экспертов США по контролю уровня холестерина крови 2013 г.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий:



— Гипер/дислипидемия стандартно рассматривается как важнейший фактор сердечно-сосудистого риска (ССР), включая коронарный, цереброваскулярный, периферические сосудистые бассейны. Показано, что применение препаратов, снижающих выраженность атерогенной гиперлипидемии (в первую

очередь статинов), ассоциировано с отчетливым уменьшением ССР. Кроме того, продемонстрировано, что статины могут обеспечивать выраженные благоприятные эффекты на прогноз не только в силу своих гиполипидемических свойств, но и вследствие наличия у них дополнительных эффектов (нелипидных, именуемых также плеiotропными, включающих противовоспалительные, антитромботические и некоторые иные эффекты). Применение статинов оказалось настолько эффективным в снижении степени выраженности сосудистого риска, что эта стратегия стала стандартом профилактики и лечения во многих областях современной медицины.

В настоящем сообщении обсуждается два опубликованных в конце 2013 г. серьезных документа, посвященных применению гиполипидемических лекарственных средств:

- Рекомендации экспертов ACC/АНА (2013);
- Всемирные рекомендации по контролю уровня липидов у больных с хроническими заболеваниями почек (Kidney Disease Improvement Global Outcome Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease) (KDIGO, 2013).

С учетом значительного объема материала представлен в виде нескольких таблиц и одного рисунка и сопровождается лишь краткими комментариями.

Рекомендации ACC/АНА, 2013 по контролю уровня холестерина крови для снижения атеросклеротического кардиоваскулярного риска

Комментарий: Эти рекомендации касаются, в первую очередь, вопросов применения статинов для вторичной и первичной профилактики атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний (АСССЗ) у взрослых, к которым относятся лица в возрасте старше 21 года.

Авторы руководства указывают, что данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не позволяют им с определенностью установить место статинов в лечении двух категорий больных: пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функциональных классов по классификации NYHA с систолической дисфункцией левого желудочка и лиц, получающих диализное лечение. Что касается первой из них, то для выбора тактики назначения статинов таким пациентам можно основываться на опубликованных в 2013 г. рекомендациях экспертов США по лечению ХСН. В этих рекомендациях статины не позиционируются как часто применяемый класс препаратов у подобных больных, однако указывается, что при ХСН ишемического генеза продолжение их применения может быть вполне оправдано. Место статинов у диализных пациентов более четко обозначено во Всемирных рекомендациях по контролю уровня липидов у больных с хронической

Продолжение на стр. 8.

Таблица 1. Группы лиц, у которых польза от применения статинов явно превосходит риск (ACC/АНА, 2013)

Лица с уже имеющимся клинически значимым АСССЗ*
Лица с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 5,0$ ммоль/л)
Лица с СД в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 70–189 мг/дл (1,8–5,0 ммоль/л) без клинически значимого АСССЗ*
Лица без клинически значимого АСССЗ* и без СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 70–189 мг/дл (1,8–5,0 ммоль/л) и ожидаемым 10-летним риском АСССЗ $\geq 7,5\%$ **
Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СД – сахарный диабет. *Клинически значимое АСССЗ – это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы. **Подсчет по специальным уравнениям (Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен online: http://my.americanheart.org/cvriskscalculator). У лиц, не получающих статины и не имеющих клинически значимого АСССЗ и СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8–5,0 ммоль/л, этот показатель рекомендуется подсчитывать каждые 4–6 лет.

Таблица 2. Высокие, умеренные и низкие дозы статинов (использовавшиеся в РКИ, которые анализировались авторами рекомендаций*; ACC/АНА, 2013)

Высокие дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$)	Умеренные дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на 30–50%)	Низкие дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $< 30\%$)
Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин 5 (10) мг Симвастатин 20–40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин ХЛ 80 мг Флувастатин по 40 мг 2 р/сут Питавастатин 2–4 мг	Симвастатин 10 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20–40 мг Питавастатин 1 мг

* Авторами были отобраны для анализа самые авторитетные РКИ наиболее высокого уровня. Статины и их дозы, указанные жирным шрифтом, изучались именно в этих РКИ. Препараты и дозы, приведенные курсивом, в таких РКИ не изучались, однако они разрешены к использованию Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA).

Таблица 3. Рекомендации по применению статинов для снижения атеросклеротического ССР у взрослых (21 год и старше; ACC/АНА, 2013). Часть 1

Цель лечения Эксперты не дают рекомендаций «за» или «против» использования целевых уровней ХС ЛПНП или ХС не-ЛПВП для первичной или вторичной профилактики АСССЗ (без уровня доказательной базы)
Вторичная профилактика: • Прием высоких доз статинов должен быть начат или продолжен в качестве терапии первой линии у лиц обоего пола в возрасте 75 лет и старше при наличии у них клинически значимого АСССЗ*, если нет противопоказаний (I; A) • У лиц с клинически значимым АСССЗ* при наличии противопоказаний к применению высоких доз статинов, а также факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов, следует применять умеренные дозы статинов (I; A) • У лиц с клинически значимым АСССЗ* в возрасте старше 75 лет для решения вопроса о выборе между высокими и умеренными дозами статинов следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного. У тех лиц, которые хорошо переносят статины, желательно продолжение их применения (IIa; B)
Первичная профилактика у лиц в возрасте 21 года и старше с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л: • Лиц с уровнями ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 5,0$ ммоль/л) или триглицеридов ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,65$ ммоль/л) необходимо обследовать для исключения вторичных причин гиперлипидемии (I; B) • Лицам в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л следует назначить статины (подсчета 10-летнего риска АСССЗ у них не требуется): при отсутствии противопоказаний – использовать высокие дозы статинов; при невозможности их применения – использовать максимально переносимую дозу статинов (I; B) • У лиц в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л желательно интенсифицировать терапию статинами до достижения снижения уровня ХС ЛПНП не менее чем на 50% (IIa; B) • У лиц в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л после назначения максимально интенсивной терапии статинами при необходимости возможно добавление к ней нестатинных препаратов для дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП. Следует принять во внимание потенциальную пользу от лечения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIb; C)

* Клинически значимое АСССЗ – это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы.

