

А. А. Бова

ОБЗОР ОБНОВЛЕНИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО КАРДИОЛОГИИ ЗА 2016–2017 ГОДЫ

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»

I. Обновлённые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) и ведению пациентов с дислипидемией (2016) [1]:

В рекомендациях в основу поставлена оценка общего сердечнососудистого риска (ССР).

– Если наибольшая переносимая доза статина не позволяет достичь цели – рассмотреть комбинацию с эзетимибом;

– При непереносимости статинов или не достижении целевых показателей может быть назначен ингибитор PCSK9 – эволокумаб (140 мг

Таблица 1. Критерии отнесения пациента в одну из групп риска

Рекомендации ESC-2011	Рекомендации ESC-2016
Очень высокий сердечно-сосудистый риск: – документированное ССЗ; – СД 2 типа или СД 1 типа с поражением органов-мишеней; – ХБП: СКФ < 60 мг/мл/1,73 м ² ; – 10-летний риск по шкале SCORE ≥10 %	Очень высокий сердечно-сосудистый риск: – документированное ССЗ; – СД 2 типа или СД 1 типа с поражением органов-мишеней; – тяжелая ХБП: СКФ < 30 мг/мл/1,73 м ² ; – 10-летний риск по шкале SCORE ≥10 %
Высокий сердечно-сосудистый риск: – значительное повышение одного фактора риска; – 10-летний риск по шкале SCORE ≥5 % и < 10 %	Высокий сердечно-сосудистый риск: – значительное повышение одного фактора риска; – 10-летний риск по шкале SCORE ≥5 % и < 10 %; – умеренная ХБП: СКФ 30–59 мг/мл/1,73 м ²
Умеренный сердечно-сосудистый риск: – 10-летний риск по шкале SCORE ≥1 % и < 5 %	Умеренный сердечно-сосудистый риск: – 10-летний риск по шкале SCORE ≥1 % и < 5 %
Низкий сердечно-сосудистый риск: – 10-летний риск по шкале SCORE < 1 %	Низкий сердечно-сосудистый риск: – 10-летний риск по шкале SCORE < 1 %

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СД – сахарный диабет.

Именно результаты этой оценки (а не исходный уровень холестерина) служат основанием для принятия решений о назначении статинов. Цели лечения остались практически идентичными предыдущей рекомендации (2011 г), как и принцип интенсивной терапии, но изменились рекомендации и по выбору и по комбинированию традиционных липидснижающих средств (статинов, ингибиторов абсорбции холестерина), а также в схемы лечения предложен новый класс препаратов – ингибиторы PCSK9 (протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) (Iib, C). Последовательность действий врача и основные принципы лечения сфокусированы следующим образом:

– Оценить общий сердечно-сосудистый риск пациента;

– Вовлечь пациента в принятие решений по управлению факторами риска;

– Определить целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для данного уровня риска;

– Выбрать статин и дозу, которая могла бы обеспечить необходимое снижение уровня ХС ЛПНП;

– Ответ на лечение статинами является вариabельным, поэтому иожет потребоваться титрование дозы;

1 раза в 2 недели), алирокумаб (150 мг 1 раз в 2 недели).

Снижение уровня ХС ЛПНП ≥ 50 % от исходного должно быть достигнуто у пациентов высокого и очень высокого риска.

В рекомендациях изменились критерии включения в группы риска, так уровень ССР при наличии хронической болезни почек (ХБП) теперь определяется величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

В рекомендациях делается акцент на то, что достижение целевых показателей ХС ЛПНП – важная часть комплексной стратегии снижения ССР, которая должна также включать полноценное питание, умеренные физические нагрузки, контроль массы тела, АД.

Первичной целью липидснижающей терапии является ХС ЛПНП. Общий холестерин (ОХС) следует рассматривать в качестве цели лечения, если другие показатели не достигнуты. Аполипопротеин В (Апо-В) следует рассматривать в качестве вторичной цели лечения, только если определение его уровня доступно. Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также соотношение Апо-В/Апо-А, или ХС не ЛПВП/ХС ЛПНП – не рекомендуются в качестве целей лечения. Нет доказательств, что повышение уровня ХС ЛПВП с помощью лекарственных средств напрямую ассоциируется с профилактикой сердечно-

сосудистых событий, хотя высокие значения ХС ЛПВП рассматриваются как благоприятный предиктор.

Никотиновая кислота больше не является эффективным средством для терапии направленной на увеличение ХС ЛПВП. Статины и фибраты одинаково эффективно повышают уровень ХС ЛПВП.

Липопротеин (а) – независимый генетический фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (МИ), заболеваний периферических артерий, кальцинирующего стеноза аортального клапана. Но его не рекомендуется использовать для скрининга риска в общей популяции.

Для скрининга рассматриваются следующие категории пациентов:

- Ранее начало ССЗ;
- Семейная гиперхолестеринемия (СГХЕ);
- Раннее ССЗ и/или повышение липопротеина (а) в анамнезе;
- Рецидив ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипдемическую терапию;
- 10-летний риск развития фатальных ССЗ при оценке по шкале SCORE $\geq 5\%$.

Целевые уровни ХС ЛПНП были уточнены в новых рекомендациях (табл. 2).

как можно раньше (1–4 день) начать или продолжить терапию высокими дозами статинов при отсутствии противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС ЛПНП (I, A).

Если у пациента с ОКС целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на самой высокой переносимой дозе статина, следует рассмотреть усиление терапии эзетимибом (IIa, B).

Если же целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на самой высокой переносимой дозе статина и/или эзетимиба, следует рассмотреть возможность назначения ингибитора PCSK 9 – отдельно, либо в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов или когда они противопоказаны (IIb, C).

