

Профілактика та лікування пацієнтів із порушенням ліпідного обміну на первинній ланці медичної допомоги

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі та однією із провідних причин звернення пацієнтів по допомогу до лікарів первинної ланки. Сімейні лікарі є фахівцями першого контакту, які забезпечують надання більшості медичних послуг, зокрема первинної профілактики ССЗ. Зважаючи на потреби сімейних лікарів та інших спеціалістів первинної медичної допомоги фахівці Коледжу сімейних лікарів Канади (CPF, 2023) розробили спрощені рекомендації щодо ведення пацієнтів із порушенням ліпідного обміну, профілактики та лікування ССЗ. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цих настанов, опублікованих у статті M.R. Kolber et al. «PEER simplified lipid guideline 2023 update: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care» (Can Fam Physician, 2023; 69 (10): 675-686).

Група дослідників із Канади виконала аналіз систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо впливу семи класів препаратів, які застосовують як гіполіпідемічні засоби, зокрема статинів, езетимібу, інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (іPCSK9), фібратів, секвестрантів жовчних кислот (СЖК), ніацину та добавок омега-3, на розвиток серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ), серцево-судинну смертність і смертність від усіх причин. Стратегії профілактики ССЗ, які не стосуються ліпідів, окрім ліпідознижувальної терапії (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, колхіцин), у цих рекомендаціях не розглядали.

Основною кінцевою точкою дослідження було визначення частки пацієнтів, які зазнали значних серцево-судинних (СС) ускладнень, вторинною – смертність, пов'язана із ССЗ, смертність від усіх причин, випадки інфарктів та інсультів. Крім того, збирали дані про розвиток несприятливих подій: їх загальну частоту, серйозні побічні реакції, випадки відміни препаратів, а також небажані явища, пов'язані зі специфічним втручанням, як-от ураження м'язів на тлі терапії статинами. Результати було розділено на окремі групи для первинної та вторинної профілактики ССЗ відповідно. У представлених рекомендаціях не розглядали дані, що стосуються дитячої популяції, вагітних жінок або матерів, які годують грудьми, а також хворих на сімейну гіперхолестеринемію.

Настанови розроблено з урахуванням компромісу між сприятливими/несприятливими результатами, якістю доказів, уподобаннями пацієнтів, а також завдяки додатковим ресурсам, дотримуючись принципів Системи класифікації, оцінювання та розроблення рекомендацій (GRADE) (Schünemann et al., 2023).

Система доказових даних була неофіційно встановлена вищою для первинної, ніж вторинної профілактики ССЗ. Це пов'язано з тим, що первинна профілактика передбачає звернення до лікаря тих, у кого немає симптомів, а проходження скринінгу та можливого лікування може завдати шкоди, додаткових витрат і незручностей. Зазначаючи далі по тексту силу настанов, слово «*рекомендовано*» вказуватиме на сильні доказові дані, тоді як «*пропонується*» – на слабкі (Schünemann et al., 2023).

Оновлений допоміжний калькулятор (доступний англійською), що допоможе прийняти виважене спільне рішення лікаря та пацієнту, можна знайти за посиланням <https://decisionaid.ca/cvd>.

СКРИНІНГ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Пацієнтам без ССЗ (первинна профілактика) *пропонується* дослідження ліпідограми як складової оцінювання загального ризику ССЗ, зокрема чоловікам віком >40 років і жінкам віком >50 років. Дослідження ліпідограми можна розглянути раніше зазначених вікових меж для осіб із відомими традиційними чинниками ризику ССЗ, як-от гіпертензія, сімейний анамнез ССЗ у ранньому віці, хронічна хвороба нирок, діабет і куріння.

2. За повторного оцінювання СС-ризиків у пацієнтів, які не приймають гіполіпідемічні препарати, повторне дослідження ліпідограми *пропонується* не частіше ніж що 5 років і бажано що 10 років, якщо чинники ризику не зміняться.

3. *Не рекомендовано* дотримуватися режиму голодування перед визначенням рівня ліпідів. Сироваткові рівні останніх, визначені не натще, можна використовувати для оцінки загального ризику ССЗ.

4. *Не рекомендовано* оцінювати ризик для тих, у кого вже є ССЗ, оскільки ця категорія пацієнтів належить до групи високого ризику.

5. *Не пропонується* додавати показники коронарного індексу кальцію (КІК) – індекс Агатстона до оцінювання СС-ризиків.

6. *Не рекомендовано* використовувати рівні ліпопротеїну (а) (Lp(a)) або апоВ-ліпопротеїду (apoB) для визначення СС-ризиків.