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/ANA) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

Продолжение. Начало на стр. 7.

болезнью почек (ХБП) (Kidney Disease Improvement Global Outcome Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease — KDIGO, 2013), в которых указывается, что прием статинов такими пациентами рекомендуется продолжать, если он начат ранее, но не следует назначать статины впервые на этом этапе.

Интересными и важными в практическом аспекте моментами рекомендаций ACC/ANA (2013) являются:

1) **выделение четырех групп лиц** (табл. 1), **которым показана терапия статинами** (здесь также важны четкое определение того, какие именно состояния относятся к ACCC3, а также предлагаемый новый онлайн-калькулятор подсчета 10-летнего риска ACCC3);

2) **регламентация высоких, умеренных и низких доз статинов** (табл. 2-4) с явным указанием на **приоритетность высоких доз у подавляющего большинства больных с уже имеющимися ACCC3** (умеренные дозы резервируются

преимущественно для тех, кто не может переносить высокие дозы или имеет дополнительные факторы, повышающие вероятность развития побочных эффектов статинов);

3) достаточно простой и понятный **алгоритм выбора тактики применения статинов** (рис.);

4) детальное представление малоизвестных для отечественных клиницистов вопросов первичной профилактики ACCC3 статинами (табл. 3, 4);

5) четкое указание на то, что место нестатиновых гиполипидемических препаратов в настоящее время весьма неустойчивое с уровнем доказательной базы лишь IIb/C (табл. 4);

6) акцент на важности установления возможных вторичных причин гиперлипидемии (табл. 5).

Одним из наиболее неожиданных и, возможно, спорных моментов рекомендаций экспертов США является устранение из стратегии лечения статинами того, что казалось совершенно

стандартным ее элементом — целевых уровней (в частности ХС ЛПНП). Авторы объясняют это решение в первую очередь тем, что имеющиеся в крупных РКИ данные не позволяют точно установить такие уровни показателей липидного спектра, которые можно было бы с уверенностью признать целевыми. Представляется, что в условиях Украины буквальное следование этой рекомендации экспертов США пока преждевременно. Принимая во внимание чрезвычайно слабый уровень статино-терапии в нашей стране (включая как количество больных, получающих статины, так и дозы статинов, которые им назначены), резкая «смена курса» неизбежно дезориентирует врача широкой практики и еще больше ослабит интерес к статинам.

Очень важными в последней версии рекомендаций ACC/ANA представляются вопросы безопасности терапии статинами (табл. 5, 6), в числе которых следует отметить:

1) выделение факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов;

2) регламентацию оценки креатинкиназы (рутинно не требуется);

3) признание необходимости стандартной оценки уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала терапии статинами;

4) четкое указание на то, что достижения уровня ХС ЛПНП в пределах

1,8 ммоль/л не является показанием к снижению дозы статинов;

5) разъяснение того, что при развитии СД на фоне применения статинов статино-терапию следует продолжить;

6) подробный алгоритм действий клинициста при возникновении на фоне лечения статинами мышечных симптомов разной степени выраженности.

В новых рекомендациях экспертов США по гиполипидемической терапии у взрослых подчеркивается важность сохранения приверженности пациентов к лечению одним и тем же статином (по возможности). Для этого на первых же этапах лечения следует делать выбор в пользу высококачественных статинов с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом (аторвастатина, розувастатина) — оригинальных или генерических препаратов, компания-производитель которых вызывает доверие. Кроме того, необходимо назначать статины, которые продемонстрировали снижение ССР и смертности в крупных клинических рандомизированных исследованиях.

С позиции вышеперечисленных принципов оптимальной тактикой при проведении гиполипидемической терапии у пациентов с любой степенью ССР является назначение аторвастатина и розувастатина — препаратов, наиболее хорошо изученных в клинических исследованиях и широко применяемых в клинической практике.

Таблица 4. Рекомендации по применению статинов для снижения атеросклеротического ССР у взрослых (21 год и старше; ACC/ANA, 2013). Часть 2

Первичная профилактика у лиц с СД при уровне ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л:

- Умеренные дозы статинов следует начать или продолжать у лиц в возрасте 40-75 лет с СД (I; A)
- У лиц в возрасте 40-75 лет с СД при уровне 10-летнего риска ACCC3 $\geq 7,5\%$ ** желательно использовать высокие дозы статинов, если нет противопоказаний (IIa; B)
- У лиц с СД в возрасте моложе 40 или старше 75 лет для решения вопроса о начале, продолжении или интенсификации терапии статинами следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (II; C)

Первичная профилактика у лиц без СД при уровне ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л:

- Для решения вопроса о тактике применения статинов для первичной профилактики у лиц с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых ACCC3* и СД следует использовать подсчет 10-летнего риска ACCC3** (I; B)
- Лица в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых ACCC3* и СД при уровне 10-летнего риска ACCC3 $\geq 7,5\%$ должны получать умеренные или высокие дозы статинов (I; A)
- Лицам в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых ACCC3* и СД при уровне 10-летнего риска ACCC3 5-7,5%** желательно рекомендовать умеренные дозы статинов (IIa; B)
- Перед назначением статинов лицам в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых ACCC3* и СД следует дополнительно оценить потенциальную пользу от применения указанных препаратов, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIa; C)

Сердечная недостаточность и гемодиализ

Эксперты не дают рекомендаций по началу или прекращению применения статинов у лиц с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA со сниженной систолической функцией левого желудочка, а также у лиц, получающих лечение программным гемодиализом (без уровня доказательной базы)

*Клинически значимое ACCC3 — это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т. ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы.
**Подсчет по специальным уравнениям (Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен online: <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>). У лиц, не получающих статины и не имеющих клинически значимого ACCC3 и СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л, этот показатель рекомендуется подсчитывать каждые 4-6 лет.