Следует повторно проанализировать липидограмму через 4–6 недель после ОКС, чтобы определить, достигнут ли целевой уровень ХС ЛПНП – 1,8 ммоль/л, снизился ли он на 50 % (если начальный уровень составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л) и существуют ли какие-либо вопросы безопасности. Терапевтическая доза должна быть затем адаптирована. Рутинный короткий курс предварительного лечения (на фоне базовой терапии) высокими дозами статинов (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут)

Таблица 2. Целевые уровни ХС ЛПНП согласно европейским рекомендациям

Рекомендации ESC-2011	Класс рекомендации	Уровень доказательств	Рекомендации ESC-2016	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Очень высокий сердечнососудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и/или 50 % снижение, если цель недостигнута	I	A	Очень высокий сердечнососудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и/или 50 % снижение, если исходный уровень 70–135 мг/дл (1,8–3,5 ммоль/л)	I	B
Высокий сердечно-сосудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 100 мг/л (2,5 ммоль/л)	IIa	A	Высокий сердечно-сосудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 100 мг/л (2,6 ммоль/л) или 50 % снижение, если исходный уровень 100–200 мг/дл (2,6–5,1 ммоль/л)	I	B
Умеренный сердечнососудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 115 мг/дл (3,0 ммоль/л)	IIa	C	Умеренный сердечнососудистый риск: – целевой уровень ХС ЛПНП < 115 мг/дл (3,0 ммоль/л)	IIa	C

Достижение поставленных целей может быть достигнуто при лечении статинами в самой высокой рекомендованной дозе или в наивысшей переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

Пересмотрены подходы к лечению гипертриглицеридемии. У пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов (ТГ) > 2,3 ммоль/л (IIa, B) необходимо рассмотреть лечение. Фибраты больше не являются препаратами выбора, из рекомендаций исключена никотиновая кислота. На первый план выступает терапия статинами (II, A). У пациентов высокого риска, принимающих статины, с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, можно рассмотреть комбинацию фенофибрата со статином (IIa, B).

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), и лиц, которым были проведены перкутанные коронарные вмешательства (ПКВ), рекомендуется

следует рассматривать перед проведением ПКВ у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST (IIa, A).

Для первичной профилактики инсульта у пациентов очень высокого и высокого риска рекомендуется терапия статинами с достижением целевых уровней липидов (I, A). Для вторичной профилактики инсульта рекомендуется интенсивная терапия статинами пациентам, которые перенесли некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) – (I, A).

Заболевания периферических артерий, включая сонные артерии, ассоциируются с очень высоким ССР, и этим пациентам настоятельно рекомендуется липидоснижающая терапия, прежде всего статинами (I, A). Терапия статинами должна быть рассмотрена для предупреждения и замедления прогрессирования аневризмы брюшной аорты (IIa, B).

У пациентов с СД 1 типа и микроальбуминурией и/или ХБП рекомендуется назначение статинов с целью снижения ХС ЛПНП на 50 %, независимо от исходного уровня ХС ЛПНП (I, C).

У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у лиц старше 40 лет без ССЗ, но с одним или более факторами риска или маркерами поражения органов мишеней первичной целью является снижение ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), вторичная цель – снижение ХС не ЛПВП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл) и Апо-В < 80 мг/дл (I, B). У пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска и/или очевидного поражения органов-мишеней уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л – первичная цель лечения.

Пациентов с ХБП III-Стадий следует отнести к категории очень высокого риска (I, A). Использование статинов или комбинации статины+эзетимиб показано больным с ХБП, которым не проводится диализ (I, A).

Пациентам с диализ-зависимой ХБП и отсутствием атеросклеротических ССЗ статины не показаны. Пациентам с ССЗ, которые на момент начала диализа принимают статины, эзетимиб или их комбинацию, терапию этими препаратами следует продолжить.

Лечение статинами рекомендуется пожилым пациентам с установленным ССЗ, так же, как и молодым (I, A). Терапия статинами должна быть рассмотрена у пожилых пациентов, без ССЗ, в частности, при наличии таких факторов риска и состояний как АГ, курение, СД и дислипидемия (IIa, B).

II. Новое руководство Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) и Американской коллегии эндокринологов (ACE) 2017 г. по лечению дислипидемии [2].

Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологов (ACE) выпустили собственные ре-

комендации по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике сердечнососудистых заболеваний.

Общие рекомендации по скринингу на дислипидемию. В качестве первого шага рекомендуется определять наличие факторов риска (ФР), которые позволяют персонализировать оптимальную терапию при дислипидемии (класс А, BEL 1).

Наличие сахарного диабета 2 типа рекомендуется рассматривать как фактор, увеличивающий степень риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом – ССЗАА (класс В, BEL 3).

Наличие сахарного диабета 1 типа рекомендуется считать эквивалентным сахарному диабету 2 типа по степени риска, если продолжительность заболевания более 15 лет или имеется сочетание с двумя или более основными ФР развития ССЗАА (например, альбуминурией, хроническим заболеванием почек 3–4 стадии) или если имеет место плохо контролируемый уровень гликированного гемоглобина А1С или резистентность к инсулину при метаболическом синдроме (класс В, BEL 2). 10-летний риск коронарных событий должен определяться путем детальной оценки с использованием 1 или более нижеприведенных инструментов (в рекомендациях в табл. 3 приведены характеристики, уровни риска и клинические примеры, соответствующие определенным уровням риска) (класс С, BEL 4). Для оценки степени риска ССЗ могут использоваться различные шкалы:

