

Клінічні рекомендації щодо фармакотерапії дисліпідемії у дорослих пацієнтів

Глобальний тягар атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) залишається надзвичайно високим і охоплює понад пів мільярда людей у всьому світі. З метою зниження ризику несприятливих подій, пов'язаних з АССЗ, дорослим пацієнтам із дисліпідемією (ДЛП) рекомендоване призначення фармакологічних препаратів. На сьогодні доступна низка ефективних і безпечних схем медикаментозного лікування хворих, які потребують посилення ліпідознижувальної терапії (ЛЗТ). У лютому 2025 р. Американська асоціація клінічної ендокринології (ААСЕ) розробила оновлену клінічну настанову щодо фармакотерапії пацієнтів із ДЛП для запобігання несприятливим серцево-судинним (СС) наслідкам. Документ орієнтований на дорослих пацієнтів із ДЛП або гіпертригліцеридемією (ГТГ), які вже отримують базове лікування, однак не досягають цільових ліпідних показників. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень цих рекомендацій.

Основною причиною смерті кожного третього пацієнта щороку є ССЗ (Ritchey et al., 2020). Принаймні 25% цих смертей безпосередньо пов'язані з підвищеним рівнем холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) як основного, але не єдиного маркера ДЛП (Gao et al., 2023). На поширеність ССЗ впливають соціальні детермінанти здоров'я, а також вона залежить від расової та/або етнічної належності (найвища реєструється у темношкірих пацієнтів). Хоча СС-події частіше зустрічаються у чоловіків, ніж у жінок, вищий рівень пов'язаної з ССЗ смертності реєструється саме у представниць жіночої статі (Virani et al., 2021).

Із ДЛП асоційовані численні ендокринні розлади, причому цукровий діабет (ЦД) є найбільшою проблемою. Для осіб із ЦД ССЗ є основною причиною летальних випадків, що становлять більш як 66% (Nyassat et al., 2022; Triplitt et al., 2008). Водночас лікування ГТГ залишається важливою сферою, що має ґрунтуватися на науково обґрунтованих рекомендаціях.

ВАЖЛИВІ ПОЛОЖЕННЯ

Настанова ААСЕ (2025) переважно зосереджена на фармакотерапії, але робоча група підкреслила необхідність оцінки ризику АССЗ, що включає регулярний скринінг на ДЛП та нефармакологічні втручання. Нормалізація харчування та корекція способу життя мають вирішальне значення для покращення важливих для здоров'я пацієнтів результатів та успішного лікування ДЛП (рис. 1).

Рекомендації ААСЕ (2025) узгоджуються із попередніми настановами, наданими ААСЕ та іншими медичними товариствами, однак наявні й ключові відмінності. По-перше, результати, орієнтовані на наслідки для пацієнта, такі як смертність і СС-події, були пріоритетними над результатами, орієнтованими на хворобу, як-то рівні ліпідів. Такий підхід дозволив точніше оцінити баланс користі та шкоди кожного фармакологічного засобу. По-друге, були розглянуті всі аспекти класифікації, розробки, оцінки та експертизи рекомендацій за системою GRADE, що підкреслює важливість уподобань і цінностей пацієнтів при роботі над настановою (табл. 1). По-третє, якщо для препарату відсутні докази, це чітко вказано у настанові, що підтверджує надійне та тривале використання багатьох нових і дорогих методів лікування. Для кращого розуміння довгострокової потенційної користі

та шкоди таких препаратів необхідні якісно проведені рандомізовані клінічні дослідження (РКД). Нарешті, було підкреслено обмеженість інформації про відповідні цільові показники ХС ЛПНЩ і користь калькуляторів та індивідуальних ідентифікаторів ризику для прийняття рішень щодо лікування на основі доказів (Blonde et al., 2022; Pearson et al., 2021).

З метою оцінки достовірності доказів у дослідженнях для кожного результату та сили рекомендацій робоча група використовувала систему GRADE (табл. 1) (Alonso-Coello et al., 2016; Balshem et al., 2011). На основі високої або помірної достовірності доказів було сформовано наполегливу рекомендацію, коли цільова група мала високу впевненість в оцінці ефекту всіх результатів (чиста користь/школа). Умовну рекомендацію визначали для доказів від низького до помірного, коли цільова група мала впевненість в оцінці ефекту результатів (чиста користь/школа), а індивідуальний вибір міг відрізнитися залежно від цінностей і переваг. Жодних рекомендацій не було надано, якщо докази вважалися дуже низькими або недостатніми для адекватної оцінки балансу користі та шкоди.

Резюме рекомендацій щодо фармакотерапії пацієнтів із ДЛП для профілактики несприятливих подій, пов'язаних з АССЗ, наведене в таблиці 2 і на рисунку 1. Для кожної рекомендації подано стислий огляд підтверджувальних доказів, перелік переваг і шкоди, а також клінічні міркування. Огляд препаратів, включених до настанови, наведено у розділі висновків нижче.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЛП ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВИХ АССЗ-ПОДІЙ

Оцінка ризику розвитку АССЗ

Калькулятори СС-ризiku є важливим інструментом, особливо у пацієнтів із помірним ризиком, коли рішення щодо фармакотерапії не є однозначним. Калькулятори СС-ризiku не слід застосовувати у випадках, коли лікування вже обґрунтоване клінічно, наприклад, за наявності встановленого ССЗ, високого ризику або генетичної схильності. Також ці інструменти не підходять для осіб без факторів ризику або із сімейною гіперхолестеринемією (ГХС), коли ризик часто недооцінюється.