Втручання

1. *Пропонується* заохочувати пацієнтів до фізичної активності. Вид фізичних навантажень, тривалість та інтенсивність є менш важливими, ніж їх дотримання.

2. *Рекомендовано* дотримуватись середземноморської дієти для зниження ризику ССЗ.

3. Для пацієнтів із 10-річним ризиком ССЗ на рівні 20% або вище *рекомендовано* обговорити початок приймання статинів (бажано високої інтенсивності).

4. Для пацієнтів із 10-річним ризиком ССЗ 10-19% *пропонується* обговорити питання приймання статинів (бажано середньої інтенсивності).

5. Для пацієнтів із 10-річним ризиком ССЗ <10% *пропонується* повторне визначення рівня ліпідів не раніше ніж через 5, а краще через 10 років, із наступним оцінюванням ризику.

6. *Не рекомендовано* використовувати нестатиніві ліпідознижувальні препарати як засіб монотерапії або в комбінації зі статинами для первинної профілактики ССЗ.

7. Для вторинної профілактики *рекомендовано* обговорювати переваги та ризики застосування високоінтенсивної терапії статинами хворим із ССЗ і заохочувати до її використання.

8. У разі потреби досягти додаткового зниження СС-ризиків для вторинної профілактики ССЗ *рекомендовано* обговорити початок застосування езетимібу або іPCSK9 на тлі максимальної терапії статинами. *Пропонується* додавати етиловий ефір ЕРА (ікозапент) до статинів лише після виключення езетимібу або іPCSK9, зважаючи на потенційні побічні ефекти (як-от фібриляція передсердь, кровотеча).

Додаткові чинники ризику ССЗ у пацієнтів віком >75 років

1. *Не рекомендовано* виконувати дослідження ліпідограми та оцінювання СС-ризиків за допомогою калькулятора ризику ССЗ у пацієнтів віком від 75 років у межах первинної профілактики.

2. *Не рекомендовано* рутинний початок терапії статинами для первинної профілактики ССЗ у пацієнтів віком >75 років. В окремих осіб віком >75 років із задовільним станом здоров'я доцільно обговорити переваги та ризики терапії статинами задля первинної профілактики.

3. *Не рекомендовано* припиняти застосування статинів або зменшувати їх дозу у пацієнтів, які вже приймають і добре переносять статини, зважаючи лише на вік.

4. Для вторинної профілактики *рекомендовано* обговорити переваги та ризики терапії статинами серед осіб віком >75 років та заохочувати до початку її застосування.

5. *Не рекомендовано* змінювати призначення статинів через когнітивні проблеми.

Непереносимість статинів

1. Пацієнтам, які не переносять лікування статинами через розвиток незначних побічних ефектів із боку м'язів, *рекомендовано* використовувати будь-який режим приймання статинів, замість нестатинової ліпідної терапії. Можна використовувати один або кілька різних статинів, змінювати дозу, частоту застосування препарату на підставі спільного рішення лікаря і пацієнта.

2. *Не рекомендовано* використовувати нестатиніву фармакологічну терапію для первинної профілактики ССЗ у пацієнтів, які не переносять будь-яку повторну терапію статинами.

3. *Пропонується* обговорити питання застосування езетимібу, фібріватів або іРССК9 для вторинної профілактики ССЗ в осіб, які не переносять будь-яких повторних призначень статинів. Зважаючи на можливі побічні ефекти етилового ефіру ЕРА (ікосапент) (фібриляція передсердь, кровотеча), його слід розглядати лише після того, як виключено інші варіанти.

Спостереження

1. *Не рекомендовано* виконувати повторне дослідження показників ліпідограми після того, як пацієнт розпочне приймати ліпідознижувальну терапію.

2. Перед початком терапії статинами *не пропонується* виконувати дослідження початкового рівня креатинфосфокінази (КФК) або аланінамінотрансферази (АЛТ) у здорових осіб, без симптомів. Дослідження може бути доцільним за специфічних симптомів або інших чинників ризику.

У таблиці наведено рівні достовірності доказових даних для всіх рекомендацій.

ОБГОВОРЕННЯ

Рівень ліпідів є одним із багатьох чинників ризику ССЗ, причому вік має найбільший вплив на СС-ризик (Allan et al., 2015). Для оцінювання ризику ССЗ, а також потенційної користі та шкоди лікування бажано використовувати перевірену фрамінгемську шкалу (FRS) для прогнозування ризику ССЗ. Для первинної профілактики слід визначати СС-ризик у всіх пацієнтів незалежно від наявності чи відсутності стану підвищеного ризику (як-от цукровий діабет, куріння тощо) (Allan et al., 2015). Це сприятиме обґрунтованому вибору препаратів, зважаючи на потенційні переваги і ризики терапії.