- FraminghamRiskAssessmentTool;
- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA);
- Reynolds Risk Score;
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Таблица 3. Ключевые инструменты для оценки риска сердечно-сосудистой системы: Framingham, MESA, Reynolds и UKPDS

Глобальный риск Framingham Факторы риска включены/вопросы	Группа риска/ Framingham Глобальный Риск (10-летний абсолютный риск ССС)	Клинические примеры
Инструмент оценки риска для расчета 10-летнего риска сердечной смерти для взрослых 20 лет и старше, у которых нет заболеваний сердца или диабета (с использованием данных из FraminghamHeart Изучение):	Высокая > 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Установлено заболевание коронарной артерии • Цереброваскулярное заболевание • Периферическая артериальная болезнь • Аневризма брюшной аорты • Сахарный диабет • Хроническая болезнь почек
	Промежуточный 10–20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Субклиническая болезнь коронарной артерии • Метаболический синдром • Множественные факторы риска^a • Значительно повышенные уровни одного фактора риска^b • Родственники первой степени с ранним началом ишемической болезни сердца

Глобальный риск Framingham Факторы риска включены/вопросы	Группа риска/ Framingham Глобальный Риск (10-летний абсо- лютный риск ССС)	Клинические примеры
Возраст: <input type="checkbox"/> лет Пол: <input type="checkbox"/> Женщина/мужчина Общий холестерин: <input type="checkbox"/> мг/дл Холестерин ЛПВП: <input type="checkbox"/> мг/дл Курильщик (в прошлом месяце): <input type="checkbox"/> Нет/да Систолическое кровяное давление: <input type="checkbox"/> мм рт. ст. Вы в настоящее время применяете какие-либо лекарства для лечения АГ: <input type="checkbox"/> Нет/да	Ниже < 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Может включать женщин с множественными факторами риска, метаболическим синдромом, с 1 или без факторов риска
	Оптималь- ный < 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальные уровни факторов риска и сердечного образа жизни
<ul style="list-style-type: none"> • Высокий риск: более 20 % риска развития сердечного приступа или смерти от коронарной болезни в ближайшие 10 лет. • Промежуточный риск: 10–20 % риск развития сердечного приступа или смерти от ишемической болезни в ближайшие 10 лет. • Низкий риск: менее 10 % риска развития сердечного приступа или смерти от ишемической болезни в ближайшие 10 лет. <ul style="list-style-type: none"> a Пациенты с множественными факторами риска могут попасть в любую из трех категорий с помощью оценки Framingham. b Большинство женщин с одним серьезным фактором риска будет иметь 10-летний риск ≤10 %. 		
Многоэтническое исследование атеросклероза (MESA)	Многоэтническое исследование атеросклероза (MESA)	
MESA 10-летний риск ASCVD с кальцификацией коронарной артерии: Пол: <input type="checkbox"/> Мужской Женский Возраст (45–85 лет): <input type="checkbox"/> лет Кальцификация коронарной артерии: <input type="checkbox"/> Агатстон Раса/этническая принадлежность (выберите один): <input type="checkbox"/> Европеоидная <input type="checkbox"/> Монголоидная <input type="checkbox"/> Афроамериканец <input type="checkbox"/> Латиноамериканец Диабет: <input type="checkbox"/> Да Нет В настоящее время курение: <input type="checkbox"/> Да Нет Семейная история сердечного приступа: <input type="checkbox"/> Да Нет Общий холестерин: <input type="checkbox"/> мг/дл ХС ЛПВП: <input type="checkbox"/> мг/дл Систолическое артериальное давление: <input type="checkbox"/> мм рт. ст. Гиполипидемическая терапия: <input type="checkbox"/> Да/Нет Гипотензивная терапия: <input type="checkbox"/> Да/Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Внешняя проверка подтвердила очень хорошую дискриминацию и калибровку • С-статистика Харрелла варьировалась от 0,779 до 0,816 при проверке существующих исследований • Разница в оцененном 10-летнем риске между событиями и несобытиями была приблизительно 8–9 %, что свидетельствует о отличной дискриминации • Средняя калибровка показала средний прогнозируемый 10-летний риск в пределах 1/2 процента от наблюдаемой скорости события • Тест предсказывает 10-летний риск СС-события 	
Оценка риска по Reynolds	Факторы риска включены / вопросы Результат расчета риска	
Оценка риска по Reynolds предсказывает 10-летний риск сердечного приступа, сердечнососудистых заболеваний или других серьезных сердечных событий у здоровых людей без диабета. Возраст <input type="checkbox"/> Годы(≤80) Курит в настоящее время? <input type="checkbox"/> Да/нет Систолическое артериальное давление <input type="checkbox"/> мм рт. ст. Общий холестерин <input type="checkbox"/> мг/дл или ммоль/л ХС ЛПВП <input type="checkbox"/> мг/дл или ммоль/л Высококочувствительный СРБ <input type="checkbox"/> мг/л Был ли у матери или отца сердечный приступдо 60 лет? <input type="checkbox"/> да/нет	<ul style="list-style-type: none"> • По сравнению с категорией риска 10-летнего риска ATP III/Framingham: <ul style="list-style-type: none"> o Очень небольшое изменение в категоризации лиц с очень низким (< 5 %) риском o 30 % реклассификация тех, которые классифицируются как 5 % до < 10 % риска согласно ATP III o переклассификация 29 % тех, которые классифицируются как риск от 10 % до < 20 % в соответствии с ATP III o переклассификация 25 % тех, которые классифицируются как риск ≥20 % в соответствии с ATP III • риск классифицируется как низкий (< 5 %), от низкого до умеренного (от 5 % до < 10 %), от умеренного до высокого (от 10 % до < 20 %) и высокий (≥20 %) риск ASCVD 	

