

Рекомендації щодо ведення пацієнтів із дисліпідемією: огляд нових положень

У 2025 р. робоча група з лікування дисліпідемії Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) представила нові та переглянуті положення рекомендацій щодо ведення пацієнтів із дисліпідемією, які були розроблені у 2019 р. Спираючись на сучасні доказові дані, автори прагнули вдосконалити підходи до діагностики й терапії дисліпідемії та тим самим допомогти лікарям у наданні медичної допомоги хворим. Пропонуємо до вашої уваги огляд новітніх положень настанови.

Робоча група сформулювала діагностичні й терапевтичні підходи, зокрема на основі оцінки співвідношення користі й ризику, що ґрунтуються на відповідних рекомендаціях і доказах. Сила рекомендацій та рівень доказовості наведені в таблицях 1 і 2.

СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК: ОЦІНКА ТА ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДИСЛІПІДЕМІЇ

Атеросклероз зумовлений прогресувальним відкладенням холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та інших ліпопротеїнів, що містять аполіпопротеїн В, у стінці артерії. Це запускає каскад запальних реакцій, що призводять до утворення та формування ускладненої атеросклеротичної бляшки. В міру накопичення атерогенних ліпопротеїнів у стінці артерії атеросклеротична бляшка поступово збільшується, і ризик гострого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ) зростає. ХС ЛПНЩ є не лише фактором ризику АССЗ, але й безпосередньою причиною його розвитку (Ference et al., 2017). Тому зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові має бути основним напрямом профілактики атеросклеротичних серцево-судинних (СС) подій.

Метою визначення ймовірності атеросклеротичних СС-подій є виявлення осіб із підвищеним ризиком, які можуть отримати користь від терапевтичних втручань для зниження рівня ХС ЛПНЩ, та інших модифікованих причин АССЗ. Оцінка абсолютного ризику гострої СС-події має допомогти встановити необхідну інтенсивність зменшення ХС ЛПНЩ (Mendieta et al., 2023).

Численні рандомізовані дослідження продемонстрували, що зменшення вмісту ХС ЛПНЩ знижує ризик як фатальних, так і нефатальних інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічного інсульту, а також ішемічних порушень мозкового кровообігу в басейні периферичної артерії (Baigent et al., 2010; Oyama et al., 2021). Захворюваність на ССЗ (нефатальні ІМ та інсульт) у поєднанні з СС-смертністю краще відображає загальний тягар АССЗ. Саме тому, відповідно до нової рекомендації, доцільне використання таких інструментів, як SCORE2 та SCORE2-OP (замість алгоритму SCORE) для оцінки ризику виникнення ІМ, ішемічного інсульту або фатальних атеросклеротичних СС-подій протягом наступних 10 років у осіб без відомих ССЗ віком від 40 до 89 років (ESC, 2021).

Оцінка за алгоритмом SCORE базується на загальному рівні ХС людини, своєю чергою у SCORE2 та SCORE2-OP початковим показником для оцінки ризику є ХС ліпопротеїнів невисокої щільності, що розраховується як загальний ХС мінус ХС ЛПВЩ. Окрім того, алгоритм SCORE оцінює 10-річний ризик фатальних ССЗ в осіб віком до 70 років, а SCORE2/SCORE2-OP можуть визначати 10-річний ризик як фатальних, так і нефатальних СС-подій також у практично здорових осіб віком ≥ 70 років (до 89 років).

Таким чином, SCORE2 рекомендовано використовувати всім практично здоровим особам віком < 70 років без встановленого АССЗ, цукрового діабету (ЦД), хронічної хвороби нирок,

генетичних/рідкісних розладів ліпідів або порушень контролю артеріального тиску (АТ) для оцінки 10-річного фатального та нефатального СС-ризiku (I, B). Своєю чергою SCORE2-OP доцільно застосовувати всім практично здоровим особам віком ≥ 70 років із такими ж клінічними критеріями, як для вікової категорії < 70 років (I, B).

За загальною концепцією передбачається, що ризик загальних СС-подій у 2-3 рази вищий, ніж фатальних, хоча цей показник може значно варіювати залежно від віку та статі. Примітно, що робоча група ESC/EAS (2025) продовжує наголошувати на тому, що ризик являє собою континуум, а порогові значення, які використовуються у будь-якій моделі СС-ризiku для визначення різних його ступенів, частково є довільними та ґрунтуються на величинах ризiku, за яких користь очевидна у клінічних випробуваннях.