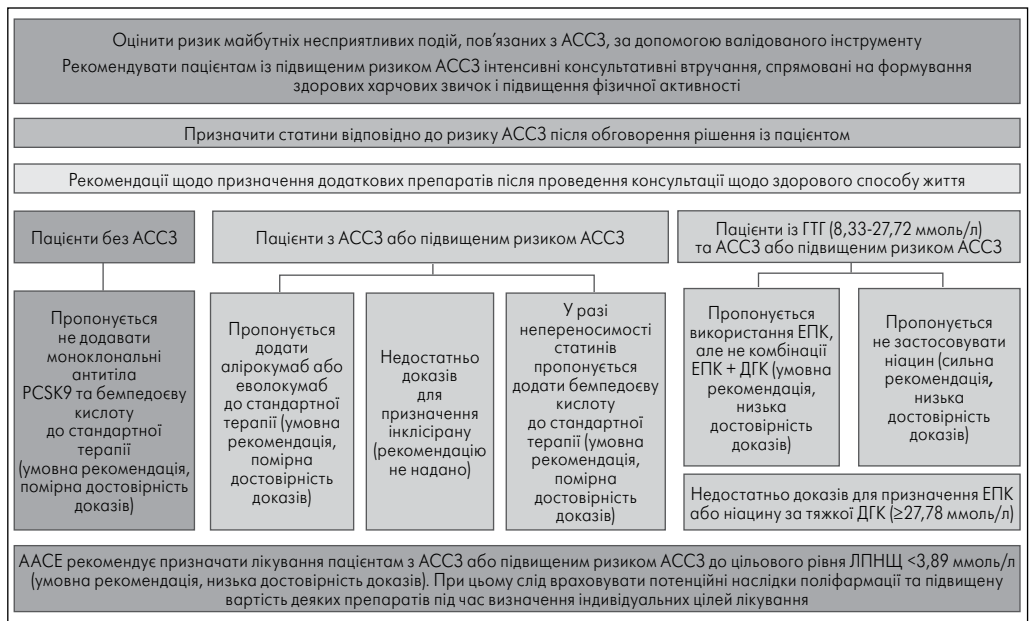


Рис. 1. Фармакотерапія пацієнтів із ДЛП для профілактики несприятливих подій, пов'язаних з АССЗ
Примітки: ЕПК – ейкозопентаєнова кислота, ДГК – доказагексаєнова кислота.

Використання калькулятора є ефективним як частина спільного прийняття рішень клініцистом і пацієнтом щодо доцільності ініціювання ЛЗТ. У разі відмови від лікування можливе повторне оцінювання ризику після змін способу життя.

Більшість калькуляторів базуються на моделях, які не враховують належним чином соціальні, расові, статеві та інші особливості. Нині розробляються нові алгоритми, що замінюють расову належність на більш об'єктивні показники, наприклад, так званий ZIP code як проксі-показник соціально-економічного статусу в PREVENT-калькуляторі (Chin et al., 2023; Khan et al., 2024). PREVENT-калькулятор також враховує функцію нирок та глікований гемоглобін, але може недооцінювати ризик порівняно із традиційними моделями, такими як об'єднані когортні рівняння (PCE) (Anderson et al., 2024).

Додавання до моделей ризику індексу коронарного кальцію (ІКК), аполіпротеїну В (АроВ) або ліпопротеїну а (Lp(a)) забезпечує лише незначне покращення прогнозування, але може бути корисним у складних випадках. Наприклад, ІКК, що дорівнює нулю у пацієнта із проміжним ризиком, може стати аргументом проти початку терапії. Водночас підвищений рівень АроВ за нормального рівня ЛПНЩ може вказувати на залишковий ризик і вплинути на вибір лікування (Johannesen et al., 2021).

Втім, докази на підтримку таких рішень обмежені. Повторне визначення ІКК не рекомендоване через радіаційне навантаження без доведеної користі (Kim et al., 2009). Також надійність такого вимірювання знижена у пацієнтів із ЦД, вірусом імунodefіциту людини, курців і осіб віком до 50 років (Grundy et al., 2019). Крім того, доступність обстеження обмежена соціально-економічними факторами, що підтверджено даними, відповідно до яких лише незначна частка осіб із бідніших регіонів пройшла тестування ІКК (Marzlin et al., 2024).

Моноклональні антитіла PCSK9: еволюмаб та алірокумаб

Еволюмаб і алірокумаб – повністю людські моноклональні антитіла, які зв'язуються із білком пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9), що пригнічує рециркуляцію рецепторів ЛПНЩ. Блокада PCSK9 сприяє підвищенню кількості рецепторів ЛПНЩ на гепатоцитах і збільшенню кліренсу ХС ЛПНЩ. Обидва препарати схвалені Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування дорослих зі встановленим АССЗ та первинною гіперліпідемією (включно із гетерозиготною і гомозиготною сімейною ГХС). Еволюмаб дозволено застосовувати також дітям віком ≥ 10 років, алірокумаб – із 8 років. Дози для дорослих становлять 140 мг підшкірно щонайменше 2 тижні або 420 мг один раз на місяць для еволюмабу та 75-150 мг щонайменше 2 тижні чи 300 мг один раз на місяць для алірокумабу. Дозування може змінюватися залежно від типу ГХС.

Основні дані щодо ефективності базуються на дослідженнях FOURIER (еволюмаб) та ODYSSEY OUTCOMES (алірокумаб). В ODYSSEY OUTCOMES спостерігалось незначне зниження загальної смертності, чого не виявлено у FOURIER (Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018). Подальше спостереження у дослідженні FOURIER-OLE протягом п'яти років не показало зменшення загальної смертності, але не виявило також і нових ризиків, навіть за рівня ХС ЛПНЩ $< 2,22$ ммоль/л.