Глобальный риск Framingham Факторы риска включены/вопросы	Группа риска/ Framingham Глобальный Риск (10-летний абсо- лютный риск ССС)	Клинические примеры
Оценка риска по UKPDS Факторы риска включены/вопросы	Результаты расчета риска	
<p>Модуль риска UKPDS является моделью оценки риска ССС у лиц с СД 2 типа (этот риск до 3 раз больше, чем для населения в целом)</p> <p>Возраст <input type="checkbox"/> Годы</p> <p>Вес <input type="checkbox"/> кг</p> <p>Высота <input type="checkbox"/> см</p> <p>Пол <input type="checkbox"/> Мужской/Женский</p> <p>ХС ЛПВП <input type="checkbox"/> ммоль/л</p> <p>Общий холестерин <input type="checkbox"/> мг/л</p> <p>Систолическое артериальное давление <input type="checkbox"/> мм рт. Ст.</p> <p>Курильщик <input type="checkbox"/> Да/Нет</p> <p>Афро-карибская национальность? <input type="checkbox"/> Да/Нет</p> <p>A1C <input type="checkbox"/> %</p> <p>Сколько лет болеет диабетом <input type="checkbox"/> лет: (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20)</p> <p>Регулярные упражнения в неделю: <input type="checkbox"/> количество раз (1, 2, 3, 4, > 5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Показатели выживаемости, предсказанные моделью оценки риска UKPDS, были аналогичны темпам, наблюдаемым в исследовании UKPDS, а также в пределах непараметрической доверительных интервалов Прогнозируемые коэффициенты выживаемости зависят от факторов риска A1C, артериального давления и липидов Модуль риска UKPDS предоставляет оценку риска и 95 % доверительные интервалы у лиц с СД2 типа, у которых не было сердечных болезней: <ul style="list-style-type: none"> Нефатальная и фатальная ишемическая болезнь сердца Нефатальный и фатальный CVA 	

С о к р а щ е н и я : АТР III = Группа лечения взрослых III; ASCVD = атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; A1C = гликированный гемоглобин; CVA = цереброваскулярная событие; HDL = липопротеин высокой плотности; hsCRP = высокочувствительный С-реактивный белок; ln = натуральный логарифм; MetS = метаболический синдром; MI = инфаркт миокарда; T2DM = сахарный диабет 2 типа; UKPDS = Проспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве.

Особое внимание следует уделять оценке 10-летнего риска ССЗА. А у женщин путем использования шкал Reynolds Risk Score, the Framingham Risk Assessment Tool (класс С; BEL 4).

Дислипидемия в детском и подростковом возрасте должна быть диагностирована как можно раньше для того, чтобы снизить уровень ЛПНП (класс А, BEL 1). Уровень ЛПНП ≥ 130 мг/дл в рекомендациях называется как высокий для детей и подростков, 100–129 мг/дл – пограничный.

В тех случаях когда концентрация ЛПВП более 60 мг/дл, один фактор риска следует вычесть из суммы (бальной оценки) ФР (класс В, BEL 2).

Целевой уровень ТГ менее 150 мг/дл (класс В, BEL 2).

На семейную гиперхолестеринемию (СГХ) должны быть проверены лица, у которых в семье:

- были случаи ранних ССЗАА (определенный ИМ или внезапная смерть в возрасте до 55 лет у отца или другого родственника первой степени или до 65 лет у матери или другого родственника первой степени по матери) или

- регистрировались повышенные уровни холестерина (общий, неЛВП и/или ЛПНП) (класс С, BEL 4).

Ежегодный скрининг на выявление дислипидемии показан всем взрослым с сахарным диабетом (класс В, BEL 2).

В возрасте 20–45 лет для мужчин и 20–55 лет для женщин скрининг надислипидемию показан каждые 5 лет как часть общей оценки риска (класс С, BEL 4).

В возрасте 45–65 лет для мужчин и 55–65 лет для женщины в отсутствие факторов риска ССЗАА скрининг показан не реже одного раза в 1–2 года. Более частое проведение оценки уровня липидов рекомендуется при наличии нескольких факторов риска ССЗАА (класс А, BEL 1).

Частота оценки уровня липидов должна основываться на индивидуальных клинических особенностях пациента и клиническом мышлении врача (степень С, BEL 4).

В возрасте старше 65 лет ежегодный скрининг показан как при отсутствии так и наличии 1 ФР (класс А, BEL 1).

Оценка липидного спектра показана всем пожилым (старше 65 лет) при наличии нескольких общих факторов риска ССЗАА (кроме возраста) (класс С, BEL 4).

Пожилым женщинам скрининг показан в той же степени, что и пожилым мужчинам (класс А, BEL 1).

При наличии данных за СГХ скрининг должен быть проведен в возрасте 3 лет, повторно в возрасте от 9 до 11 лет и затем в возрасте 18 лет (класс В, BEL 3).

Скрининг показан подросткам старше 16 лет каждые 5 лет или чаще, если у них есть ФР ССЗАА:

избыточный вес или ожирение, синдром резистентности к инсулину, СГХ (класс В, BEL 3).

В отступление от рекомендаций кардиологических обществ, эндокринологические ассоциации выпустили собственные руководящие принципы, в которых вернули целевые показатели холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). В текущей версии документа эксперты впервые выделили новую категорию пациентов «экстремального» риска.

К ним отнесены лица:

- с прогрессирующей ИБС, включая случаи нестабильной стенокардии после достижения уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л)
- установленные клинически сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек стадии 3–4 или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией
- с историей ранних сердечно-сосудистых заболеваний у женщин младше 65 лет, мужчин младше 55 лет.