Для уточнення оцінки СС-ризiku доцільно брати до уваги додаткові характеристики, що, як відомо, можуть його підвищувати (Visseren et al., 2021). Згідно з останніми доказами, наявність менш виразного коронарного атеросклерозу з необструктивними бляшками пов'язана із підвищеним ризиком подальшого ІМ (Fuchs et al., 2023). Тож субклінічний коронарний атеросклероз (за даними візуалізації) або підвищений індекс кальцію в коронарних артеріях (за результатами комп'ютерної томографії) слід розглядати як модифікатори ризiku в пацієнтів із помірним ризиком або тих, хто знаходиться у процесі прийняття рішення щодо лікування, для уточнення ступеня ризiku (IIa, B) (Hageman et al., 2023; Fuster et al., 2024).

ОНОВЛЕНІ КАТЕГОРІЇ СС-РИЗИКУ ВІДПОВІДНО ДО АЛГОРИТМІВ SCORE2/SCORE2-OP ДЛЯ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ (ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА)*

Дуже високий ризик

1. АССЗ, підтверджений клінічно або за допомогою візуалізації:
 - клінічно підтверджений АССЗ включає перенесений ГКС (ІМ або нестабільну стенокардію), хронічний коронарний синдром, коронарну реваскуляризацію, інсульт, транзиторну ішемічну атаку, захворювання периферичних артерій
 - АССЗ, підтверджений за даними візуалізації, включає ознаки, що є предикторами клінічних подій, як-то велика бляшка або значно підвищений індекс кальцію в коронарних артеріях
2. ЦД з ураженням органів-мішеней чи принаймні трьома основними факторами ризiku, або ранній початок ЦД 1-го типу протягом тривалого часу (> 20 років)
3. Тяжка ХХН (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²)
4. Показник за SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 20\%$ для 10-річного ризiku фатальних або нефатальних ССЗ
5. СГ з АССЗ або іншим основним чинником ризiku

Високий ризик

1. Значне підвищення окремих факторів ризiku, зокрема загального ХС > 8 ммоль/л (> 310 мг/дл), ХС ЛПНЩ $> 4,9$ ммоль/л (> 190 мг/дл) або АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст.
2. Пацієнти із СГ без інших основних чинників ризiku
3. Хворі на ЦД без ураження органів-мішеней, за тривалості ЦД ≥ 10 років або з іншим додатковим фактором ризiku
4. Помірна ХХН (рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²)
5. Показник за SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 10\%$ та $< 20\%$ для 10-річного ризiku фатальних чи нефатальних ССЗ

Помірний ризик

1. Молоді пацієнти (із ЦД 1-го типу віком < 35 років або ЦД 2-го типу < 50 років) за тривалості ЦД < 10 років та без інших факторів ризiku
2. Показник за SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 2\%$ та $< 10\%$ для 10-річного ризiku фатальних або нефатальних ССЗ

Низький ризик

Показник за SCORE2 чи SCORE2-OP $< 2\%$ для 10-річного ризiku фатальних або нефатальних ССЗ

Примітки: * Критерії стосуються пацієнтів, що мають будь-який із зазначених станів.

ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, СГ – сімейна гіперхолестеринемія.

Проте варто зазначити, що статинотерапія може сприяти зменшенню кількості атеросклеротичних бляшок та збільшенню кальцифікації, що свідчить про їх стабілізацію (van Rosendaal et al., 2021). Тому індекс кальцію в коронарних артеріях слід інтерпретувати з обережністю у хворих, які отримують статини.

Важливо підкреслити, що інтенсивність рекомендованого зниження рівня ХС ЛПНЩ залежить від індивідуального ступеня ризику. Попередні дослідження вказували на недооцінку СС-ризiku та недостатню ліпідознижувальну терапію (ЛЗТ) у межах первинної профілактики, якщо статини призначати лише пацієнтам групи дуже високого ризику (Mortensen et al., 2022). Однак рекомендація починати ЛЗТ як первинну профілактику не обмежується цією популяцією хворих, а залежить як від оціненого СС-ризiku, так і від вихідного (нелікованого) рівня ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019).

Таким чином, у межах первинної профілактики фармакологічна терапія для зниження рівня ХС ЛПНЩ рекомендована пацієнтам без підтвердженого АССЗ (I, A) (Fulcher et al., 2015; ESC/EAS, 2019):

- із дуже високим ризиком та вмістом ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), *або*
- із високим ризиком та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), попри оптимізацію немедикаментозних заходів, для зниження ризику ССЗ.