Перевірка рівня ліпідів частіше ніж що 5-10 років, як правило, непотрібна через мінімальні щорічні зміни рівнів ліпідів (до 1%) і значну варіабельність (10-20%) як аналітичних, так і біологічних результатів (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

У пацієнтів віком до 75 років традиційні чинники ризику ССЗ мають достатню точність у прогнозуванні СС подій зі статистичним показником С близько 0,75 (він дає змогу ранжувати хворих від високого до низького ступеня ризику) (Welsh et al., 2021). Додавання вимірювань Lp(a) і apoB до традиційних чинників ризику ССЗ зменшує статистичний показник С на 0,0017 і 0,0004 відповідно. Зокрема, додавання рівня КІК до традиційних чинників ризику знижує показник С на 0,04.

Оскільки зміни у статистичному показнику С від 0,025 до 0,05 вважаються невеликими, а зміни $<0,025$ – дуже незначними, малоімовірно, що ці результати є клінічно значущими (Lin et al., 2018). На сьогодні бракує доступності до досліджень КІК, що обмежує його поточне використання на первинній ланці медичної допомоги (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ

Для пацієнтів із встановленим ССЗ виконання фізичних вправ знижує смертність від усіх причин на 10% (відносне зниження ризику), а СС-смертність та інфаркт міокарда – на 20-40% (відносне зниження ризику) через три роки. Хоча доказові дані щодо фізичної активності для первинної профілактики ССЗ є менш перевіреними.

Регулярна фізична активність являє собою один із ключових чинників для підтримки здоров'я, а достатня кількість і регулярність фізичних навантажень – один із основних профілактичних заходів для запобігання розвитку гіпертонічної хвороби, надмірної ваги, фізичної витривалості, а також поліпшення психоемоційного стану (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

Таблиця. Рівні доказовості для всіх рекомендацій GRADE	
Показник	Рівень достовірності
Скринінг та обстеження	
Дослідження ліпідограми	Високий
КІК при оцінюванні СС-ризiku	Помірний
Lp(a) і аров при оцінюванні СС-ризiku	Високий
Втручання	
Фізична активність	Низький
Середземноморська дієта	Помірний
Статини для первинної профілактики (ризик ССЗ $\geq 20\%$)	Високий
Статини для первинної профілактики (ризик ССЗ 10-19%)	Високий
Нестатини для первинної профілактики	Помірний
Статини для вторинної профілактики	Високий
Нестатини для вторинної профілактики	Високий
Пацієнти віком >75 років	
Дослідження ліпідів для первинної профілактики	Помірний
Статини для первинної профілактики	Помірний
Початок застосування статинів для вторинної профілактики	Високий
Продовження приймання статинів для вторинної профілактики	Помірний
Статини та когнітивні новички	Низький
Непереносимість статинів	
Непереносимість статинів (повторна спроба)	Високий
Непереносимість статинів для первинної профілактики (інші препарати)	Низький
Непереносимість статинів для вторинної профілактики (інші препарати)	Низький
Спостереження	
Цільові показники ліпідів і повторне дослідження після гіполіпемічної терапії	Не застосовується
Початкове визначення КФК та АЛТ перед гіполіпемічною терапією	Не застосовується
Примітка: Адаптовано за M.R. Kolber et al. (2023)	

Порівняно з дієтами із низьким вмістом жиру, середземноморська дієта сприяє зниженню майбутніх СС-подій на 25-30% як у популяціях первинної, так і вторинної профілактики приблизно протягом 5-7 років. Додаткові підходи до зниження ризику ССЗ (наприклад, кинути курити, лікування артеріальної гіпертензії) слід обговорити з пацієнтом, але їх не розглядали в цих рекомендаціях (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ

Лише статини мають суттєві доказові дані користі щодо первинної профілактики, знижуючи розвиток МАСЕ, смертність від ССЗ і від усіх причин: відносний ризик (ВР) 0,75; 0,83 і 0,91 відповідно. Фібрати зменшують МАСЕ, але не чинять впливу на СС-смерть або летальність від усіх причин. Застосування фібратів також може підвищувати частоту дисфункції нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ВР 1,88-5,01), дисфункції печінки (змінені показники печінкових проб, ВР 19,1) і панкреатиту (ВР 1,74-2,74). Інші класи ліків або не засвідчили користі для первинної профілактики ССЗ, або не мали ефективності як засоби монотерапії, або їх переважно застосовували для первинної профілактики у спеціальній популяції (наприклад, осіб із сімейною гіперхолестеринемією) (Dugré et al., 2023).