Таблиця 1. Система класифікації рекомендацій AACE

Рекомендація	Визначення	Достовірність доказів
Сильна: AACE рекомендує за/проти	Висока впевненість в оцінці ефекту для результатів. Більшість поінформованих пацієнтів обрали б рекомендований варіант	Висока ⊕⊕⊕⊕ Помірна ⊕⊕⊕○
Умовно: AACE пропонує за/проти	Нижча впевненість в оцінці ефекту для результатів. Вибір пацієнтів може відрізнятися залежно від цінностей і уподобань	Помірна ⊕⊕⊕○ Низька ⊕⊕○○
Без рекомендацій	–	Дуже низька ⊕○○○ Недостатня
Положення про належну практику	Некласифіковані настанови	Немає

Таблиця 2. **Резюме рекомендацій щодо фармакотерапії пацієнтів із ДЛП для профілактики несприятливих подій, пов'язаних з АССЗ**

1	Для первинної профілактики у дорослих із ДЛП рекомендовано використовувати валідований інструмент або калькулятор для прогнозування майбутнього ризику несприятливих подій, пов'язаних з АССЗ, у межах спільного прийняття рішень щодо лікування (положення про належну практику, без оцінки) Оцінка ризику АССЗ є центральним компонентом персоналізованого лікування ДЛП. Однак існує обмежена користь щодо широкого вимірювання індексу коронарного кальцію, аполіпропротеїну В та ліпопротеїну а. Додаткове тестування може бути розглянуте для пацієнтів із проміжним ризиком, які розуміють обсяг потенційних витрат на аналізи, але також і цінність даних про ризик, отриманих за допомогою оцінки цих показників, для визначення оптимального лікування
2	У дорослих із ДЛП, які приймають статини у максимально переносимих дозах та мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, але не досягають цільового рівня ХС (ЛПНЩ <3,89 ммоль/л), пропонується використовувати еволюкумаб або алірокумаб на додаток до стандартного лікування (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів)
3	У дорослих пацієнтів із ДЛП, які не мають АССЗ, не рекомендовано застосовувати еволюкумаб або алірокумаб на додаток до стандартного лікування (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів) Наразі немає прямих доказів порівняння еволюкумабу з алірокумабом; можна розглянути використання будь-якого моноклонального антитіла Більшість учасників дослідження мали підвищений ризик АССЗ або проходили лікування в межах вторинної профілактики. Незрозуміло, чи переважає користь шкоду від застосування цих лікарських засобів у дорослих із нижчим ризиком АССЗ
4	Немає достатніх доказів, щоб сформулювати рекомендації за або проти застосування інклірану дорослими пацієнтами із ДЛП (немає рекомендацій, недостатньо доказів) Загалом було проведено дуже мало досліджень щодо оцінки СС-подій, що заважає визначити баланс потенційної користі та шкоди від застосування інклірану на додаток до стандартного лікування. Потрібні відповідні дослідження, присвячені вивченню довгострокових СС-результатів
5	У дорослих пацієнтів із ДЛП, які не переносять статини та мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, пропонується використовувати бемпедову кислоту на додаток до стандартного лікування (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів)
6	У дорослих пацієнтів із ДЛП, які не мають АССЗ і можуть переносити інші гіполіпідемічні препарати, не рекомендовано використовувати бемпедову кислоту на додаток до стандартного лікування (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів) Пацієнти мають бути поінформовані про те, що хоча бемпедова кислота здатна незначно зменшувати ймовірність ІМ, є ризик потенційної шкоди (як-то розвиток подагри, жовчокам'яної хвороби та розрив сухожиль); отже, при виборі лікування важливо запроваджувати підхід до спільного прийняття рішень, який включає обговорення можливих переваг і шкоди У досліджуваних популяціях спостерігалася значна гетерогенність, пов'язана з використанням інших гіполіпідемічних препаратів, включно із певною часткою учасників, які приймали статини у низьких дозах Докази щодо первинної профілактики обмежені. Вторинний аналіз даних найбільшого дослідження показав потенційну користь у первинній профілактиці; однак кількість осіб була незначною, і всі учасники мали високий ризик АССЗ
7	У дорослих пацієнтів із ГТГ (8,33-27,72 ммоль/л), які мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, пропонується використовувати ЕПК (ікосапент етил) на додаток до статинів (умовна рекомендація, низька достовірність доказів)
8	Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати або не рекомендувати застосування ЕПК (ікосапенту етилу) в дорослих пацієнтів із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) (немає рекомендацій, недостатньо доказів) Пацієнти мають бути поінформовані про те, що хоча монотерапія ЕПК може дещо знижувати частоту ІМ, є ризик потенційної шкоди (як-то незначне збільшення ймовірності розвитку фібриляції передсердь і великої кровотечі). Таким чином, вибір лікування повинен ґрунтуватися на підході до спільного прийняття рішень, який включає обговорення можливих переваг і шкоди Особи із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) не були включені у жодне із досліджень. Окрім того, не повідомлялося про вплив монотерапії ЕПК або ікосапентом етилом на панкреатит у хворих на тяжку ГТГ
9	У дорослих пацієнтів із ГТГ (8,33-27,72 ммоль/л), які мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, не рекомендовано використовувати ЕПК + ДГК на додаток до терапії статинами (умовна рекомендація, низька достовірність доказів)
10	Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати або не рекомендувати застосування ЕПК + ДГК у дорослих пацієнтів із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) (немає рекомендацій, недостатньо доказів) Пацієнти мають бути поінформовані про те, що лікування ≥1,8 г/добу ЕПК + ДГК не сприяє клінічно значущому зниженню СС-подій або смертності, а також є ризик потенційної шкоди (як-то несуттєве підвищення ризику розвитку фібриляції передсердь та великої кровотечі). Таким чином, вибір лікування повинен базуватися на підході до спільного прийняття рішень, включно з обговоренням можливих переваг і шкоди Особи із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) не були включені у жодне з досліджень. Окрім того, не повідомлялося про вплив ЕПК + ДГК на панкреатит у хворих на тяжку ГТГ
11	У дорослих пацієнтів із ГТГ (8,33-27,72 ммоль/л), які мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, не рекомендовано використовувати ніацин додатково до стандартного лікування (сильна рекомендація, низька достовірність доказів)
12	Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати або не рекомендувати застосування ніацину дорослими пацієнтами із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) (немає рекомендацій, недостатньо доказів) Використання ніацину в поєднанні зі статинами може сприяти помірному зниженню частоти ІМ, але є ймовірність серйозної потенційної шкоди (як-то незначне або помірне підвищення ризику інфекції, кровотечі та госпіталізації через гіпергілікемічні події) Комбіновані препарати, що містять ніацин і статин, більше не схвалені FDA Пацієнти із тяжкою ГТГ (≥27,78 ммоль/л) не були включені у жодне з досліджень. Окрім того, не повідомлялося про вплив ЕПК (ікосапенту етилу) на панкреатит в осіб із тяжкою ГТГ
13	У дорослих пацієнтів, які застосовують фармакотерапію ДЛП та мають АССЗ або підвищений ризик АССЗ, пропонується лікування до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <3,89 ммоль/л (умовна рекомендація, низька достовірність доказів) Рекомендації 2017 р. щодо нижчих цільових показників ХС ЛПНЩ (<3,06 ммоль/л) були отримані за результатами одного дослідження впливу статини з езетимібом. Подальші метааналізи випробувань і різних типів препаратів не показали різниці щодо СС-подій або смертності Кліністи мають залучати пацієнтів до спільного прийняття рішень, зокрема щодо помірних або незначних переваг та побічних ефектів, витрат, побажань хворих і впливу на досягнення нижчих цільових показників на тлі лікування