Своєю чергою медикаментозне лікування на етапі первинної профілактики з цією ж метою слід розглядати в осіб без підтвердженого АССЗ (IIa, A) (Mihaylova et al., 2012; ESC/EAS, 2019):

- із дуже високим ризиком та концентрацією ХС ЛПНЩ $\geq 1,4$ ммоль/л (≥ 55 мг/дл), але $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл), *або*
- із високим ризиком та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), але $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл), *або*
- із помірним ризиком та ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), але $< 4,9$ ммоль/л (< 190 мг/дл), *або*
- із низьким ризиком та вмістом ХС ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л (≥ 116 мг/дл), але $< 4,9$ ммоль/л (< 190 мг/дл), незважаючи на оптимізацію нефармакологічних заходів, для зниження ризику ССЗ.

НОВІ МЕТОДИ ЛЗТ

Нестатинові методи лікування із доведеною СС-користю, як-от езетиміб, моноклональні антитіла до пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) і бемпедоева кислота – окремо або в комбінації, рекомендовані пацієнтам, які не можуть приймати статини для зниження рівня ХС ЛПНЩ та ризику СС-подій. Вибір має ґрунтуватися на величині необхідного додаткового зниження ХС ЛПНЩ (I, A).

Таблиця 1. **Класи рекомендацій**

Клас	Визначення	Роз'яснення
Клас I	Докази та/або загальна згода стосовно того, що лікування чи процедура мають переваги, є корисними та ефективними	Рекомендовано або показано
Клас II	Суперечливі докази та/або розбіжності в думках щодо користі/ефективності лікування чи процедури	Слід (IIa) або можна (IIb) розглянути
Клас III	Докази або загальна згода, що лікування чи процедура не є корисними/ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими	Не рекомендовано

Таблиця 2. **Рівні доказовості**

Рівень	Визначення
Рівень А	Дані, отримані з багатьох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень В	Дані, отримані з одного рандомізованого або великих нерандомізованих клінічних досліджень
Рівень С	Консенсус думок експертів та/або дані, отримані з невеликих, ретроспективних досліджень, реєстрів

Пацієнти, які не можуть застосовувати статини через побічні ефекти, становлять значну проблему в клінічній практиці. У таких випадках додавання нестатинного ліпідознижувального препарату до статину в максимально переносимій дозі є цінною терапевтичною опцією (ESC/EAS, 2019). У рандомізованому відкритому дослідженні EWTORIA 75 були отримані нові докази, що підтверджують зниження ризику розвитку АССЗ на тлі використання езетимібу без статинів (не обов'язково через їх непереносимість) у літніх осіб віком ≥ 75 років без ішемічної хвороби серця в анамнезі (Ouchi et al., 2019).

Бемпедоева кислота належить до проліків та зменшує вміст ХС ЛПНЩ приблизно на 23% у межах монотерапії, на 18% при застосуванні разом зі статинами та на 38% – у комбінації з езетимібом (Ruscica et al., 2022; Ray et al., 2024). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні CLEAR Outcomes вивчали потенціал бемпедоевої кислоти щодо зниження СС-ризиків у 13 970 осіб із непереносимістю статинів та високою ймовірністю розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) протягом ~41 місяця (Nissen et al., 2023). За результатами, лікування бемпедоевою кислотою знижувало частоту МАСЕ (сукупність СС-смерті, ІМ, інсульту та коронарної реваскуляризації) на 13%. Помітного впливу на летальність через МАСЕ виявлено не було. Однак застосування препарату збільшувало ймовірність підвищення рівня печінкових ферментів, ниркової недостатності, гіперурикемії, подагри, жовчнокам'яної хвороби, зростання кількості тромбоцитів та зниження гематокриту. Оскільки бемпедоева кислота призводить до незначного та оборотного підвищення концентрації сечової кислоти, потрібно обережно використовувати її пацієнтам із подагрою в анамнезі.