В основе профилактики ACCC3 — изменения образа жизни. У лиц в возрасте 40-75 лет без ACCC3 и СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л, не получающих статины, оценивай уровни 10-летнего риска ACCC3 каждые 4-6 лет

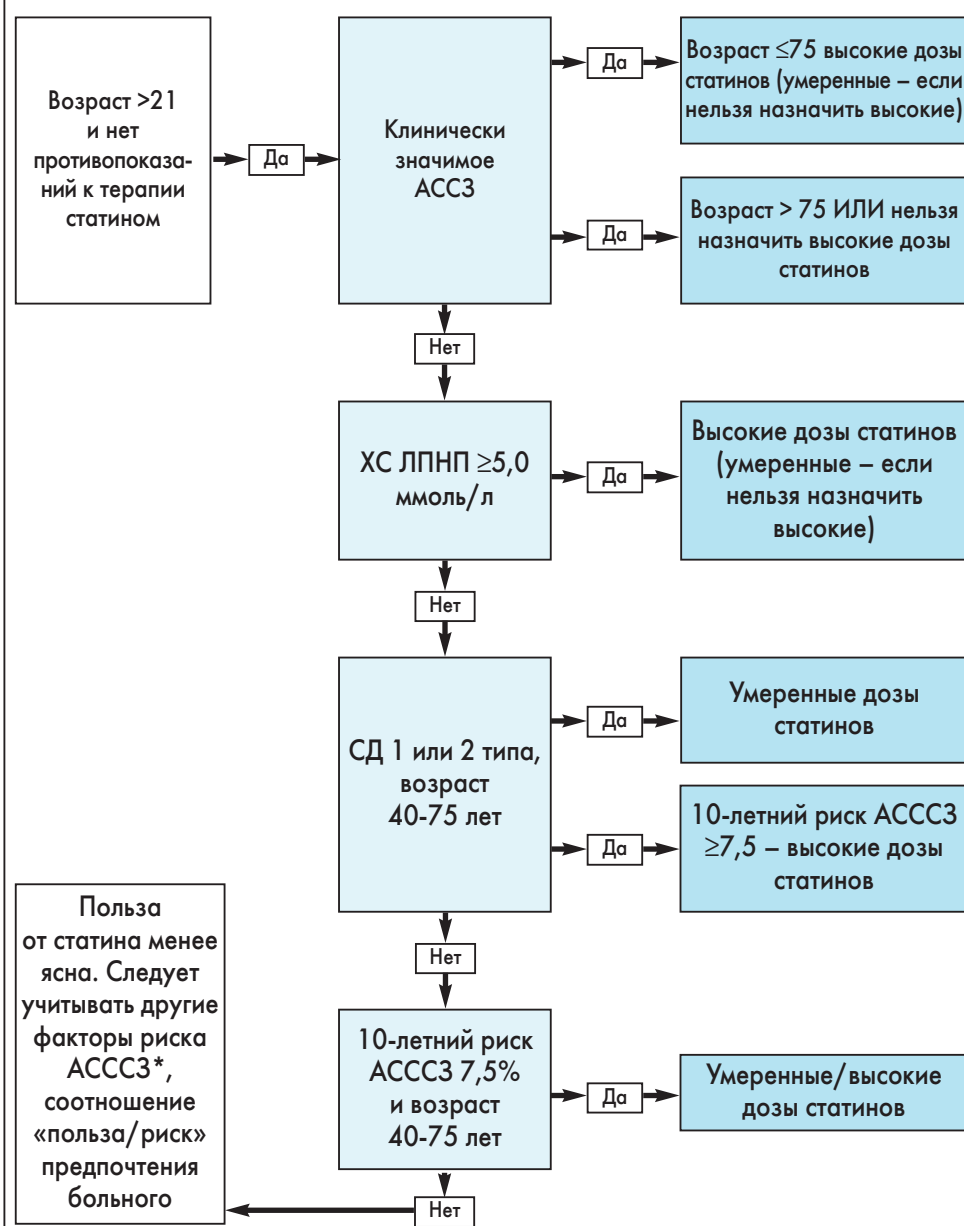


Рис. Схематическое представление основных подходов к выбору тактики применения статинов для профилактики ACCC3

Примечание: высокие дозы статинов снижают уровень ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$; умеренные — примерно на 30-50% (табл. 5).

*Первичное (не связанное с другими факторами) повышение уровня ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л или другие свидетельства наличия семейных гиперлипидемий; данные семейного анамнеза о раннем начале ACCC3 — у мужчин в возрасте моложе 55 лет или у женщин в возрасте моложе 65 лет; уровень высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л; индекс накопления кальция в коронарных артериях ≥ 300 единиц Agatston; лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ и др.