Примітки: ЕПК – еїкозапентаєнова кислота, ДГК – докозагексаєнова кислота, ІМ – інфаркт міокарда, FDA – Управління із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

Мережевий метааналіз продемонстрував зниження загальної смертності при застосуванні алірокумабу порівняно з еволокумабом, хоча інші СС-наслідки були подібними (Guedeney et al., 2021). Довготривале застосування еволокумабу не виявило збільшення ймовірності ЦД, геморагічного інсульту чи когнітивних порушень. Дані щодо ефективності серед пацієнтів жіночої статі, представників інших рас, відмінних від білої, є обмеженими, оскільки більшість учасників випробувань – білі чоловіки. При аналізі підгруп не було відзначено суттєвих відмінностей за статтю або віком (Keech et al., 2021). У пацієнтів із вихідним рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 5,56$ ммоль/л спостерігалось виразніше зниження ризику СС-подій (Guedeney et al., 2019). Ці результати узгоджуються із даними кокранівського огляду (Schmidt et al., 2020).

Робоча група дійшла висновку, що еволокумаб і алірокумаб, імовірно, забезпечують помірну користь стосовно СС-подій, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком або непереносимістю інших ліпідознижувальних засобів. Сформульовано умовну рекомендацію щодо застосування цих препаратів у пацієнтів із ДЛП, які не досягли цільового ХС ЛПНЩ $< 3,89$ ммоль/л на тлі стандартної терапії. Разом із тим, висока вартість, потреба у попередньому схваленні, складний доступ для певних груп (жінки, представники меншин) та невизначеність щодо користі в межах первинної профілактики без підвищеного ризику обмежують широке впровадження інгібіторів PCSK9 для цієї категорії хворих (Jackson et al., 2020; Balla et al., 2020).

Інклісіран

Інклісіран – дволанцюгова мала інтерферувальна РНК, яка інгібує синтез білка PCSK9 шляхом розщеплення його інформаційної РНК у гепатоцитах. Завдяки кон'югації з N-ацетилгалактозаміном препарат вибірково діє на печінку, збільшуючи експресію рецепторів ЛПНЩ і знижуючи рівень ХС ЛПНЩ у крові. Препарат схвалений FDA як доповнення до дієти та статинів у максимально переносимих дозах у дорослих із первинною гіперліпідемією, включно з пацієнтами із гетерозиготною сімейною ГХС або встановленим АССЗ, які потребують додаткового зниження ХС ЛПНЩ. Рекомендоване дозування становить 284 мг підшкірно, із повторним введенням через три місяці, далі – що шість місяців.

Режим із введенням двічі на рік може бути зручним для осіб із низькою прихильністю до терапії. Водночас застосування інклісірану обмежується високою вартістю, необхідністю попереднього страхового дозволу, залученням медперсоналу до введення препарату та його зберігання, а також низькою доступністю для незастрахованих або соціально вразливих груп пацієнтів.

У клінічних випробуваннях інклісіран послідовно знижував рівень ЛПНЩ, однак докази впливу на СС-події та смертність наразі обмежені. Робоча група не змогла достовірно оцінити співвідношення користі та потенційної шкоди від використання інклісірану на додачу до стандартної терапії. Необхідні великі дослідження із довготривалими СС-результатами для оцінки впливу на клінічні події та безпеку в тривалій перспективі.