Отже, бемпедоеву кислоту слід призначати хворим, які не можуть отримувати статинотерапію для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (І, В). Додавання бемпедоевої кислоти до статинів у максимально переносимій дозі з/без езетимібу слід розглядати в осіб із високим або дуже високим ризиком для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (Іа, С) (Moriarty et al., 2015; Ray et al., 2019). Евінакумаб – моноклональне антитіло до ангіопетин-подібного білка 3, продемонстрував потенційні переваги щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ майже до 50% у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (СГ), в яких статини та інгібітори PCSK9 виявилися малоефективними. Тож застосування евінакумабу варто розглядати у пацієнтів із гомозиготною СГ, які не досягли цільових показників, незважаючи на отримання ліпідознижувальних засобів у максимальних дозах для зменшення вмісту ХС ЛПНЩ (Іа, В) (Gaudet et al., 2024; Wiegman et al., 2024).

Інклісіран, невелика інтерферувальна молекула рибонуклеїнової кислоти (РНК), яка пригнічує синтез PCSK9, може бути альтернативою моноклональним антитілами до PCSK9 (як-от алірокумаб та еволокумаб). У дослідженнях III фази було показано, що інклісіран знижує рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% (Ray et al., 2020). Наразі тривають два випробування щодо оцінки СС-наслідків на тлі використання інклісірану (за участю >16 тис. пацієнтів із ССЗ та 17 тис. осіб зі встановленим АССЗ відповідно), первинні результати очікуються у 2026 та 2027 рр. відповідно.

На рисунку підсумовані дані щодо середнього зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою різних фармакологічних методів лікування, окремо або в комбінації. Слід пам'ятати, що існує значна індивідуальна варіабельність відповіді на будь-який ліпідознижувальний препарат або їх комбінацію, що потребує моніторингу ефективності лікування після старту чи адаптації будь-якої ЛЗТ. Відповідно до рекомендацій, вміст ХС ЛПНЩ слід вимірювати через 4-6 тижнів після ініціації чи інтенсифікації ЛЗТ (ESC/EAS, 2019).

КОМБІНОВАНА ЛЗТ ПІД ЧАС ПЕРВИННОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

Два десятиліття тому було продемонстровано чіткий зв'язок між інтенсивною ЛЗТ та поліпшенням результатів у пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) (de Lemos et al., 2004). Це підтверджує принцип «чим нижче, тим краще» щодо зниження рівня

ХС ЛПНЩ у таких клінічних умовах. ЛЗТ є одним із основних методів лікування пацієнтів із ГКС як у ранній, так і стабілізованій хронічній фазі (Burgne et al., 2023; Vrints et al., 2024).

Пацієнти, які перенесли ГКС, мають високий ризик рецидиву СС-подій, особливо протягом першого року після виписки зі стаціонару. За обсерваційними даними, кумулятивна частота повторного ІМ, інсульту або СС-смерті впродовж 100 днів після епізоду становить 10%, досягаючи 33% через п'ять років (Steen et al., 2022). Навіть за ідеального клінічного сценарію після ГКС хворим може знадобитися до 12 тижнів для отримання ефекту від оптимальної ЛЗТ із дотриманням поетапного підходу (ESC/EAS, 2019).

Ранній період після ГКС відповідає найбільш вразливій фазі після великої коронарної події. Згідно із наявними даними, інтенсивну ЛЗТ відповідно до рекомендацій після виписки зі стаціонару призначають рідко, і більшість пацієнтів не досягають цільових показників (Schubert et al., 2021; Ray et al., 2021). Причини цього є багатофакторними та включають терапевтичну інертність (призначення статинів нижчої інтенсивності), недостатню прихильність до лікування, побічні ефекти на тлі ЛЗТ, небажання хворих приймати статини тощо (Vrints et al., 2024).

У дослідженні IMPROVE-IT було показано, що додавання езетимібу до статинотерапії (симвастатином у дозі 40 мг) протягом <10 днів пацієнтам після ГКС сприяло поступовому зниженню рівня ХС ЛПНЩ та помірному, але значущому зменшенню кількості несприятливих СС-подій (Cannon et al., 2015). Результати невеликих нещодавніх випробувань продемонстрували, що дуже інтенсивна ЛЗТ, розпочата в гострій фазі після ГКС, є ефективною та безпечною для досягнення рекомендованих цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більшості хворих (Leucker et al., 2020; Makhmudova et al., 2023).

Крім того, останні дані досліджень HUYGENS та PACMAN-AMI підтвердили зменшення розміру коронарних бляшок у відповідь на дуже інтенсивне зниження концентрації ХС ЛПНЩ у вразливій популяції пацієнтів із ГКС (Nicholls et al., 2022; Raber et al., 2022). Стійке зменшення кількості несприятливих СС-подій відзначалося навіть тоді, коли зниження рівня ХС ЛПНЩ було суттєвішим за рекомендовані цільові показники.