Рекомендации ААСЕ/АСЕ установили целевые значения для пациентов «экстремального» риска: ХС-ЛПНП меньше 55 мг/дл (1,4 ммоль/л), ХС-не-ЛПВП меньше 80 мг/дл (2,1 ммоль/л), аполипопротеин В меньше 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). (табл. 4; 5)

Руководство рекомендует целевые значения ХС-ЛПНП для лиц с очень высоким, высоким/умеренным и низким риском меньше 70, 100 и 130 мг/дл соответственно.

Напомним: в 2013 году обновленное руководство АНА/АСС впервые рекомендовало не придерживаться целевых значений ХС-ЛПНП, а вместо этого варьировать интенсивность терапии статинами.

Рекомендации ААСЕ/АСЕ опубликованы в журнале EndocrinePractice и были обсуждены на прошедшем ежегодном конгрессе ААСЕ 2017 AnnualScientific&ClinicalCongress 3–7 мая в городе Остин, штат Техас.

В таблице 6 приведены основные лекарственные препараты для лечения дислипидемии

Таблица 4. Атеросклеротические категории риска сердечнососудистых заболеваний и цели лечения ХС ЛПНП

Категория риска	Факторы риска/10-летний риск	Цели лечения		
		ХС ЛПНП (мг/дл)	ХС неЛПВП (мг/дл)	АpoB (мг/дл)
Экстремальный риск	– Прогрессирующее атеросклеротическое сердечнососудистое заболевание, включая нестабильную стенокардию у пациентов после достижения ЛПНП < 70 мг/дл – Установленное клиническое сердечно-сосудистое заболевание у пациентов с СД. ХБП 3/4 или гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия – История преждевременных ССС (< 55 мужчин, < 65 женщин)	< 55	< 80	< 70
Очень высокий риск	– Установленная или недавняя госпитализация для заболеваний ОКС, коронарных, каротидных или периферических сосудов, 10-летнего риска > 20 % – Диабет или ХБП 3/4 с 1 или более факторами риска – Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия	< 70	< 100	< 80
Высокий риск	– ≥ 2 факторов риска и 10-летнего риска 10–20 % – Диабет или ХБП 3/4 без каких-либо других факторов риска	< 100	< 130	< 90
Умеренный риск	– ≤ 2 факторы риска и 10-летний риск < 10 %	< 100	< 130	< 90
Низкий риск	– 0 факторов риска	< 130	< 160	Не рекомендован

Таблица 5. Липидные цели для пациентов с риском развития атеросклеротического сердечнососудистого заболевания

Показатель	Цель терапии (мг/дл)
Общий холестерин	< 200
ХС ЛПНП	< 130 (низкий риск) < 100 (умеренный риск) < 100 (высокий риск) < 70 (очень высокий риск) < 55 (экстремальный риск)
ХС ЛПВП	30 выше цели ХС ЛПНП; 25 выше цели ХС ЛПНП (пациенты с экстремальным риском)
ТГ	< 150
Аpo B	< 90 (пациенты с высоким риском ASCVD, в том числе с диабетом) < 80 (пациенты с очень высоким риском с установленным ASCVD или диабетом плюс ≥ 1 дополнительный фактор риска) < 70 (пациенты с повышенным риском)

Таблица 6. Основные лекарственные препараты

Препарат	Рекомендуемая ежедневная дозировка	Дозировка
<i>Статины</i>		
Ловастатин	20 мг	10–80 мг
Правастатин	40 мг	10–80 мг
Симвастатин	20–40 мг	5–80 мг
Флувастатин	40 мг	20–80 мг
Аторвастатин	10–20 мг	10–80 мг
Розувастатин	10 мг	5–40 мг
Питавастатин	2 мг	2–4 мг
<i>Ингибиторы всасывания холестерина</i>		
Эзетемиб	10 мг	10 мг
<i>Ингибиторы PCSK9</i>		
Алирокумаб	75 мг каждые 2 недели	75–150 мг каждые 2 недели
Эволокумаб	140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц	Не применяется
<i>Фибраты</i>		
Фенофибрат	48–145 мг	48–145 мг
Гемфиброзил	1.200 мг	1.200 мг
Фенофибриновая кислота	45–135 мг	45–135 мг
<i>Ниацины</i>		
Немедленного высвобождения	250 мг	250–3.000 мг
Замедленного высвобождения	500 мг	500–2.000 мг
<i>Секвестранты желчных кислот</i>		
Холестирамин	8–16 г	4–24 г
Колестипол	2 г	2–16 г
Колесевелам	3,8 г	3,8–4,5 г
<i>Комбинированная терапия (полипилюля)</i>		
Эзетемиб/симвастатин	10/20 мг	10/10–10/80 мг
Пролонгированный ниацин/симвастатин	500/20 мг	500/20–1.000/20 мг
<i>Ингибитор микросомального белка переноса</i>		
Ломитапид	5 мг с последующим титрованием	5–60 мг
<i>Ингибитор синтеза ApoB</i>		
Мипомерсен (для подкожного введения)	200 мг раз в неделю	200 мг раз в неделю
<i>Омега-3-жирные кислоты</i>		
Этиловые эфиры омега-3-кислот (Ловаза)	4 г в день	4 г в день
Икоспасентэтил (Васцепа)	4 г в день	4 г в день

III. Рекомендации Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний «Кардиоваскулярная профилактика» 2017. [3]

Ключевые положения данных рекомендаций по дислипидемии.

Целевые показатели ХС ЛПНП приведены в табл. 7.