Бемпедоева кислота

Бемпедоева кислота знижує рівень ХС ЛПНЩ шляхом пригнічення АТФ-цитратліази – ферменту, що діє вище за ГМГ-КоА-редуктазу в ланцюгу синтезу ХС. Це приводить до підвищення експресії рецепторів ЛПНЩ і покращення кліренсу ХС ЛПНЩ (Pinkosky et al., 2016). Бемпедоева кислота – проліки, що активуються лише в печінці (ферментом ACSVL1), а не в м'язах; це знижує ризик м'язових побічних ефектів. Препарат схвалено FDA для лікування дорослих з АССЗ або підвищеним ризиком його розвитку, які не можуть приймати статини в адекватних дозах, а також для пацієнтів із первинною гіперліпідемією, зокрема гетерозиготною сімейною ГХС. Докази щодо первинної профілактики обмежені. За даними вторинного аналізу великого дослідження, виявлено потенційну користь, однак частка пацієнтів була незначною, і всі вони мали високий ризик ССЗ (Nissen et al., 2023).

У хворих із підвищеним ХС ЛПНЩ, які не можуть або не бажають приймати статини, бемпедоева кислота сприяла несуттєвому зниженню ризику інфаркту міокарда (ІМ), але також асоціювалася із помірним зростанням кількості випадків припинення терапії через побічні ефекти.

Робоча група вважає, що бемпедоева кислота може бути альтернативним варіантом лікування для обмеженої групи пацієнтів, однак невизначеність щодо ефективності, ризиків і вартості препарату потребує індивідуального підходу. Рішення щодо призначення бемпедоевої кислоти слід ухвалювати в межах спільного прийняття рішень із пацієнтом, враховуючи потенційні переваги, ризики та фінансові обмеження.

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ

Ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислота

Монотерапія ейкозапентаєнковою кислотою (ЕПК) та комбінація ЕПК + докозагексаєнова кислота (ДГК) у дозах $\geq 1,8$ г/добу застосовуються для зниження рівня ТГ, зокрема при тяжкій ГТГ. Схвалені FDA рецептурні препарати можуть безпечно поєднуватися зі статинами. Натомість безрецептурні препарати із риб'ячого жиру (ЕПК, ДГК) не схвалені FDA, значно варіабельні за складом і не мають використовуватися як клінічна альтернатива рецептурним формам.

Проведений аналіз робочої групи стосувався доз $\geq 1,8$ г/добу, близьких до рекомендованого діапазону 2-4 г/добу. Дані щодо нижчих доз, расових/гендерних підгруп і пацієнтів із тяжкою ГТГ є обмеженими. На додаток, не проводилися дослідження з вивчення ефективності ЕПК або ЕПК + ДГК у межах профілактики панкреатиту в осіб із тяжкою ГТГ. Хоча ЕПК та ЕПК + ДГК можуть демонструвати незначну користь щодо СС-подій, існує ризик фібриляції передсердь і великих кровотеч, особливо у хворих, які приймають антикоагулянти чи антиагреганти. Для пацієнтів із порушенням функції печінки слід моніторувати показники печінкових проб. За приймання комбінації ЕПК + ДГК рекомендовано періодично контролювати рівень ХС ЛПНЩ, оскільки він може підвищуватися. Для дорослих хворих на ГТГ (8,33-27,72 ммоль/л), які мають ССЗ або високий ризик і приймають статини, монотерапія ЕПК може привести до незначного зниження ризику ІМ, але пов'язана із потенційними побічними ефектами. Такій стратегії надано умовну рекомендацію до застосування, після спільного обговорення ризиків і переваг. Комбінація ЕПК + ДГК у цій групі пацієнтів корелює із помірними небажаними явищами та відсутністю додаткової користі. Даній тактиці лікування надано умовну рекомендацію проти використання.

Для осіб із тяжкою ГТГ ($\geq 27,78$ ммоль/л) доказів недостатньо. Клініцисти мають ухвалювати рішення індивідуально для кожного хворого, враховуючи користь, ризики та переваги контролю ТГ для профілактики панкреатиту в пацієнтів із тяжкою ГТГ.

Ніацин

Ніацин (вітамін В₃) застосовується для зменшення вмісту ТГ, ХС ЛПНЩ, АроВ та підвищення ЛПВЩ у пацієнтів із ДЛП з метою зниження СС-ризиків. Рекомендовані дози становлять від 500 до 2000 мг/добу. Препарат протипоказаний при активному захворюванні печінки, стійкому підвищенні трансаміназ, пептичній виразці або активній кровотечі. Через зростання частоти побічних ефектів при поєднанні ніацину зі статинами FDA у 2016 р. не рекомендувало їх сумісне застосування. Якщо ніацин розглядається як монотерапія, необхідно обговорювати із пацієнтом можливі користь і ризики.

Застосування ніацину, ЕПК та фібратів демонструє подібне незначне зменшення ймовірності ризику виникнення ІМ, але супроводжується підвищеним ризиком побічних ефектів (Wang et al., 2015; Riaz et al., 2019). У випробуванні PROMINENT (2022) пермафібрат не знижував частоту негативних СС-наслідків (Pradhan et al., 2022). Своєю чергою у порівняльному дослідженні ніацину та клофібрату відзначено вищу загальну та СС-смертність у групі ніацину. Однак дані обмежені через застарілий дизайн, включення пацієнтів після ІМ та неповні звіти про ліпідний профіль.

Відомості щодо впливу ніацину на ризик панкреатиту при тяжкій ГТГ ($\geq 27,78$ ммоль/л) відсутні. Це є напрямом для майбутніх досліджень.

Припинення лікування ніацином найчастіше відбувається через побічні ефекти, зокрема припливи, порушення функції печінки, підвищення глюкози. Необхідний спільний із хворим підхід до прийняття рішень, особливо при застосуванні в осіб із непереносимістю статинів. Не рекомендовано призначати ніацин дорослим пацієнтам із ГТГ 8,33-27,72 ммоль/л і високою ймовірністю ССЗ, які не приймають статини. Ніацин має низьку ймовірну користь і помірний ризик побічних явищ. Такій стратегії надано сильну рекомендацію проти застосування.

