

А. А. Бова

## НОВЫЕ ЦЕЛИ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ – НАСКОЛЬКО ОНИ РЕАЛИСТИЧНЫ

*Военно-медицинский факультет*

*в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Статья посвящена вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости является гиперлипидемия. Разработаны критерии стратификации риска и определены целевые показатели липопротеинов низкой плотности. Дан анализ последних международных рекомендаций по коррекции липидного обмена. Проанализированы стратегии липиднормализующей терапии, рассмотрены рекомендуемые дозы статинов. Обращено внимание, что введены критерии контроля выраженности системного воспаления – высокочувствительный СРБ. Проанализированы и сопоставлены рекомендации по липиднормализующей терапии разных стран.*

**Ключевые слова:** *сердечно-сосудистые заболеваемость, липопротеины низкой плотности, статины.*

A. A. Bova

**THE NEW TARGETS OF LIPID-CORRECTIVE THERAPY – AS FAR AS PRACTICABLE**

*The article is devoted to primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The most important risk factor for cardiovascular disease is hyperlipidemia. The criteria of risk stratification and targets low-density lipoprotein were developed. The latest international recommendations for the correction of lipid metabolism was analyzed. We analyzed the strategy of lipid-corrective therapy, the recommended doses of statins was considered.*

*We paid attention to that the criteria introduced controls expression of systemic inflammation – high-sensitivity CRP. Analyzed and compared recommendations lipid-corrective treatment of different countries.*

**Key words:** cardio – vascular disease, LDL, statins.

Глобальный профиль болезней и факторов риска за последние годы значительно изменился. В настоящее время неинфекционные заболевания (в первую очередь сердечно-сосудистые и онкологические) являются ведущей причиной эпидемиологического и демографического сдвига. В настоящее время эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний идёт на убыль в наиболее развитых странах, но становится важнейшей проблемой в странах «третьего мира». Сердечно-сосудистая смертность уже превышает количество смертей от инфекционных болезней во многих развивающихся странах Латинской Америки и Азии.

Во всём мире сегодня разработаны подходы к стратификации населения по группам риска. При этом борьба с модифицируемыми факторами риска (артериальная гипертония, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, гиперхолестеринемия и др.) вносит наиболее значимый вклад в снижение сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности (ССС).

Гиперлипидемия – важнейший фактор риска ССЗ. Большинство исследователей полагают, что атеросклероз в значительной мере является проблемой образа жизни. Лекарственная терапия может превзойти по эффективности образ жизни при вторичной профилактике, однако преимущественное применение лекарственной терапии не может быть лучшим решением при первичной профилактике.

Поскольку липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются основными переносчиками холестерина, им уделяется наибольшее внимание в контексте развития атеросклероза. ЛПНП образуются в результате катаболизма липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и выводятся из циркуляции в основном через рецепторы ЛПНП, расположенные на поверхности клеток печени. Холестерин ЛПНП и ЛПОНП называется холестерином, не связанным с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Холестерин не – ЛПВП, рассчитывается как общий холестерин (ОХС) минус холестерин ЛПВП. В ходе проведённых исследований было установлено, что холестерин не – ЛПВП в более значительной мере связан с риском развития

атеросклеротических заболеваний ССЗ, чем холестерин ЛПНП.[1] Термин атерогенный холестерин может быть применён как и холестерину ЛПНП, так и к холестерину не – ЛПВП. Однако необходимо отметить, что в алгоритмах оценки риска показатель ОХС используется часто.

ОХС является менее надёжной мишенью терапии, но может использоваться в качестве маркера, если данные по показателям холестерина липопротеинов недоступны.

Из имеющихся сегодня классов липиднормализующих препаратов наиболее эффективными являются статины. Они блокируют синтез холестерина в печени и увеличивают количество рецепторов к ЛПНП, в результате чего ЛПНП выводятся из крови. Статины также снижают уровни ЛПОНП.

Со дня опубликования в 1980 г. в журнале *Atherosclerosis* статьи о снижении уровня ОХС у пациентов страдающих ИБС на фоне применения несерийного статина – компактина в дозе 50 мг/сут, прошло более 35 лет. За это время было создано несколько поколений статинов и сегодня, по-видимому, настала эра изучения возможностей других классов препаратов усиливать действие статинов. Была сформулирована концепция остаточного (резидуального) риска.