Лечение дислипидемий у больных хроническими заболеваниями почек (KDIGO, 2013)

Комментарий: Для практикующего врача важными аспектами серии опубликованных в 2012-2013 гг. рекомендаций KDIGO являются новые подходы к классификации ХБП и к подсчету скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием online-калькулятора (табл. 8). Непривычной выглядит стратегия, при которой липидный статус предлагается оценивать у большинства больных лишь в начале лечения без его динамического контроля в последующем (принцип «выстрели и забудь»). Это явно упрощает применение статинов у лиц с ХБП (признаем, что и до этой рекомендации динамический контроль ХС ЛПНП на фоне статинотерапии у большинства наших больных выполнялся редко). Безусловно, крайне важными являются следующие пункты рекомендаций (табл. 8, 9):

- регламентация доз статинов в зависимости от состояния функции почек;
- напоминание врачу о важности поиска вторичных причин гиперлипидемий;
- официальное признание того, что статины у лиц с ХБП обеспечивают не только снижение ССР, но и уменьшение темпа прогрессии почечного поражения;
- установление четких и понятных показаний к применению статинов у разных категорий больных с ХБП.

В таблице 10 для удобства читателя представлены коэффициенты пересчета значений некоторых лабораторных показателей из системы измерения, принятой в США, в систему СИ.

В заключение настоящей статьи можем отметить, что представленные в ней два свежих документа, касающиеся терапии статинами, четко указывают на возрастание роли этого класса лекарственных препаратов в лечении самых разных категорий наших пациентов. Многие вопросы этих рекомендаций имеют большую практическую ценность для отечественного клинициста.

Мнения экспертов

Руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай:



— Прошло более десяти лет после выхода третьего доклада группы экспертов США по лечению дислипидемий у взрослых (АТР III) и только в ноябре 2013 г. вышли новые рекомендации АСС/АНА, разработанные совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI), посвященные этой проблеме.

Рекомендации содержат некоторые важные изменения по сравнению с предыдущими. Так, на сегодняшний день в них отсутствуют целевые уровни ХС ЛПНП для проведения первичной и вторичной профилактики СС-осложнений, хотя возможность ориентироваться на цели терапии не отрицается. Согласно докладу экспертов это связано с отсутствием убедительных РКИ, которые бы свидетельствовали о пользе лечения до определенных целевых уровней.

Целевые уровни терапии широко используются при различных клинических патологиях, например, для борьбы с артериальной гипертензией или СД 2 типа. Они являются важнейшим инструментом в повседневной клинической практике, помогая врачу и пациенту достичь оптимизации в лечении. Кроме того, подход к снижению риска в целом должен быть индивидуален у каждого пациента, и это может быть более конкретным, если цели терапии определены. Практикующему врачу, привыкшему к определенным критериям, значительно легче запомнить 2-3 целевых уровня, нежели характеристики рекомендуемых АСС/АНА четырех групп пациентов, в которых в первую очередь предлагается проводить лечение статинами.

Упрощенный подход ограничения современных знаний в профилактике СС-патологии с учетом только критериев РКИ ограничивает более широкое использование существующих, в том числе и экспериментальных, данных в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может привести к ограничению потенциала профилактического воздействия.

Нобелевские лауреаты — создатели рецепторной теории атеросклероза Brown и Goldstein (1986) показали, что ХС ЛПНП наиболее активно связывается со специфическими рецепторами при его концентрации в плазме крови от 25 до 50 мг/дл, что немногим ниже современного целевого уровня ХС ЛПНП (менее 70 мг/дл). Этот диапазон ХС ЛПНП свойственен новорожденным и травоядным животным, у которых невозможно экспериментально вызвать атеросклероз. В этой зоне пониженного ХС ЛПНП предусматривалось обратное развитие атеросклероза. Недавние исследования (ASTEROID, SATURN, YELLOW), в которых применялась наиболее агрессивная липидоснижающая терапия, подтвердили это положение. И если целевой уровень ХС ЛПНП согласно европейским рекомендациям (а это достаточно амбициозная цель) не всегда может быть достигнут, то этот уровень должен быть той теоретически обоснованной «мечтой», когда врач и пациент могут рассчитывать если не на регресс, то на торможение атеросклеротического процесса.

Несмотря на кажущиеся, на первый взгляд, различия между европейскими и новыми американскими рекомендациями, в обоих руководствах больше одинаковых подходов и положений, нежели противоречий.

Как в тех, так и в других подчеркивается важность воздействия на ХС ЛПНП как ключевой принцип снижения ССР при проведении первичной и вторичной профилактики. В обоих документах подчеркивается важность стратификации ССР.

В новых рекомендациях экспертов США определены четыре группы пациентов, в которых следует ожидать наибольший эффект от лечения статинами:

- больные с клиническими проявлениями атеросклеротических ССЗ (ASCVD);
- лица с первично повышенным уровнем ХС ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл);
- пациенты с СД в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л (70-189 мг/дл) без клинических проявлений атеросклеротических заболеваний;

- больные без клинических проявлений атеросклероза или СД с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л (70-189 мг/дл) и риском развития клинических проявлений заболевания в течение 10 лет $\geq 7,5\%$ (риск ASCVD).

Из четырех групп только первая имеет отношение к вторичной профилактике СС-осложнений, три остальные — к первичной. Уместно отметить, что, несмотря

на доказанную в РКИ высокую эффективность и безопасность статинотерапии во 2-й и 4-й группах, до настоящего времени в литературе продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности назначения статинов лицам, особенно молодого и среднего возраста, без клинических проявлений атеросклероза и СД. Этот

Продолжение на стр. 10.