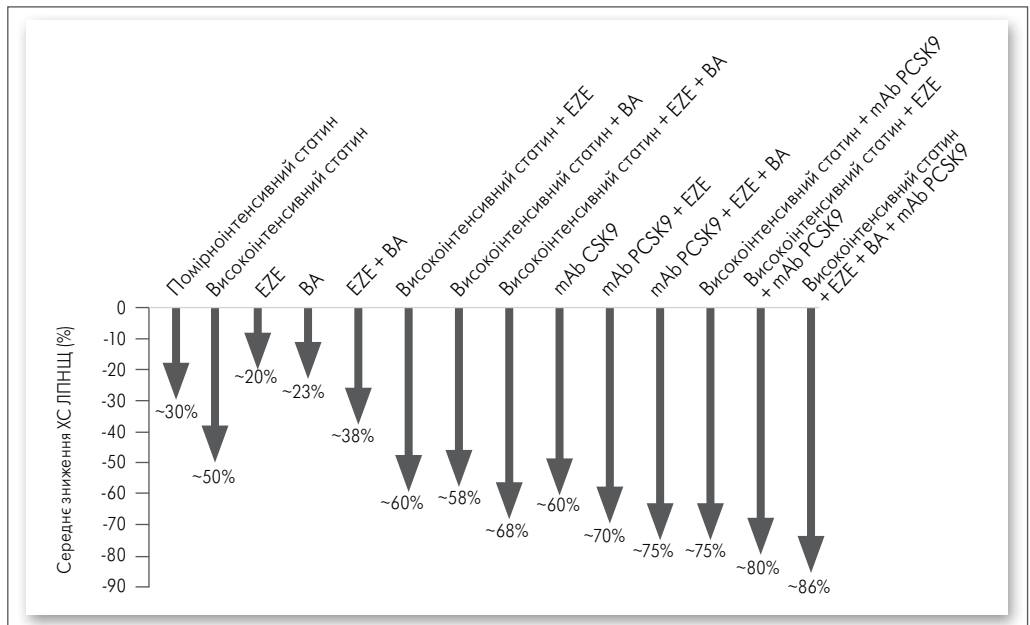


Рисунок. Середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою різних методів фармакотерапії з доведеними перевагами для СС-системи

Примітки: EZE – езетиміб, BA – бемпедоева кислота, mAb PCSK9 – моноклональні антитіла до PCSK9.

На додаток, дані реєстру SWEDENHEART свідчать про найнижчий ризик СС-подій у пацієнтів, які досягли раннього та стійкого зменшення вмісту ХС ЛПНЩ до цільових значень після ІМ (Schubert et al., 2024).

Отже, поетапний підхід до зниження рівня ХС ЛПНЩ після ІМ може призвести до більш пізнього досягнення цільових показників порівняно із ранньою інтенсифікацією лікування (Leosdottir et al., 2023). Ці дані підтверджують переваги терапевтичної стратегії зменшення вмісту ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ГКС за принципом «чим раніше і чим нижче, тим краще» (ESC, 2023).

Варто зауважити, що величина зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на фармакотерапію є передбачуваною на основі вихідних показників ХС ЛПНЩ. Відповідно, значна частка осіб із ГКС може не досягти цільових значень лише за допомогою високоінтенсивних статинів, призначених при виписці з лікарні (Allahyari et al., 2020). Тож потенційною опцією є стратегія раннього інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ, яку слід розглядати в усіх хворих на ГКС, а саме негайний початок статинотерапії у комбінації з одним або кількома нестатинними препаратами із доведеною СС-користю – залежно від потреби та ЛЗТ, яку отримувач пацієнт до ГКС (ESC, 2023).

Вибір препарату для комбінованої терапії має ґрунтуватися на величині необхідного додаткового зниження вмісту ХС ЛПНЩ. Для реалізації раннього та потужного ефекту ЛЗТ доступні декілька ліків та їх комбінацій із різною ефективністю та початком дії (рисунок). Окрім лікування ГКС у гострій фазі, слід контролювати рівень ХС ЛПНЩ через 4-6 тижнів після початку або інтенсифікації ЛЗТ, при цьому наполегливо рекомендовано приймати ліпідознижувальні засоби впродовж життя до досягнення рекомендованих цільових показників (ESC/EAS, 2019).