Несмотря на проводимую терапию статинами и значимое снижение исходного уровня ЛПНП и, следовательно, СС-риска, риск смерти от СС-заболеваний и риск развития любого СС-события сохраняется.

Такой риск принято называть остаточным. Остаточный (резидуальный) риск является точкой приложения современных усилий по оптимизации лечения СС-заболеваний. Величина остаточного риска у конкретного пациента регламентируется различными параметрами: уровнем ЛПНП, наличием факторов риска (курение, уровнем аполипопротеина В100 (АpoВ-100), уровнем артериальной гипертензии (АГ), наличием СД и т.д.) [2–4].

В таблице 1 приведены значения остаточного риска в крупных клинических исследованиях.

В таблице 2 показана коррекция статинами сердечно-сосудистого риска (ССР).

Таблица 1. Величина остаточного риска, зафиксированная в ККИ

| Исследование     | Характеристика исследуемых пациентов | Количество пациентов | СС-события в группе плацебо, % | СС-события в группе лечения статинами, % | % снижения риска | Остаточный риск, % |
|------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|------------------|--------------------|
| 4S               | Вторичная профилактика               | 4444                 | 28                             | 19,4                                     | -35              | 70                 |
| LIPID            | Вторичная профилактика               | 9014                 | 15,9                           | 12,3                                     | -25              | 75                 |
| CARE             | Вторичная профилактика               | 4159                 | 13,2                           | 10,2                                     | -28              | 76                 |
| HPS              | Пациенты высокого риска              | 20536                | 11,8                           | 8,7                                      | -29              | 76                 |
| WOSCOPS          | Первичная профилактика               | 6595                 | 7,9                            | 5,5                                      | -26              | 69                 |
| AFCAPS/ТехCAPS   | Первичная профилактика               | 6605                 | 10,9                           | 6,8                                      | -25              | 75                 |
| PROVE IT TIMI-22 | Стандартная vs интенсивная терапия   | 4162                 | 26,3                           | 22,4                                     | -16              | 78                 |
| IDEAL            | Стандартная vs интенсивная терапия   | 8888                 | 13,7                           | 12,0                                     | NS               |                    |
| TNT              | Стандартная vs интенсивная терапия   | 10001                | 10,9                           | 8,7                                      | -22              | 78                 |

Таблица 2. Коррекция статинами ССРиска (%)

| Препарат     | Доза  |       |       |
|--------------|-------|-------|-------|
|              | 10 мг | 20 мг | 40 мг |
| Аторвастатин | -38   | -46   | -51   |
|              | -28   | -35   | -41   |
| Поавастатин  | -19   | -24   | -34   |
| Ловастатин   | НД    | -29   | -31   |
| Флувастатин  | НД    | -17   | -23   |

Примечание: НД – нет данных.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что монотерапия статинами снижает СС-риск на 25–35%, при этом остаточный риск составляет 65–75%. По-видимому, коррекция лечения, направленная на повышение уровня ЛПВП, снижение уровня АпоВ, дальнейшее снижение уровня ЛПНП приведет к снижению остаточного риска.

Такие направления в коррекции уровня ЛПНП рассматриваются как главное направление на современном этапе лечения атеросклероза.

Новые классы гиполипидемических препаратов можно представить в следующем виде:

- ингибиторы МТР
- ингибиторы СЕТР
- ингибиторы PCSK-9
- ингибиторы секреции АпоВ-100
- АроА-1миметики
- Агонисты PPAR $\gamma$ -рецепторов.

Исследования по этим классам идут, некоторые результаты были изложены и в августе 2015 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Лондоне.

В частности были доложены результаты исследования моноклональных антител пропротеин конвертазы субтилизина пепсина 9 типа (PCSK-9). Эффективность анти PCSK-9 антител при семейной ГХС показала, что пациенты на фоне ХС ЛПНП  $\geq 2,5$  ммоль/л на аторвастатине 10 мг, рандоми-

зированные на 2-е группы (1-я – 80 мг аторвастатина – дополнительное снижение ЛПНП на 17% и 2-я аторвастин 80 мг + REGN 727 (анти PCSK-9 антитела) – дало снижение ЛПНП на 65%)

Одобен для клинического применения FDA Lomitapid-ингибитор микросомального белка, переносчика триглицеридов в печени (МТР). Показаниями для его назначения являются: СГХС, ГХС рефрактерная к терапии статинами хиломикронемия. Уровень снижения ЛПНП достигает 50%, при этом повышаются ЛПВП на 12%.