Для вторинної профілактики статини є засобами терапії першої лінії. Додавання езетимибу та іРССК9 до терапії статинами за вторинної профілактики знижує розвиток МАСЕ, але не смертність від ССЗ або від усіх причин. Лікарі можуть обговорити питання щодо застосування цих препаратів із пацієнтами, які нещодавно перенесли або мали рецидив ССЗ, або для вторинної профілактики в осіб зі значними чинниками ризику. Хоча ЕРА етиловий ефір (ікосапент) знижують частоту МАСЕ і СС-смертність, що підтвердили дані систематичних оглядів змішаних (первинна та вторинна профілактика ССЗ) груп осіб, однак вказаний препарат підвищує ризик фібриляції передсердь (ВР 1,35; 95% ДІ 1,10-1,66) і кровотечі (ВР 1,49; 95% ДІ 1,20-1,84) (Dugré et al., 2023).

ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ ССЗ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

У багатьох калькуляторах для оцінювання ризику ССЗ (наприклад, FRS) виключено категорію пацієнтів віком >75 років. Як зазначають дослідники, діагностична точність прогнозування майбутніх СС-подій нижча для хворих віком >75 років, ніж для молодих осіб (Nanna et al., 2019; Welsh et al., 2021).

Переконливі дані свідчать про те, що статини для первинної профілактики ССЗ у пацієнтів віком >75 років статистично значуще не знижують частоту МАСЕ, тому рутинний початок терапії статинами в цій популяції не рекомендовано. Однак для лікарів-практиків може бути доцільним обговорення терапії статинами для первинної профілактики у деяких осіб віком >75 років із задовільним загальним станом здоров'я. У когорті пацієнтів похилого віку, які приймають статини для первинної профілактики ССЗ, нині бракує даних щодо потреби в припиненні приймання статинів лише тому, що вони досягли віку 75 років.

Правастатин не рекомендовано для застосування в пацієнтів віком >65 років через потенційне зростання рівня захворюваності на рак (Allan et al., 2015). Хоча оновлені дані, зокрема двох великих систематичних оглядів, не підтвердили підвищення ризику захворюваності на рак або смерті в разі застосування статинів. Крім того, не рекомендовано змінювати призначення статинів через розвиток у пацієнтів когнітивних порушень, оскільки не виявлено зв'язку між зниженням когнітивних функцій і прийманням статинів (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

НЕПЕРЕНOSИМІСТЬ СТАТИНІВ

Більшість скарг на біль у м'язах у пацієнтів, які приймають статини, не спричинений цими препаратами. Для пацієнтів, які приймали статини протягом року, ризик розвитку м'язових симптомів становив приблизно 15% порівняно із 14% серед тих, хто використовував плацебо. Через рік відмінності щодо ознак м'язових симптомів між групами застосування статинів і плацебо не є статистично значущими. Терапія статинами має доведені переваги для первинної та вторинної профілактики ССЗ. Окрім того, більшість пацієнтів добре переносять повторне лікування статинами. Хворим, які мають скарги на незначний біль у м'язах, рекомендовано відновити статинотерапію. Серед варіантів повторного застосування статинів – приймання того самого або іншого препарату цієї групи або іншої дози або через день. Немає доказів того, що один підхід застосування статинів перевершує інший щодо переносимості (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

Езетиміб, іPCSK9, етиловий ефір ЕРА (ікосапент) і фіbrates мало досліджені щодо їх застосування у пацієнтів, які не переносять статини. Крім того, іPCSK9, езетиміб і етиловий ефір ЕРА (ікосапент) мають мінімальні докази як засоби монотерапії або для первинної профілактики. Тому рекомендовано відмовитися від нестатинової терапії для первинної профілактики ССЗ. Однак для вторинної профілактики, де ризик повторного захворювання вищий, слід обговорити з пацієнтом альтернативну нестатинову терапію (Dugré et al., 2023).

КОНТРОЛЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ

На момент оновлення цих настанов наявні дані не підтверджували, що досягнення конкретних рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) або використання чи додавання ліків, які знижують ризик ССЗ, є найкращою опцією для пацієнтів. Здебільшого у клінічних дослідженнях використовували фіксовані дози статинів (середньої інтенсивності) на підставі даних ризику ССЗ. Користь такого лікування спостерігали незалежно від досягнутого рівня ЛПНЩ (O'Malley et al., 2020; Arnold et al., 2021).