Для пацієнтів із тяжкою ГТГ або непереносимістю статинів доказів недостатньо. Рішення слід приймати індивідуально для кожного хворого, після обговорення потенційних користі та ризиків.

Дані щодо ефективності застосування ніацину в представниць жіночої статі, осіб іншої раси, відмінної від білої, або етнічної належності є обмеженими. Більшість учасників досліджень – білі чоловіки старшого віку.

ЦІЛЬОВІ ПОКАЗНИКИ ХС ЛПНЩ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЛП

Цільові рівні ХС ЛПНЩ залишаються предметом активного обговорення у клінічній практиці. Існує низка конкуруювальних рекомендацій, в яких пропонуються різні цілі лікування (Blonde et al., 2022; Pearson et al., 2021). У попередній настанові ААСЕ (2017) йшлося про доцільність досягати рівня ХС ЛПНЩ $< 3,06$ ммоль/л у пацієнтів із високим ризиком, що базувалося переважно на даних одного РКД IMPROVE-IT (Cannon et al., 2015). У цьому дослідженні комбінована терапія симвастатином та езетимібом знижувала ризик МАСЕ (основні несприятливі СС-події), однак не впливала на загальну смертність. Результати метааналізів не виявили значущих відмінностей щодо смертності або СС-подій серед хворих, які досягли ХС ЛПНЩ $< 2,78$ - $3,06$ ммоль/л порівняно із вищими рівнями (Khan et al., 2022; Guedeney et al., 2019). Таким чином, суттєвої клінічної переваги досягнення дуже низьких цільових значень ($< 3,06$ ммоль/л) наразі не доведено.

На сьогодні не було проведено прямих досліджень, в яких би порівнювали цільові рівні ХС ЛПНЩ $< 3,06$ та $< 3,89$ ммоль/л у контексті довгострокових клінічних наслідків. Дані про окремі підгрупи (жінки, інші раси крім білої, молоді пацієнти) обмежені. Більшість учасників досліджень – білі чоловіки старшого віку. Відповідно до реєстру PINNACLE, молоді пацієнти, жінки та афроамериканці рідше досягають цільового ХС ЛПНЩ $< 3,89$ ммоль/л (Allen et al., 2019). Додаткове зниження ХС ЛПНЩ до $< 3,06$ ммоль/л часто потребує дорожчого лікування, частішого лабораторного моніторингу та більшої кількості візитів, що може вплинути на рівність доступу до терапії.

Робоча група рекомендує досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 3,89$ ммоль/л для дорослих пацієнтів з АССЗ або високим ризиком його розвитку. Ця умовна рекомендація має низький рівень достовірності доказів з урахуванням помірних або незначних переваг і помірних побічних ефектів, що потребує спільного прийняття рішення разом із хворим. Під час обговорення важливо враховувати: обмеженість доказів, індивідуальні уподобання пацієнтів, витрати, доступність препаратів і потенційний вплив на рівність у наданні медичної допомоги.

КЛЮЧОВІ ВИСНОВКИ ТА НАПРЯМИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ССЗ залишаються основною причиною передчасної смерті у більшості високоіндустріалізованих країн, випередивши онкологічні хвороби як у чоловіків, так і у жінок (Roth et al., 2020; Heron, 2021). Аналогічні тенденції спостерігаються також у глобальному масштабі. Більшість ключових факторів ризику АССЗ є модифікованими, що відкриває широкі можливості для профілактики шляхом зміни способу життя пацієнтів та застосування ефективних фармакологічних засобів.

Контроль ліпідного профілю, зокрема зниження ХС ЛПНЩ, є одним із найбільш переконливих напрямів профілактики СС-подій.

Протягом останніх десятиліть численні медичні товариства та органи охорони здоров'я розробили рекомендації з діагностики та лікування ДЛП. У даному оновленні рекомендацій AACE (2025) робоча група застосувала методологію GRADE, зосередившись на обмеженій кількості клінічно важливих питань, включно із використанням нових ліків для ЛЗТ (інгібіторів PCSK9, бемпедоевої кислоти), жирних кислот омега-3 (ЕПК, ЕПК + ДГК), ніацину, інструментів для оцінки ризику АССЗ (як-то індекс ІКК, Lp(a), ApoB). Робоча група підкреслила той факт, що статини, з/без застосування езетимібу, залишаються основою фармакологічного контролю ліпідів (Jellinger et al., 2017; Blonde et al., 2022). У таблиці 3 наведене порівняння нестатинових гіполіпідемічних препаратів, обговорених у статті.

Робоча група сформулювала умовну рекомендацію щодо застосування алірокумабу, еволокумабу та бемпедоевої кислоти у дорослих із ДЛП, які мають встановлене АССЗ або підвищений ризик СС-подій. Усі ці препарати ефективно знижують рівень ХС ЛПНЩ, однак їх вплив на смертність і СС-події залишається обмеженим, що слугувало підставою для надання рекомендації умовного статусу. Для інклісірану наявних доказів недостатньо для чіткого визначення співвідношення користі та шкоди через відсутність великих довгострокових досліджень. У цій сфері тривають клінічні випробування, зокрема ORION-4 та VICTORION-2 PREVENT, завершення яких заплановане у 2026-2027 рр. Очікується, що вони нададуть нову інформацію щодо впливу інклісірану на СС-події, термінову коронарну реваскуляризацію, загальну смертність та серйозні ускладнення із боку периферичних артерій.