Таблица 5. Вторичные причины гиперлипидемии, наиболее часто встречающиеся в клинической практике (адаптировано из АСС/АНА, 2013)

Вторичные причины гиперлипидемии	Повышение уровней ХС ЛПНП	Повышение уровней ТГ
Диетические	Употребление насыщенных жиров, трансжиров, повышение массы тела, анорексия	Повышение массы тела, диеты с низким содержанием жиров, высокоуглеводные диеты, избыточное употребление алкоголя
Прием лекарственных препаратов	Диуретики, циклоспорин, глюкокортикоиды, амиодаронг	Пероральные эстрогены, глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз, анаболические стероиды, β -адреноблокаторы (кроме карведилола), спиронолактон, тиазиды
Патологические состояния	Билиарная обструкция, нефротический синдром	Нефротический синдром, сниженная функция почек, липодистрофии
Состояния с измененным метаболизмом	Гипотиреоз, ожирение, беременность*	СД (плохо контролируемый), гипотиреоз, ожирение, беременность*

*При беременности наблюдается постепенное повышение уровней ХС ЛПНП и ТГ

Таблица 6. Вопросы безопасности терапии статинами (адаптировано из АСС/АНА, 2013). Часть 1

Умеренные дозы статинов должны использоваться у лиц с факторами, предрасполагающими к развитию побочных эффектов статинов, которым показана терапия высокими дозами данных препаратов (I; B). К таким факторам относятся: • наличие множественных или тяжелых сопутствующих заболеваний, включая нарушение функции почек или печени • данные анамнеза об имевшихся ранее непереносимости статинов или заболеваниях мышц • необъяснимое повышение уровня АЛТ >3 верхней границы нормы • возраст старше 75 лет Дополнительные критерии, которые могут препятствовать применению высоких доз статинов, могут включать также: • данные анамнеза о перенесенном геморрагическом инсульте • принадлежность к монголоидной расе
• Рутинная оценка уровней креатинкиназы у лиц, получающих терапию статинами, не рекомендуется (III; A) • Оценка уровней креатинкиназы до начала лечения статинами может требоваться у лиц, у которых с учетом данных личного или семейного анамнеза о непереносимости статинов или заболеваниях мышц, клинических особенностей, приема сопутствующих препаратов предполагается повышенный риск развития мышечных побочных эффектов (IIa; C) • В ходе терапии статинами оценивать уровни креатинкиназы целесообразно у лиц с мышечными симптомами, включая боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa; C)
• До начала терапии статинами рекомендуется рутинная оценка уровней аминотрансфераз (АЛТ) (I; B) • В ходе лечения статинами оценивать функцию печени целесообразно в случаях появления симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии гепатотоксичности (например, необычная общая слабость, потеря аппетита, боли в животе, темное окрашивание мочи, пожелтение кожи или склер (IIa; C)
О снижении дозы статинов можно думать, если в 2 последовательных анализах уровни ХС ЛПНП составляют <40 мг/дл ($<1,0$ ммоль/л) (IIb; C)
Начинать применение симвастатина в дозе 80 мг/сут или увеличивать его дозу до 80 мг/сут может быть опасно (III; A)
Лиц, получающих терапию статинами, следует обследовать (в соответствии с имеющимися рекомендациями) для выявления возможного развития СД. Тем пациентам, у которых на фоне терапии статинами наблюдается развитие СД, следует рекомендовать соблюдать здоровую диету, быть физически активными, стремиться поддерживать рекомендуемую массу тела, отказаться от табакокурения, а также продолжать применение статинов для снижения риска развития АССЗ (I; B)

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

Продолжение. Начало на стр. 7.

вопрос усложняется и тем, что предложенная недавно в США новая методика оценки ССР с использованием калькулятора on-line (2013), по мнению ведущих специалистов, дает явную переоценку риска, что ведет за собой необходимость назначения статинов более чем миллиону американцев, не страдающих ССЗ.

Напомним, что в Европейских рекомендациях по терапии дислипидемий стратифицированы также четыре группы ССР — очень высокого, высокого, умеренного и низкого, а снижение уровня ХС ЛПНП регламентируется целевыми уровнями для групп очень высокого (<1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)), высокого (<2,5 ммоль/л (<100 мг/дл)) и умеренного (<3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)) риска. То есть профилактика рекомендуется в соответствии с общей оценкой этого риска. В руководстве АСС/АНА лечение статинами рекомендуется для первичной профилактики у пациентов с риском атеросклеротических ССЗ ≥7,5%, независимо

от уровня ХС ЛПНП, что соответствует 2,5% риску для СС-смертности в течение 10 лет согласно шкале SCORE.

Таким образом, стратегия АСС/АНА предусматривает включение очень большого числа субъектов из популяции, которым будет назначена терапия статинами, и они должны иметь возможность их пожизненно принимать с возраста 40 лет и далее. Потенциальные побочные эффекты статинотерапии должны приниматься во внимание, если такая большая часть населения охвачена лечением, а также с учетом того, что в РКИ безопасность статинов исследовалась на сравнительно «чистой» когорте пациентов с исключением сопутствующих болезней и коморбидных состояний.

Следует также учитывать, что модели определения ССР, рассчитанные в различных странах, имеющих различный расовый и национальный состав населения, различные экономические и географические условия, не могут быть

универсальными. Несмотря на то что Украина не участвовала в исследованиях, данные которых были использованы для создания таблиц SCORE, наша популяция, по-видимому, ближе к Европейской шкале оценки риска.

В руководстве АСС/АНА предусматривается только два варианта лечения пациентов из перечисленных групп: статинотерапия высокой интенсивности или умеренной, при этом окончательный выбор стратегии в 3-й и особенно в 4-й группах четко не регламентирован и остается в клинической компетенции врача. При этом к терапии высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП >50%) относят лечение розувастатином (20–40 мг/сут) и аторвастатином (40–80 мг/сут) в средних и максимальных дозах, умеренной (снижение ХС ЛПНП приблизительно на 30–50%) — терапию практически всеми статинами в широком диапазоне доз. В аспекте контроля за терапией статинами в американских рекомендациях указано, что ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП на 50% от исходного при интенсивной терапии следует использовать в качестве контроля приверженности к лечению и оно может быть основанием для увеличения дозы статина или назначения дополнительной терапии.