Аполипопротеин В считается маркером риска, аналогичным ХС ЛНП, но имеющим некоторые преимущества с точки зрения меньшей погрешности при лабораторном анализе, особенно у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией ($> 3,4$ ммоль/л (> 300 мг/дл)). В то же время доказательств того, что апо В является лучшим предиктором ССЗ, чем ХС ЛНП, пока нет.

Таблица 7. Рекомендации по контролю уровня липидов в крови

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение на 50 % если исходный уровень между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл)	I	B
У пациентов ВЫСОКОГО РИСКА целевой уровень ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) или снижение на 50 % если исходный уровень между 2,6 и 5,1 ммоль/л (100 и 200 мг/дл)	I	B
У остальных пациентов следует рассмотреть назначение терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП до целевых значений $< 3,0$ ммоль/л (< 115 мг/дл)	IIa	C

Триглицериды. Повышенный в плазме крови уровень ТГ (гипертриглицеридемия) считается важным независимым маркером риска ССЗ, однако связь между этим видом дислипидемии и сердечно-сосудистым риском существенно слабее, чем для гиперхолестеринемии. При этом атерогенность ТГ-богатых липопротеинов обусловлена не столько высоким уровнем ТГ как таковым, сколько повышенным уровнем содержащегося в триглицеридах ХС. Примечательно, что повышенный сердечно-сосудистый риск в большей степени ассоциируется с умеренной гипертриглицеридемией (2,0–9,9 ммоль/л (180–880 мг/дл)), тогда как выраженная гипертриглицеридемия [≥10 ммоль/л (900 мг/дл)], является фактором риска панкреатита.

В настоящее время не получены весомерные основания для обозначения целевых уровней ТГ, вместе с тем данные мета-анализов дают основание полагать, что использование ТГ в качестве мишени терапии может снизить риск ССЗ среди пациентов специфических подгрупп пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛВП.

Гипертриглицеридемия диагностируется при уровне ТГ натощак > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). В то же время не получено очевидных доказательств того, что уровень ТГ ≤ 1,7 ммоль/л следует рассматривать в качестве целевого значения для назначения терапии.

б) предложены и обоснованы отрезные точки, позволяющие оценивать и интерпретировать отклонения в показателях липидного профиля с учетом целевых уровней, представленные в соответствующих рекомендациях по профилактике ССЗ.

Большинство людей принимают пищу в течение дня несколько раз, иногда дополнительно перекусывая между основными приемами пищи. Следовательно, человек в течение суток находится преимущественно в постпрандиальном состоянии.

Очевидно, что липидный профиль, обычно измеряемый в сыворотке или плазме крови, взятой натощак, не отражает среднесуточную концентрацию липидов и, соответственно, реальный уровень сердечно-сосудистого риска, связанный с нарушениями транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови.

Наиболее очевидными преимуществами проведения анализа на липидный спектр крови (включая ТГ) не натощак являются упрощение процедуры забора крови для пациентов, клинико-диагностических лабораторий, центров здоровья, стационаров и врачей общей практики, что будет способствовать повышению приверженности пациентов к сдаче крови и позволит более равномерно распределять нагрузку по забору крови для лечебных учреждений (табл. 8).

Таблица 8. Рекомендации по определению уровня липидов в крови натощак/ненатощак

Предпочтительно не натощак – в большинстве случаев в том числе:	Может потребоваться определение натощак если
<ul style="list-style-type: none"> • Первичный липидный скрининг • Оценка сердечно-сосудистого риска • Пациенты с ОКС • Дети • Больные сахарным диабетом (из-за риска развития гипогликемии) • Пожилые пациенты • Пациенты на стабильной лекарственной терапии • Предпочтение пациента 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень ТГ > 5,0 ммоль/л (440 мг/дл) • Диагностированная гиперлипидемия контролируется врачом липидологом • Медикаментозный контроль гиперлипидемии • Лечение панкреатита обусловленного гипертриглицеридемией • Назначение терапии может вызвать выраженную гипертриглицеридемию • Необходимость в дополнительных анализах натощак (глюкоза) или при мониторинге лекарственной терапии

Определение показателей липидного профиля не натощак

На основании данных крупномасштабных популяционных исследований и регистров, а также согласованной позиции экспертов ведущих научных обществ предложена объединенная позиция Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), в которой:

а) рассмотрены ситуации, когда забор крови натощак для определения липидного профиля неоправдан с точки зрения оценки сердечно-сосудистого риска;

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что различия в уровнях липидов, измеренных при заборе крови натощак и через 1–6 часов после еды, клинически незначительны и составляют:

- для триглицеридов: + 0,3 ммоль/л (26 мг/дл)
- для общего холестерина: – 0,2 ммоль/л (8 мг/дл)
- для ХС ЛНП: – 0,2 ммоль/л (8 мг/дл)
- для ХС неЛВП: – 0,2 ммоль/л (8 мг/дл)

На уровне ХС ЛВП, apoA1, apoB и ЛП(а) состояние натощак/не натощак не влияет. Таким образом:

– Для рутинной оценки липидного профиля взятие крови натощак не рекомендуется;

– Если уровень ТГ в анализе крови, выполненном не натощак, превышает 5,0 ммоль/л (440 мг/дл), рекомендуется провести повторный анализ липидного профиля натощак.

Холестерин липопротеинов высокой плотности

Уровень ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин рассматривается как маркер повышенного сердечнососудистого риска.

Низкий уровень ХС ЛВП, часто в сочетании с триглицеридемией, отмечается при метаболическом синдроме, ожирении, особенно абдоминальном, инсулинорезистентности, низком уровне физической активности, СД 2 типа и ассоциируется с более высоким сердечнососудистым риском. С учетом значимости этого показателя для оценки риска, он введен в модифицированную Шкалу SCORE. В тоже время недавно были получены данные о том, что ХС ЛВП не играет определяющей роли при оценке риска ССЗ.