При цьому в усіх дослідженнях нових гіполіпідемічних засобів спостерігається недостатня репрезентативність за расовими та етнічними ознаками, що обмежує можливість зробити висновки про ефективність і безпеку в різних популяціях. У випробуваннях інгібіторів PCSK9 лише близько 15-20% учасників були неєвропеїдного походження. Аналіз підгруп у FOURIER і ODYSSEY OUTCOMES не виявив відмінностей в ефективності між різними етнічними групами, проте їх малі розміри не дозволяють зробити остаточні висновки. Враховуючи проблеми із доступом до нових препаратів, які особливо стосуються соціально вразливих груп, подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення ефективності лікування в цих популяціях, що може мати значення для формування політики фінансування і покращення рівного доступу до терапії.

Цільова група визначила лікування ГТГ, особливо тяжкої, як важливу сферу клінічної настанови. Для пацієнтів із ДЛП та рівнем ТГ 8,33-27,72 ммоль/л було сформульовано умовну рекомендацію щодо використання ЕПК, хоча й висловлювалося занепокоєння через обмеженість даних клінічних випробувань, а також потенційний ризик фібриляції передсердь і кровотеч. Щодо комбінації ЕПК + ДГК було сформульовано умовну рекомендацію проти її застосування через відсутність клінічно значущої користі та можливу помірну шкоду. Також розглянуто докази щодо використання ніацину в пацієнтів із ГТГ (8,33-27,72 ммоль/л), які приймають статини. Ніацин не забезпечував достовірного зниження СС-подій, натомість спричиняв вищу частоту припинення лікування через побічні ефекти, серед яких відзначалися шкірні та шлунково-кишкові порушення, а також метаболічні розлади, такі як ЦД і гіперурикемія. Це стало підставою для надання сильної рекомендації проти використання ніацину для зниження ризику АССЗ-подій. Наразі відсутні достатні докази щодо ефективності ЕПК, ЕПК + ДГК або ніацину в дорослих із тяжкою ГТГ ($\geq 27,78$ ммоль/л). Точне прогнозування ризику АССЗ залишається критично важливим для персоналізованого підходу до ведення осіб із ДЛП. У багатьох настановах запропоновано розглядати додаткові маркери, такі як ApoB, Lp(a) та індекс ІКК, як елементи уточнення оцінки ризику, особливо у пацієнтів із низьким або помірним ризиком. У процесі пошуку було ідентифіковано великі когортні дослідження, однак їх результати щодо цих факторів виявилися непослідовними, а клінічне значення – несуттєвим. Найбільший позитивний вплив мав ІКК, однак без суттєвого клінічного значення, що також був пов'язаний із додатковими витратами та потенційними ризиками.

Такий висновок узгоджується з позицією Спеціальної групи із профілактичних послуг США, яка не рекомендує рутинне включення цих факторів до оцінки ризику. Водночас у деяких випадках вони можуть бути корисними як допоміжні маркери.

Незважаючи на те, що сучасні засоби дозволяють досягати дуже низьких рівнів ХС ЛПНЩ, наразі недостатньо доказів того, що зниження ХС ЛПНЩ <3,06 ммоль/л або ApoB <3,89 ммоль/л зменшує СС-смертність. Також невідомо, чи це безпечно і економічно доцільно, особливо у пацієнтів із вже призначеною статинотерапією та високим ризиком майбутніх СС-подій.

Таблиця 3. Нестатинові препарати, схвалені FDA для застосування у дорослих пацієнтів із дисліпідемією

Препарат	Алірокумаб	Еволокумаб	Інксісіран	Бемпедоева кислота	ЕПК	ЕПК + ДГК	Ніацин
Механізм дії	Повністю людське моноклональне антитіло, яке зв'язує PCSK9, перешкоджаючи деградації ЛПНЩ-рецептора, тим самим збільшуючи кліренс ХС ЛПНЩ	Повністю людське моноклональне антитіло, яке зв'язує PCSK9, перешкоджаючи деградації ЛПНЩ-рецептора, тим самим збільшуючи кліренс ХС ЛПНЩ	Мала інтерферувальна РНК, яка пригнічує синтез PCSK9, збільшуючи експресію ЛПНЩ-рецептора і кліренс ХС ЛПНЩ	Пригнічує активність аденозин-трифосфат-цитратліази, тим самим зменшуючи синтез ХС у печінці, підвищуючи експресію ЛПНЩ-рецептора і кліренс ХС ЛПНЩ	Зменшення вироблення печінкою ЛПДНЩ; плейотропні ефекти	Зменшення вироблення печінкою ЛПДНЩ; плейотропні ефекти	Численні механізми – від пригнічення вивільнення вільних жирних кислот з адипоцитів до пригнічення секреції ЛПДНЩ печінкою
Спосіб застосування	Підшкірна ін'єкція	Підшкірна ін'єкція	Підшкірна ін'єкція	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально
Дозування	75-150 мг що 2 тижні або 300 мг щомісяця	140 мг що 2 тижні або 420 мг щомісяця	284 мг одноразово перша доза, далі – через 3 місяці друга доза, далі – що 6 місяців	180 мг/добу	2 г двічі на день під час їди	4 г на день або 2 г двічі на день	500 мг протягом 4 тижнів із можливим збільшенням дози на 500 мг що 4 тижні до максимальної 2 г/добу
Користь при АССЗ	↓↓ IM, ↓ смертність від усіх причин	↓↓ IM	Недостатньо доказів щодо користі	↓↓ IM	↓↓ IM	Жодних доказів щодо користі	↓ IM
Ймовірність припинення лікування через побічні ефекти	↑	↑	Недостатньо доказів щодо виникнення побічних ефектів	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑
Потенційні побічні ефекти	Назофарингіт, реакції у місці введення, грип	Назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, біль у спині, реакції у місці ін'єкції	Реакція у місці введення, артралгія, бронхіт	Гіперурикемія, фібриляція передсердь, біль у животі, анемія, тромбоцитоз, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, розрив сухожиль	Кровотеча, тріпотіння/фібриляція передсердь, набряк, подагра, закрп, м'язово-скелетний біль, шлунково-кишковий дистрес	Дисгевзія, диспепсія, тріпотіння/фібриляція передсердь, висип, підвищення рівня печінкових ферментів	Почервоніння, шлунково-кишковий дистрес, подагра, підвищення рівня печінкових ферментів, міалгія, ризик інфікування, підвищення частоти ЦД, тяжкі гіперглікемічні явища, що призводять до госпіталізації, висип, м'язово-скелетний біль
Застереження щодо застосування, проти-показання	Пацієнти, які мають алергію на алірокумаб або його складові	Пацієнти, які мають алергію на еволокумаб або його складові	Пацієнти, які мають алергію на інксісіран або його складові	Пацієнти, які мають алергію на бемпедоеву кислоту або її складові, вагітність, годування грудьми	Пацієнти, які мають алергію на ЕПК або екосапент етил чи їх складові	Пацієнти, які мають алергію на жирні кислоти омега-3 або їх складові	Пацієнти, які мають алергію на ніацин, ніацинамід або їх складові; активне захворювання печінки; активна виразкова хвороба; артеріальний крововилив