Таким чином, інтенсифікація ЛЗТ під час первинної госпіталізації з приводу ГКС рекомендована пацієнтам, які отримували будь-які ліпідознижувальні препарати до потрапляння у лікарню, з метою подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ (І, С). Початок комбінованої терапії високоінтенсивними статинами й езетимібом під час первинної госпіталізації з приводу ГКС слід розглядати у хворих, які раніше не отримували лікування та, найімовірніше, не зможуть досягти цільового показника ХС ЛПНЩ лише за допомогою статинів (Іа, В) (Cannon et al., 2015).

ВИМІРЮВАННЯ ЛІПОПРОТЕЇНУ (А)

Дані епідеміологічних та генетичних досліджень підтверджують імовірний причинно-наслідковий і прямий безперервний зв'язок між високим рівнем ліпопротеїну (а) (Lp(a)) у плазмі крові та більшим ризиком виникнення АССЗ і стенозу аортального клапана (САК) (Kronenberg et al., 2022). Нові дані свідчать про те, що висока концентрація Lp(a) може зумовлювати більшу ймовірність АССЗ та САК, ніж ХС ЛПНЩ (Bjornson et al., 2024). Є докази, що найбільші ризики за високого рівня Lp(a) стосувалися розвитку ІМ та САК, менші – захворювань периферичних артерій і серцевої недостатності, а найнижчі – ішемічного інсульту та смерті через ССЗ і будь-які причини (Thomas et al., 2023; Kraaijenhof et al., 2025).

Кожна доросла людина має провести вимірювання Lp(a) принаймні один раз у житті (ESC/EAS, 2019). Скринінг особливо важливий для молодих хворих на СГ або передчасне АССЗ за відсутності інших факторів ризику, осіб із сімейним анамнезом передчасного АССЗ або високого рівня Lp(a) та пацієнтів із помірним ризиком чи тих, хто знаходиться у процесі прийняття рішення щодо лікування для уточнення ступеня ризику. Показник Lp(a) може зростати після менопаузи, тому жінкам доцільно провести повторне вимірювання, особливо якщо рівні до менопаузи були граничними (Simony et al., 2022).

Чи впливає зниження рівня Lp(a) на зменшення ймовірності прогресування АССЗ та САК, ще належить вивчити. За відсутності специфічної терапії для зменшення Lp(a) доцільними є ранній контроль факторів ризику та інтенсивніше зниження вмісту ХС ЛПНЩ, враховуючи як абсолютний СС-ризик, так і рівень Lp(a). Отже, клінічне рішення має залежати

від величини підвищення Lp(a) та інших чинників ризику в пацієнта, а у разі високого Lp(a) хворим слід наполегливо рекомендувати почати або продовжувати високоінтенсивну статинотерапію (Willeit et al., 2018).

Наразі в рандомізованих клінічних випробуваннях тестуються специфічні препарати для зниження рівня Lp(a). Є дані, що ін'єкційна РНК-терапія (антисенсовими олігонуклеотидами або малими інтерферувальними РНК), спрямована на продукцію аполіпопротеїну (a) в гепатоцитах, знижує концентрацію Lp(a) на 80-98% (Nissen et al., 2023; O'Donoghue et al., 2022).

Таким чином, рівень Lp(a) більш ніж 50 мг/дл (105 нмоль/л) слід розглядати в усіх дорослих як фактор підвищення СС-ризiku, причому чим більший вміст Lp(a), тим вищий ризик (Іа, В) (Berman et al., 2024).

ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЯ

Рівень тригліцеридів (ТГ) пов'язаний із СС-ризиком незалежно від рівня ХС ЛПНЩ (Balling et al., 2023). Щодо фармакологічного лікування гіпертригліцеридемії, статини є рекомендованими препаратами першої лінії для зниження ризику ССЗ у пацієнтів із високим ризиком (ESC/EAS, 2019).

Доступні на даний час фібрати (гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат) мають помірний ефект щодо зниження рівня ТГ (Wang et al., 2015). Фенофібрат та безафібрат приводять до незначного зменшення вмісту ХС ЛПНЩ, але не МАСЕ (як-от ІМ, ішемічний інсульт, СС-смерть) або загальної летальності у хворих на статинотерапії. Зниження частоти нефатального ІМ спостерігалось лише в осіб з атерогенною дисліпідемією (із низьким ХС ЛПВЩ та високим ТГ) (Group et al., 2010).