В руководстве Европейского общества атеросклероза/Европейского общества кардиологов (ЕАС/ЕСС) снижение

исходного уровня ХС ЛПНП на 50% предлагается в качестве дополнительной цели в тех случаях, когда у пациентов с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) не может быть достигнут. Как правило, это бывает при наличии семейных гиперхолестеринемий, когда исходный уровень ХС ЛПНП превышает 5 ммоль/л. В такой ситуации использование максимальных доз самых современных статинов (розувастатин, аторвастатин) не приводит к достижению целевого уровня.

Следует подчеркнуть, что для вторичной профилактики СС-осложнений АСС/АНА рекомендуется терапия только высокой интенсивности. Этот пункт рекомендаций был бы наиболее сложным для внедрения в практику в Украине, так как наши врачи не используют высокие дозы статинов. Уместно заметить, что в ранних, уже ставших классическими исследованиях 4S и HPS, показана высокая эффективность симвастатина (20–40 мг/сут) у пациентов, согласно современному определению, с очень высоким ССР (ИБС, СД). В исследовании применялась терапия не высокой, а средней интенсивности. При этом в группе воздействия через 5,4 года отмечалось снижение ХС ЛПНП всего на 35%, а относительный риск смертности в группе больных ИБС (79% из них перенесли инфаркт миокарда) снизился на 30% (!).

Таблица 7. Вопросы безопасности терапии статинами (АСС/АНА, 2013). Часть 2

При использовании любой дозы статинов рекомендуется соблюдать особую осторожность у лиц в возрасте старше 75 лет; у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, которые могут влиять на метаболизм статинов; у лиц, принимающих многочисленные сопутствующие препараты; у пациентов, перенесших трансплантацию органов; у лиц, получающих лечение по поводу инфицирования вирусом иммунодефицита человека. До начала терапии статинами у таких больных следует дополнительно оценить информацию, имеющуюся в инструкциях к соответствующим препаратам (IIa; C)

Рекомендуется следующий алгоритм выявления и лечения мышечных симптомов, включающих боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa; B):

- Для того чтобы избежать необоснованной отмены статинов, еще до их назначения следует уточнить у больного, имеются ли или имелись ли у него ранее какие-либо мышечные симптомы
- Если в ходе лечения статинами развились необъяснимые **тяжелые мышечные симптомы или слабость**, следует полностью прервать терапию данными препаратами, оценить уровни креатинкиназы, креатинина, а также провести исследование миоглобинурии
- При развитии **небольших или умеренных мышечных симптомов** на фоне лечения статинами необходимо:
 - прервать статинотерапию до выяснения причины этих проявлений;
 - обследовать больного для выявления состояний, которые могут повышать риск развития мышечных симптомов (например, гипотиреоза, снижения функции почек и печени, ревматической полимиалгии, стероидной миопатии, дефицита витамина D, а также первичных заболеваний мышц);
 - при устранении мышечных симптомов и отсутствии противопоказаний следует возобновить применение того же статина, что использовался ранее, в прежней или уменьшенной дозе — для установления причинной связи между приемом статина и мышечными симптомами;
 - если причинная связь такого рода установлена, применение этого статина следует отменить; после устранения мышечных симптомов необходимо использовать низкую дозу другого статина;
 - если больной может переносить низкую дозу статина, можно постепенно повышать ее при хорошей переносимости;
 - если спустя 2 мес после отмены статина мышечные симптомы или повышенные уровни креатинкиназы персистируют, следует предпринять обследование для выяснения других причин мышечных симптомов (перечисленных выше);
 - если установлено, что персистирующие мышечные симптомы не связаны с проведением терапии статинами, следует возобновить его применение в прежней дозе

При развитии на фоне терапии статином **ухудшения памяти или состояния сознания** необходимо обследовать больного в первую очередь в отношении нестатинных причин этих проявлений (например, приема иных препаратов, системных или нейропсихических нарушений), принимая во внимание и возможность связи этих симптомов с применением статинов (IIb; C)

Таблица 8. Лечение дислипидемий при ХБП (адаптировано из KDIGO, 2013)

Для оценки состояния функции почек в настоящее время экспертами KDIGO рекомендуется подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI-creatinine (калькулятор доступен online: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)

Ниже представлена классификация ХБП в зависимости от уровня СКФ:

Категория	СКФ (мл/мин/1,73м²)	Обозначение состояния функции почек
G1*	>90	Нормальная или повышенная
G2*	60-89	Незначительно снижена
G3a	45-59	Снижение от незначительного до умеренного
G3b	30-34	Снижение от умеренного до выраженного
G4	15-29	Выраженное (тяжелое) снижение
G5	<15	Терминальная почечная недостаточность (если диализ – добавить букву D)

Оценка липидного статуса:

Всем взрослым с недавно диагностированной ХБП (включая лиц, получающих диализное лечение, а также перенесших трансплантацию почки) рекомендуется определение липидного профиля (включая общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ) – I/C. Динамическое исследование этих показателей у таких пациентов не требуется. (Пояснение: в большинстве случаев эксперты KDIGO считают более приемлемым не достижение целевых уровней липидных показателей, но стратегию «fire and forget» – «выстрели и забудь», т.е. – «назначь и не контролируй», поскольку результат лабораторной оценки существенно не повлияет на выбор лечебной тактики – см. ниже)