Липопротеин (а)

Липопротеин-а (ЛП-а) – это фракция ХС ЛНП с повышенным содержанием белка аполипопротеина-А. Высокий уровень ЛП-а ассоциирован с повышенным риском ССЗ. При его выявлении необходимы более активные профилактические мероприятия. Уровень ЛП-а генетически детерминирован. Данный показатель рекомендуется определять у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Отношение аполипопротеин В/аполипопротеинА1

Аполипопротеин А1 (апоА1) – это основной белок ЛВП. С одной стороны, нет сомнения в том, что отношение АпоВ/Апо А1 является одним из наиболее мощных маркеров сердечнососудистого риска, с другой – нет достаточной доказательной базы, позволяющей считать этот маркер целью терапии. Поскольку количественное определение аполипопротеинов достаточно затратно и проводится далеко не во всех лабораториях, определение этого соотношения в рамках программ скрининга не предусмотрено.

Расчетные показатели липопротеинов

Расчетные показатели спектра липопротеидов ХС ЛНП. Уровень ХС ЛНП может быть измерен прямым методом, однако в большинстве случаев этот показатель рассчитывают по формуле Фридвальда:

В ммоль/л: ХС ЛНП = ОХС-ХС ЛВП – (0,45 Ч ТГ)

В мг/дл: ХС ЛНП = ОХС-ХС ЛВП – (0,2 Ч ТГ)

Расчет правомерен только при уровне ТГ < 4,5 ммоль/л (< 400 мг/дл). Не рекомендуется пользоваться данным расчетом и при низком уровне ХС ЛНП (< 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл)).

Прямые методы определения ХС ЛНП менее чувствительны к уровню ТГ плазмы крови, однако при высоком уровне ТГ результаты могут искажаться. Кроме того, значения, полученные различными прямыми методами не всегда идентичны.

Холестерин не ЛВП

Холестерин неЛВП (ХС не-ЛВП) включает в себя весь ХС, входящий в состав ЛНП, липопротеинов промежуточной плотности, ремнантов и ЛОНП, и, таким образом, отражает всю информацию об атерогенных липопротеинах. Уровень ХС не-ЛВП вычисляется по формуле: ХС не-ЛВП = ОХС – ХС ЛВП.

В отличие от расчета ХС ЛНП, при проведении данного расчета не обязательно, чтобы концентрация ТГ была < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). ХС не-ЛВП считается лучшим маркером риска по сравнению с расчетным уровнем ХС ЛНП, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ в плазме крови.

В настоящее время уровень ХС не-ЛВП рекомендуется рассматривать в качестве цели терапии. Целевой уровень ХС не-ЛВП вычисляется как целевой уровень ХС ЛНП + 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) для соответствующих категорий риска.

Холестерин в составе ремнантных липопротеинов

В недавно проведенных исследованиях продемонстрирована причинно-следственная связь между уровнем ХС ремнантных липопротеинов [ОХС – (ХС ЛВП + ХС ЛНП)] и атеросклерозом. Однако ХС ремнантных липопротеинов пока не рассматривается в качестве предиктора или основной цели терапии.

Кого следует лечить и каковы цели терапии?

Представленные Рекомендации отражают консolidированное мнение, основанное на результатах крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований с применением гиполипидемических препаратов. Результаты этих исследований подтверждают, что уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) ассоциирован с низким риском развития сердечно-сосудистых событий. Уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) рассматривается в качестве цели для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с очень высоким ССР (Таблица 8). Снижение уровня ХС ЛНП на 50 % и более от исходного рекомендуется, если этот параметр находился в пределах 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл).

ХС не-ЛВП является альтернативной целью терапии при взятии образцов крови после приема пищи с достижением значений < 2,6, < 3,3 и < 3,8 ммоль/л (< 100, < 130 и < 145 мг/дл) соответственно у пациентов очень высокого, высокого и умеренного/низкого ССР.

ХС не-ЛВП рассматривается как цель терапии у лиц с гипертриглицеридемией. У них уровень апоВ также может рассматриваться в качестве цели терапии с достижением значений < 80 мг/дл и < 100 мг/дл соответственно при очень высоком и высоком ССР.

Стратегия контроля дислипидемии зависит от степени исходного ССР и ХС ЛНП (табл. 9). Польза от при-

Таблица 9. Стратегия контроля дислипидемии в зависимости от исходного уровня сердечнососудистого риска и ХС ЛНП (ммоль/л)

Риск по шкале SCORE, %	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л				
	< 1,8	От 1,8 до < 2,6	От 2,6 до < 4,0	От 4,0 до < 4,9	> 4,9
< 1	Лечение не требуется		Изменение образа жизни		Изменение образа жизни, при отсутствии эффекта – начать терапию
Класс/уровень ≥1 и < 5	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥5 и < 10	Изменение образа жизни		Изменение образа жизни, при отсутствии достижения цели – терапия		
Класс/уровень ≥5 и < 10	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, терапия	Изменение образа жизни, при отсутствии достижения цели – терапия	Изменение образа жизни и терапия у большинства	Изменение образа жизни и терапия	
Класс/уровень ≥10 или очень высокий риск	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

менения гиполипидемической терапии зависит от исходного уровня ССР: чем выше исходный риск, тем большая степень снижения абсолютного риска может быть достигнута. При этом нет различий в степени снижения риска между мужчинами и женщинами, молодыми и пожилыми, больными с СД и без него.