Примітки: ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; ↑/↓ – кількість стрілок означає величину користі чи шкоди (від малої до великої).

Окрім того, відсутні переконливі дані, що АроВ – кращий прогностичний маркер, ніж ХС ЛПНЩ, хоча АроВ-вмісні частинки є безпосередніми учасниками атерогенезу, і точна оцінка їх кількості має значення для досліджень. СС-події, пов'язані з ураженням периферичних артерій, були визначені як пріоритетно важливі для пацієнтів, однак відсутність РКД, у котрих би оцінювалися ці явища як кінцеві результати, не дозволяє робити висновки про ефективність інтенсивної ЛЗТ у даній популяції. На додаток, майже не проводилося випробувань щодо початку ЛЗТ у здорових осіб віком понад 65 років, хоча саме вони асоційовані з найвищим ризиком СС-подій.

Зменшення вмісту ТГ викликає значний науковий інтерес, однак наявні дані не свідчать про те, що зниження цього показника саме по собі покращує СС-результати. Це вказує на вищу патофізіологічну значущість АроВ-вмісних частинок, тоді як ТГ більше відображають метаболічну динаміку, а не ризик СС-подій. Відомі дослідження із використанням фібратів або ніацину, проведені за участю пацієнтів на тлі приймання статинів, не показали достовірного зниження частоти СС-ускладнень, незважаючи на зменшення ТГ. Це вказує на те, що рівень ТГ, імовірно, не є критичним параметром для прогнозу ризику. Водночас остаточне розв'язання цього питання потребує спеціально спроектованих досліджень. До того ж, оскільки лише в одному великому випробуванні ЕПК REDUCE-IT було продемонстровано достовірну користь, надзвичайно важливо підтвердити отримані результати у незалежних дослідженнях, щоб забезпечити надійність і відтворюваність ефекту.

Попри те, що дуже високі рівні ТГ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку спонтанного панкреатиту, на сьогодні не проведено жодних проспективних клінічних досліджень, в яких би було підтверджено, що зменшення вмісту ТГ за допомогою будь-якої стратегії лікування реально знижує майбутній ризик виникнення панкреатиту. Хоча публікації демонструють тенденцію до підвищення ризику майже із кожним підвищенням рівня ТГ, наразі незрозуміло, чи є цей зв'язок лінійним, логарифмічним чи має певний поріг, після якого ризик суттєво зростає. Загальновизнано, що ризик істотно зростає при концентрації ТГ понад 55,56 ммоль/л. Цільова група звертає увагу на те, що терапія, спрямована на блокування АроС III, наразі вивчається у клінічних випробуваннях і виступає за порівняння цієї стратегії з активними лікарськими засобами, що знижують рівень ТГ, для оцінки клінічної ефективності.

Терапія статинами залишається базовим компонентом контролю ліпідного профілю, при цьому роль інших гіполіпідемічних препаратів у лікуванні пацієнтів із ЦД 1-го типу наразі оцінити неможливо через відсутність достатніх доказів. Більшість великих випробувань не включали осіб із ЦД 1-го типу, хоча обмежені дані невеликих досліджень свідчать про ефективність і безпеку езетимибу та алірокумабу в цій популяції. Водночас через брак даних щодо СС-наслідків питання залишається відкритим і вказує на незадоволену клінічну потребу.

Окремо розглядається Lp(a) як незалежний фактор ризику ССЗ. Хоча його атерогенний потенціал вищий за ЛПНЩ, поширеність Lp(a) у популяції нижча, і поки що невідомо, чи націлення на цей ліпопротеїн буде ефективною стратегією зниження ризику СС-подій. Враховуючи етнічні відмінності у розподілі цього маркера, ймовірно, існують підгрупи пацієнтів, які можуть отримати більшу користь від відповідної терапії. На сьогодні тривають клінічні випробування третьої фази, спрямовані саме на Lp(a), які можуть допомогти ідентифікувати відповідну популяцію. Також відомо, що інгібітори PCSK9 здатні знижувати рівень Lp(a), але ефект є непоследовним і, ймовірно, залежить від вихідних значень. Якщо майбутні дослідження продемонструють, що зниження Lp(a) супроводжується зменшенням СС-подій, виникне потреба у повторному аналізі ролі інгібіторів PCSK9 як потенційного терапевтичного варіанта для пацієнтів із підвищеним рівнем як ХС ЛПНЩ, так і Lp(a), враховуючи їх подвійну дію.

Підготувала Ірина Климаць

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.endocrinepractice.org*