Що стосується поліненасичених жирних кислот ω -3, у межах дослідження STRENGTH, результати якого були опубліковані після виходу рекомендацій ESC/EAS (2019), не вдалося показати користь від комбінованого препарату з ейкозапентаєнковою та докозагексаєнковою кислотами у 13 078 пацієнтів (70% із ЦД та 56% зі встановленим АССЗ) щодо зменшення МАСЕ (СС-смерть, нефатальні ІМ та інсульт, коронарна ревазуляризація і нестабільна стенокардія, що потребує госпіталізації) (Nicholls et al., 2020). Причини неузгодженості отриманих даних STRENGTH порівняно із позитивними результатами дослідження REDUCE-IT, опублікованими у 2019 р., можуть бути пов'язані з відмінностями в аналізованих популяціях, активних лікарських засобах або складі плацебо (Ridker et al., 2022; FDA, 2024). З огляду на новіші докази STRENGTH, оновлені положення включають рекомендацію, відповідно до якої застосування ікозапент етилу у високих дозах (2х2 г/добу) слід розглядати в комбінації зі статиною у пацієнтів із високим або дуже високим ризиком та підвищеним рівнем ТГ – показником натщесерце 1,52-5,63 ммоль/л (135-499 мг/дл) – для зниження ризику СС-події (Іа, В) (Nicholls et al., 2020; Bhatt et al., 2019).

Воланесорсен – це антисенс-олігонуклеотид, який селективно зв'язується з інформаційною РНК аполіпопротеїну С-III (ApoC-III) у печінці та знижує рівень ApoC-III, ТГ і хіломікронів у плазмі крові. У подвійному сліпому рандомізованому 52-тижневому дослідженні ІІ фази, що включало 66 пацієнтів із синдромом сімейної хіломікронемії (ССХ) та значно підвищеним рівнем ТГ, воланесорсен знижував рівень ТГ на 77% протягом трьох місяців. До поширених побічних ефектів препарату належать тромбоцитопенія, що потребує частого моніторингу, та реакції у місці ін'єкції (Witztum et al., 2019). Метааналіз даних трьох рандомізованих контрольованих досліджень за участю 207 пацієнтів зі збільшеним вмістом ТГ показав значне зниження ризику гострого панкреатиту протягом ~8 місяців (Alexander et al., 2024). Воланесорсен схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) як доповнення до дієти у дорослих пацієнтів із генетично підтвердженим ССХ та високим ризиком панкреатиту, в яких відповідь на дієтичні заходи та терапію для зниження рівня ТГ була недостатньою. Отже, призначення воланесорсену (300 мг/тиждень) може бути доцільним в осіб із тяжкою гіпертригліцеридемією (>8,5 ммоль/л, або >750 мг/дл), зумовленою ССХ, для зниження концентрації ТГ та ризику панкреатиту.

Наразі нові лікарські засоби для зниження рівня ТГ тестуються у рандомізованих клінічних випробуваннях. Ін'єкційні РНК-препарати (антисенс-олігонуклеотиди або малі інтерферувальні РНК), спрямовані на ApoC-III, можуть знижувати рівень ТГ до 80% залежно від дози, інтервалу введення, конкретного агента та популяції пацієнтів (Bergmark et al., 2024; Watts et al., 2025).

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА СТАТИНАМИ В ОСІБ ІЗ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Пацієнти з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) мають вдвічі вищий ризик розвитку АССЗ порівняно із загальною популяцією. Основні механізми включають хронічне запалення, активацію імунної системи, дисліпідемію, спричинену антиретровірусною терапією, та традиційні фактори СС-ризiku. СС-ризик в осіб із ВІЛ часто недооцінюється (Ntsekhe et al., 2023; Triant et al., 2018).