Общие принципы выбора лечебной тактики:

1. Выяви возможные вторичные причины дислипидемии (нефротический синдром, гипотиреоз, СД, чрезмерное употребление алкоголя, хронические заболевания печени, употребление препаратов: антиконвульсантов, антиретровирусных, диуретиков, β-адреноблокаторов, оральных контрацептивов, глюкокортикоидов, циклоспорина, сиролимуса, андрогенов).
2. Установи, нужно ли назначать статин (на основании оценки уровня ССР), выбери препарат и дозу (см. ниже)

Рекомендованные дозы (мг/сут) статинов у взрослых с ХБП:

Статин	Категории G1-G2	Категории G3a-G5, включая лиц на диализе и перенесших трансплантацию почки
Аторвастатин	ОП +	20
Розувастатин	ОП +	10
Симвастатин / Эзетимиб	ОП +	20/10
Симвастатин	ОП +	40
Питавастатин	ОП +	2

*Категории G1 и G2 без маркеров поражения почек (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия) не являются критериями установления наличия ХБП; + ОП – дозы соответствуют тем, что приняты для общей популяции.

В исследовании HPS (20 536 участников) под влиянием симвастатина у пациентов с очень высоким ССР и относительно невысоким исходным уровнем ХС наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП на 35-39% (в группах с СД и без СД соответственно). Это привело к уменьшению относительного риска смерти на 12%, нефатального инфаркта миокарда на 38% и первого инсульта на 25%.

При сравнении двух подходов к лечению следует учитывать, что руководящие принципы EAS/ESC имеют более широкий подход к лечению дислипидемии в целом (использование терапии 2-й линии – фибраты, эзимиб и др.), в то время как рекомендации ACC/ANA в профилактике СС-событий сосредоточены только на применении статинов. Таким образом, в руководящих принципах EAS/ESC больше внимания уделяется специальным группам, лицам с семейной гиперхолестеринемией, комбинированной дислипидемией, СД, а также пациентам, перенесшим инсульт, более подробно рассматриваются различные варианты их медикаментозного лечения.

Рекомендации EAS/ESC широко используются в странах Европы и хорошо себя зарекомендовали за последние годы, поэтому для нашей страны, очевидно, они более приемлемы.

Таким образом, принципы лечения, изложенные в двух рекомендациях, несколько отличаются в своем подходе к снижению уровня ХС ЛПНП. При этом они сохраняют общий акцент на важности снижения ХС ЛПНП как главной цели в профилактике СС-осложнений. Они также очень похожи характеристикой основных групп пациентов, которые должны быть мишенями для лекарственной терапии.

Основное совпадение принципов лечения как в американских, так и в европейских рекомендациях особенно

прослеживается при сравнении терапии дислипидемий у пациентов высокого и очень высокого риска, что в обоих руководствах предусматривает назначение статинов последних поколений (розувастатин, аторвастатин) в средних и высоких дозах.

Доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Волков (отделение атеросклероза и ишемической болезни сердца Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины):



— В настоящее время наиболее широко распространенным, рекомендуемым ESC 2011 г., подходом к назначению статинов является лечение до достижения целевого уровня ХС ЛПНП, который определяется исходным кардиоваскулярным риском (очень высокий риск – <1,8 ммоль/л; высокий риск <2,5 ммоль/л; умеренный риск <3,0 ммоль/л).

Целевые уровни ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и принцип «чем ниже, тем лучше» сформированы на основе результатов исследований MIRACLE (2002), PROVE-IT (2004) и TNT (2005) с использованием 80 мг аторвастатина по сравнению с плацебо (MIRACLE), 40 мг правастатина (PROVE-IT) или 10 мг аторвастатина (TNT). Следует подчеркнуть, что за последние годы стали появляться критические замечания относительно необходимости снижения ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л. По обновленным Канадским рекомендациям вместо принятого ранее уровня 1,8 ммоль/л введен уровень 2,0 ммоль/л для всех трех групп риска (низкий, промежуточный, высокий).

Следует напомнить, что эти жесткие целевые уровни ХС ЛПНП принимались, как правило, впервые в США

(NCEP) 2001 г. – ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л; 2004 г. <1,8 ммоль/л), а вслед за ними – европейские.

Статус американских рекомендаций был ориентиром для многих стран мира и являлся самым «продвинутым» по целевому уровню ХС ЛПНП (А.В. Сусеков, 2013).

Предпоследние рекомендации США (2004 г.) являлись самыми жесткими с точки зрения целевых уровней ХС ЛПНП. И именно появление новых рекомендаций США ожидалось и было встречено с большим интересом. Что же нового, имеющего отношение к нашей практической деятельности, можно отметить в этих рекомендациях?

Самой важной и неожиданной новостью стал отказ американских экспертов от целевых уровней ХС ЛПНП при применении статинов. Эксперты не считают целесообразным титрование дозы статинов до целевых уровней по следующим причинам:

- экспертный совет не находит веских доказательств по данным РКИ в пользу снижения ХС ЛПНП до определенного уровня, в том числе и до уровня 1,8 ммоль/л и ниже;
- неизвестна величина дополнительного снижения риска клинических событий, которое будет возможным при достижении такого целевого уровня.

Также четко виден уход (практически по тем же соображениям) от концепции «чем ниже – тем лучше».

С практической точки зрения очень важным следует считать выделение четырех групп пациентов, у которых необходимо применение статинов (табл. 1).

В первой группе (лица с клиническими проявлениями атеросклероза) подходы к лечению принципиально не отличаются от рекомендаций (EAS/ESC). Лицам этой группы показана высокодозовая терапия аторвастатином (40-80 мг) или розувастатином (20-40 мг). В качестве маркера приверженности и эффективности вместо целевого уровня рекомендуется использовать ожидаемое снижение ХС ЛПНП на 50%.