Пациенты с заболеваниями почек

У пациентов с ХБП часто выявляется смешанная дислипидемия (высокие ТГ, высокий уровень ХС ЛНП и низкий ХС ЛВП). Терапия статинами положительно влияет на исходы ССЗ при ХБП и по данным клинических исследований замедляет прогрессирование почечной дисфункции. Описанные эффекты были получены и на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом, в частности, комбинации симвастатин + эзетимиб, но не для монотерапии эзетимибом. При терминальной стадии ХБП начинать терапию статинами не рекомендуется. Если же пациент с тяжелой ХБП уже получает гиполипидемическую терапию, она может быть продолжена, особенно при наличии ССЗ.

Гиполипидемическая терапия

К современным липидснижающим препаратам относятся: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоАредуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ниацин (никотиновая кислота), селективные ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) и новый класс препаратов – ингибиторы протеин конвертазысубтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Ответ на все виды гиполипидемической терапии широко варьирует у разных индивидуумов, поэтому эффект терапии рекомендуется контролировать посредством определения уровня ХС ЛНП.

Статины являются основным классом лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с дислипидемией. Они снижают уровень ХС ЛНП, сердечнососудистую и общую смертность, причем независимо от пола и возраста. Статины (аторвастатин, розувастатин) в дозах, обеспечивающих снижение

уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50 % от исходного, приостанавливают прогрессирование атеросклероза и даже вызывают обратное развитие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Статины умеренно снижают уровни ТГ и потому их назначают как пациентам с изолированной гиперхолестеринемией, так и пациентам с комбинированной гиперлипидемией (гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией).

Если целевой уровень ХС ЛНП на монотерапии статинами не достигнут, следует рассмотреть назначение комбинированной терапии статина с эзетимибом. Результаты мета-анализов подтверждают, что снижение уровня ХС ЛНП – это основное условие получения клинической пользы вне зависимости от используемых подходов.

На фоне статинов возможно повышение уровня сывороточных трансаминаз печени, в связи с чем рекомендуется их мониторинг. Определение уровня трансаминаз печени следует провести перед началом терапии статинами, спустя два месяца после ее начала, в последующем при отсутствии жалоб со стороны больного – один раз в год или при изменении дозы препарата/переходе на другой препарат. В остальных случаях рутинное определение трансаминаз не рекомендуется. В большинстве случаев повышение уровня трансаминаз печени на фоне приема статинов является обратимым и требует временной отмены при очень значительном повышении. Согласно рекомендациям РОПНИЗ от 2014 г., при уровне трансаминаз более 3 верхних границ нормы целесообразно назначить урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 15 мг/кг в течение 3 месяцев и после снижения уровня трансаминаз назначить статины, а при небольшом повышении уровня трансаминаз ≤ 3 норм можно назначить комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг на 3–6 месяцев или до нормализации трансаминаз. Такая практика одновременного назначения статинов и УДХК была изучена в отечественных наблюдательных исследованиях. Тем не менее, эта область нуждается в дальнейшем изучении.

Комбинированная гиполипидемическая терапия

Пациенты с дислипидемией, установленными ССЗ, СД или асимптомным течением атеросклероза не всегда достигают целевых уровней ХС ЛНП на монотерапии статинами.

В этих случаях рекомендуется комбинированная терапия. Наиболее эффективной является комбинация симвастатина с эзетимибом. Эзетимиб можно комбинировать и с другими статинами.

Комбинация никотиновой кислоты со статинами не показана. В последних рандомизированных исследованиях ожидаемой эффективности по снижению сердечнососудистого риска не получено и в настоящее время эта комбинация не рекомендуется к применению.

Фибраты (в частности фенофибрат) назначаются только для снижения высокого уровня ТГ и повышения уровня ХС ЛВП. Доказательная база клинической пользы комбинации статинов с фибратами для снижения сердечнососудистого риска ограничена. В то же время назначение фибратов в комбинации со статинами показано пациентам с СД, у которых на фоне приема статинов отмечается повышенный уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП. При этом наименее безопасной в отношении развития побочных эффектов, в частности миопатии, является комбинация фенофибрата с симвастатином. Наоборот, риск миопатии наиболее высок при сочетании статинов с гемфиброзилом, так что этой комбинации следует избегать. Пациентов следует проинструктировать о возможном появлении признаков миопатии (боли в мышцах, слабость). Для снижения риска развития миопатий фибраты следует рекомендовать утром, а статины вечером.

Таким образом, более половины российского населения имеет уровень ОХС, превышающий 5 ммоль/л.

Примерно треть населения относится к группе очень высокого сердечнососудистого риска. При этом целевые уровни ХС ЛНП на фоне липидснижающей терапии достигаются у 26 %. Большинство российских пациентов на отдаленном этапе после острых коронарных синдромов и вмешательств по реваскуляризации миокарда получают статины, при этом по данным исследования EUROASPIRE IV целевой уровень ХС ЛНП достигается только у 16 % больных. Эти данные указывают на необходимость большего внимания к достижению целевых показателей липидного спектра с использованием современных подходов, изложенных в данном разделе.

Пробелы в доказательной базе, требующие изучения:

- Триглицериды и ХС ЛВП как цель для терапии;
- Может ли снижение уровня ЛП(а) гиполипидемическими препаратами привести к снижению риска ССЗ;
- Как адаптировать ХС не-ЛВП и анализ образцов крови после приема пищи в клиническую практику;
- Действительно ли функциональные продукты и пищевые добавки с липидснижающим эффектом могут безопасно снижать риск развития ССЗ.

Литература

1. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (2016): прежние цели – новые пути. Здоров'я України № 1 (50) февраль 2017 г. стр. 3–4.
2. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. AACE/ACE2017. 87 стр.
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации РФ. Москва 2017. 288 стр.