Відповідно до настанови ESC/EAS (2019), ЛЗТ (переважно статини) має розглядатися у пацієнтів із ВІЛ та дисліпідемією групи високого ризику для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (Па, С). Нещодавно опубліковані результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження REPRIVE за участю 7769 пацієнтів віком 40-75 років із ВІЛ та низьким/помірним ризиком АССЗ, які отримували АРТ і статин на етапі первинної профілактики, обґрунтовують оновлення рекомендацій щодо статинотерапії при ВІЛ (Grinspoon et al., 2023). Учасники були рандомізовані для отримання пітавастатину в дозі 4 мг/добу або плацебо. Первинною кінцевою точкою були МАСЕ, що включали СС-смерть, ІМ, госпіталізацію із приводу нестабільної стенокардії, інсульт, транзиторну ішемічну атаку, реваскуляризацію або смерть з невідомої причини. Дослідження було передчасно припинене після медіани спостереження 5,1 року у зв'язку з очевидним ефектом, а саме зниженням частоти МАСЕ на 35% у групі пітавастатину порівняно із плацебо. Ефективність була подібною у чоловіків та жінок, що є важливим відкриттям, оскільки зазвичай жінки мають вищий ризик розвитку АССЗ, пов'язаного з ВІЛ (Kentoffio et al., 2022).

При одночасному застосуванні певних статинів та специфічних антиретровірусних засобів може спостерігатися значна медикаментозна взаємодія, що слід враховувати при виборі статину в цій популяції хворих (Grinspoon et al., 2023). У дослідженні REPRIEVE пітавастатин не взаємодіяв з антиретровірусними препаратами.

Отже, відповідно до оновленої рекомендації, терапію статинами слід розглядати в осіб віком ≥ 40 років із ВІЛ у межах первинної профілактики, незалежно від СС-ризiku та рівня ХС ЛПНЩ, для зменшення ймовірності СС-подій; вибір статинів має ґрунтуватися на потенційній медикаментозній взаємодії (I, V).

Сучасні дані свідчать, що езетиміб як монотерапія або в комбінації зі статинами знижує рівень ХС ЛПНЩ в осіб із ВІЛ, що отримують антиретровірусні препарати (з подібним ефектом, як у пацієнтів без ВІЛ), і добре переноситься, хоча доступних досліджень небагато (Saeedi et al., 2015). Ефект інгібітора PCSK9 (еволокумабу) вивчався у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 464 хворих на ВІЛ (з яких 35,6% з АССЗ), що отримували антиретровірусну терапію. Було показано, що препарат знижував рівень ХС ЛПНЩ на 56,9% порівняно із плацебо та добре переносився (Voccaro et al., 2020). Даних щодо ефективності та безпеки бемпедоевої кислоти або ікозапент етилу при ВІЛ наразі немає.

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У ХВОРИХ НА ОНКОПАТОЛОГІЮ ІЗ ВИСОКИМ АБО ДУЖЕ ВИСОКИМ РИЗИКОМ СС-ТОКСИЧНОСТІ НА ТЛІ ХІМІОТЕРАПІЇ

Лікування на основі антрациклінів є ключовим компонентом низки схем хіміотерапії за багатьох онкологічних захворювань (наприклад, раку молочної залози або лімфоми). Воно пов'язане із розвитком серцевої недостатності у 20% пацієнтів протягом п'яти років, залежно від отриманих накопичених доз (Nequet et al., 2004). Нещодавно у чотирьох рандомізованих випробуваннях оцінювали кардіопротекторну роль статинів у хворих на рак, які отримували терапію на основі антрациклінів.

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні STOP-SA, що включало 300 пацієнтів із лімфомаю, порівнювали ефект аторвастатину в дозі 40 мг/добу та плацебо. Первинна кінцева точка, що визначалася як частка хворих з абсолютним зниженням фракції викиду лівого шлуночка $\geq 10\%$ до кінцевого значення $< 55\%$ через 12 місяців, траплялася частіше при використанні плацебо порівняно із групою аторвастатину (22 vs 9% відповідно) (Neilan et al., 2023). У трьох менших дослідженнях були отримані неоднозначні результати, що можна пояснити різницею в популяціях пацієнтів, розмірах вибірки, величині СС-ризиків або тривалості спостереження (Nabati et al., 2019; Hundley et al., 2022; Thavendiranathan et al., 2023).

Попри неоднозначність доказів, нове положення настанови засвідчує, що призначення статинів слід розглядати у дорослих пацієнтів із високим або дуже високим ризиком розвитку СС-токсичності, пов'язаної з хіміотерапією, для зменшення ймовірності кардіальної дисфункції на тлі застосування антрациклінів (IIa, B). Ця рекомендація базується на позитивних результатах дослідження STOP-SA та двох метааналізах доступних рандомізованих випробувань, у поєднанні з загальною безпекою статинів без побічних ефектів у вигляді гепатотоксичності або міопатії (D'Amaro et al., 2023; Felix et al., 2024).

*Підготувала **Олена Коробка***

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