Что касается пациентов 2-й и 4-й групп (лица без клинических проявлений атеросклероза и уровнем ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л и больные без АСССЗ и без СД с уровнями ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л и ожидаемым 10-летним риском АСССЗ $\geq 7,5\%$), их лечение статинами с целью первичной профилактики рассчитано на включение очень большого числа людей, которым статины предполагается назначать пожизненно в возрасте с 40 лет и старше. Таких пациентов в США 56% от общего населения. При реализации такого подхода к 2030 г. в США ежегодно будет тратиться один триллион долларов, сумма неподъемная ни для одной системы здравоохранения мира (А.В. Сусеков, 2014).

Эта информация уже является ответом на вопрос о том, можно ли широко использовать положения, касающиеся 2-й и 4-й групп лиц в нашей клинической практике, тем более что в литературе обсуждается целесообразность назначения статинов пациентам низкого риска, если эти риски можно корректировать немедикаментозными методами (физическая активность, диета и т.д.)

Важным отличием рекомендаций ACC/ANA является уточнение понятий высоких, умеренных и низких доз статинов и их место в первичной и вторичной профилактике (табл. 2). Использование высоких доз статинов

(аторвастатина в дозе 40-80 мг, розувастатина – 20-40 мг) нацелено на снижение ХС ЛПНП на 50% и более. Назначение умеренных доз статинов (аторвастатина 10-20 мг, розувастатина 5-10 мг, симвастатина 20-40 мг) приводит к снижению ХС ЛПНП на 30-50%. Статины в указанных дозах наиболее часто назначаются нашими врачами. Подтверждение эффективности умеренных доз статинов и определение их места в клинической практике может положительно повлиять на более широкое внедрение этих доз статинов в условиях реальной жизни в нашей стране. Именно в этом диапазоне снижения ХС ЛПНП при использовании умеренных доз статинов получены выдающиеся клинические результаты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска в исследованиях 4S и HPS.

Однако следует признать очень важным и удачным рекомендуемый дифференцированный подход к назначению интенсивной и умеренной статинотерапии (рис.). В нем учитывается клиническая ситуация, противопоказания, дозы и возраст. У лиц пожилого возраста (>75 лет) предпочтение следует отдавать умеренным дозам. Интенсивную терапию у этой категории пациентов можно продолжить, если она хорошо переносилась раньше.

При интенсивной терапии статинами в качестве контроля совет экспертов ACC/ANA вместо уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (рекомендованного EAS/ESC 2011 г. и ACC/ANA 2004 г.) предлагают использовать ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП на 50% и более.

В рекомендациях EAS/ESC снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня также используется в качестве целевого уровня у пациентов очень высокого риска в том случае, если невозможно достигнуть уровня 1,8 ммоль/л.

Как нашим врачам расценивать расхождение в американских и европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (практически расхождение касается только лечения, но не диагностики)? Эти расхождения в целом не принципиальны: и в европейских, и в американских рекомендациях подчеркивается, что снижение ХС ЛПНП является главным патогенетическим механизмом как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ и что главная роль в реализации этого механизма принадлежит статинам.

В целом рекомендации ACC/ANA 2013 г. более демократичны по сравнению с Европейскими рекомендациями 2011 г. и дают больше возможности действий «по усмотрению врача».

Что касается того, могут ли врачи использовать рекомендации экспертов США в своей практике, следует помнить, что рекомендации – не закон, который нельзя нарушать. Это правила, которые помогают практическим врачам принимать правильное решение в тех или иных клинических ситуациях. Следовательно, некоторые правила (положения) новых рекомендаций экспертов США, направленные на упрощение подхода к лечению дислипидемии (расширение диапазона высоких доз, уточнение места и эффективности умеренных доз статинов, отказ от целевых уровней), могут способствовать более широкому внедрению статинотерапии в нашей стране.

Таблица 9. Основные подходы к применению статинов у больных с ХБП (адаптировано из KDIGO, 2013)

• Взрослым в возрасте ≥ 50 лет с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , не получающим лечение хроническим гемодиализом и не перенесшим трансплантацию почки (категории по СКФ G3a-G5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статина с эзимибом – 1А
• Пациентам в возрасте ≥ 50 лет с ХБП и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (категории по СКФ G1-G2) рекомендуется лечение статином – 1В
• Больным в возрасте 18-49 лет с ХБП, не получающим лечение хроническим гемодиализом и не перенесшим трансплантацию почки, лечение статином показано, если у них есть одно из следующего (2А): ➢ установленный диагноз ишемической болезни сердца (перенесенные инфаркты миокарда и/или процедуры коронарной реваскуляризации); ➢ СД; ➢ перенесенный ишемический инсульт; ➢ риск смертельного и несмертельного инфаркта миокарда в течение 10 лет $> 10\%$
• Взрослым, получающим диализное лечение, терапию статином или комбинацией статина с эзимибом начинать не следует – 2А
• Лицам, уже получающим статин или комбинацию статина с эзимибом на момент начала диализного лечения, применение этих препаратов следует продолжать – 2С
• Больным, перенесшим трансплантацию почки, лечение статином следует назначить – 2В

Таблица 10. Перерасчет некоторых лабораторных показателей с единиц, принятых в США, на единицы СИ

Показатели	Единицы США	Коэффициент пересчета	Единицы СИ
ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	мг/дл	0,0259	ммоль/л
Креатинин (сыворотка, плазма)	мг/дл	88,4	мкмоль/л
ТГ (сыворотка)	мг/дл	0,0113	ммоль/л