Зважаючи на велику частку аналітичних і біологічних варіацій під час визначення ліпідограми, пов'язані із цим витрати та незручності повторного дослідження (зокрема, візити для обговорення результатів повторного аналізу), а також труднощі щодо досягнення цілей, відхід від лікування до цілі є менш бажаним (McCormack et al., 2020; Josan et al., 2008).

ДОСЛІДЖЕННЯ, ОПУБЛІКОВАНІ ПІСЛЯ ОНОВЛЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

У дослідженні LODESTAR (2023) порівнювали стратегію «лікування до цілі», тобто досягнення рівня ЛПНЩ (1,3-1,8 ммоль/л), та використання статинів високої інтенсивності (20 мг розувастатину або 40 мг аторвастатину) без титрування дози у пацієнтів із ССЗ. Рівні ліпідів контролювали щонайменше сім разів впродовж трьох років. Отримані результати продемонстрували, що стратегія використання високоефективних статинів не поступається «лікуванню до цілі» для запобігання рецидивам ССЗ (Hong et al., 2023).

У дослідженні PROMINENT (2022) пацієнти із цукровим діабетом, які приймали статини, мали підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), додатково отримували пемафібрат або плацебо. Середній період спостереження становив 3,4 року. За даними дослідження, суттєвої різниці щодо показників МАСЕ, СС-смертності або від усіх причин не виявлено, а додавання фіbrates до статину не змінювало СС-наслідків (Das Pradhan et al., 2022).

Дані систематичного огляду і метааналізу порівняння семи популярних дієтичних програм і ризику смертності та СС-подій продемонстрували найкращі результати за дотримання середземноморської дієти для запобігання смерті від усіх причин, СС-смертності, інсульту та нефатального інфаркту міокарда (Karam et al., 2023).

Також 2023 р. розпочалися дослідження, дані яких можуть слугувати підставою для оновлення цих рекомендацій. Наприклад, у дослідженні STAREE (2023) вивчають вплив аторвастатину або плацебо на смертність, інвалідність і MACE майже у 10 тис. пацієнтів віком >70 років для первинної профілактики ССЗ (Zoungas et al., 2023). У випробуванні SITE (2023) визначають вплив на смертність від усіх причин у пацієнтів віком >75 років, які приймають статини, у групах припинення або продовження лікування для первинної профілактики ССЗ (Bethesda et al., 2023). Крім того, у двох РКД порівнювали показники рівня КІК із традиційними чинниками ризику для прогнозування майбутніх СС-подій (Muhlestein et al., 2022; Denissen et al., 2019).

ВИСНОВКИ

Представлені рекомендації є оновленням спрощеної настанови PEER (Patients, Experience, Evidence and Research, 2015) щодо ведення пацієнтів із порушенням ліпідного обміну. В останньому варіанті є нові рекомендації щодо застосування Lp(a), apoB і КІК, жирних кислот омега-3, етилового ефіру EPA (ікозапенту) та іPCSK9. Ключові доповнення до рекомендацій стосуються нестатинової ліпідної терапії та застосування нових класів препаратів внаслідок появи нових доказів. Натепер статини лишаються засобами, рекомендованими для первинної та вторинної профілактики ССЗ. Езетиміб або іPCSK9 можуть бути додані до схеми лікування для осіб із ССЗ, якщо треба досягти додаткового зниження ризику.

Через підвищений ризик фібриляції передсердь і кровотечі, етиловий ефір EPA (ікозапент) рекомендовано лише як засіб для вторинної профілактики ССЗ в осіб, які вже приймають статини, і після того, як уже розглядалося застосування езетимібу та іPCSK9.

Пацієнтам із передбачуваною нетяжкою непереносимістю статинів рекомендовано застосувати повторну терапію статинами. Тим, хто вже приймає статини, не рекомендовано повторювати контроль ліпідограми і намагатися досягти цільового рівня холестерину. Застосування максимально переносимої дози статинів має подібні результати і практично не відрізняється від стратегії «лікування до цілі».

На підставі чинних рекомендацій та систем GRADE представлено спрощений підхід до профілактики й терапії ССЗ для лікарів первинної ланки. Ці настанови є загальними і поширюються на більшість пацієнтів. Однак окремі заходи можуть потребувати індивідуального підходу, а також інтеграції рекомендацій, що ґрунтуються на доказових даних, із досвідом лікаря та вподобаннями та очікуваннями пацієнта. Такі втручання розширяють можливості сімейних лікарів та інших фахівців первинної ланки, сприятимуть обговоренню потенційних переваг і недоліків фармакологічного/нефармакологічного підходів до терапії з пацієнтами для спільного прийняття рішень.

Підготувала Ірина Климаць

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.cfp.ca*