Однако это всё-таки будущее медицины. Сегодня мы имеем довольно высокие цели при вторичной профилактике для коррекции ЛПНП пациентам с различным риском, которые представлены в табл. 3

Таблица 3. Оптимальные уровни ЛПНП для вторичной профилактики

| Группы риска    | Уровень ЛПНП |
|-----------------|--------------|
| • очень высокий | 1,8 ммоль/л  |
| • высокий       | 2,5 ммоль/л  |
| • умеренный     | 3,0 ммоль/л  |

Очень важным является сравнение влияния статинов на липидный профиль, часто это трактуется как «мощность статинов».

Впервые в ККИ CURVES (1998 г.) [1] было выполнено прямое сравнение одинаковых доз статинов. Эти данные даны в табл. 4.

В последнее время в ряде национальных руководств появились рекомендации по применению в качестве стартовых высоких доз статинов (для аторвастатина 40–80 мг/сут, розувастатина 20–40 мг/сут). Изменение подходов обусловлено полученными результатами исследований. Самый крупный мета-анализ, включающий 256 827 пациентов и 181 плацебо-контролируемое исследо-

вание по изучению влияния дозы статины на уровень липидов, выполнен в 2013 г. [3] Данные анализа показали, что при уровне ЛПНП > 150 мг/дл (3,8 ммоль/л) все статины, начиная со стартовых доз, приводят к снижению уровня ЛПНП (кроме ловастатина в дозе < 10 мг и флювастатина < 20 мг).

Эффект всех статинов носил дозозависимый характер и не зависел от возраста пациента, пола, наличия или отсутствия ИБС, исходного уровня ЛПНП. Эффект доз розувастатина > 10 мг оказался идентичным эффектам симвастатина и аторвастатина в дозах > 40 мг.

Таблица 4. Изменение исходного уровня ЛПНП, ЛПВП, ТГ, общего ХС (%)

| Параметр | Доза | Розувастин | Аторвастин | Симвастин | Правастин |
|----------|------|------------|------------|-----------|-----------|
| ЛПНП     | 10   | -45,8      | -36,8      | 28,3      | 20,1      |
|          | 20   | -52,4      | -42,6      | -35,0     | -24,4     |
|          | 40   | -55        | -47,1      | -38,8     | -29,7     |
|          | 80   | NA         | -51,1      | -45,8     | НП        |
| ЛПВП     | 10   | +7,7       | +5,7       | +5,3      | +3,2      |
|          | 20   | +9,5       | +4,1       | +6,0      | +4,4      |
|          | 40   | +9,6       | +4,4       | +5,2      | +5,6      |
|          | 80   | NA         | +2,1       | +6,8      | НП        |
| ТГ       | 10   | -19,8      | 20,0       | -11,9     | -8,2      |
|          | 20   | -23,7      | 22,6       | -17,1     | -7,7      |
|          | 40   | -26,1      | -26,8      | -14,1     | -13,2     |
|          | 80   | NA         | -28,2      | -18,2     | НП        |
| Общий ХС | 10   | -32,9      | -27,1      | -20,3     | -14,7     |
|          | 20   | -37,6      | -31,8      | -25,7     | -17,2     |
|          | 40   | -40,2      | -35,8      | -27,9     | -21,9     |
|          | 80   | NA         | -38,9      | -32,9     | НП        |

Примечание: 534 пациента с исходным уровнем ЛПНП > 60 мг/дл ТГ < 400 мг/дл, лечение 8 недель.

В 2014 г. приняты рекомендации Международного общества атеросклероза (International Atherosclerosis Society – IAS) по лечению дислипидемии (Global recommendations for the management of dyslipidemia) [5]. Было введено понятие «оптимальный уровень ЛПНП < 100 мг/дл». Рекомендо-

вано начинать коррекцию исходного уровня липидов крови с уровня ЛПНП, равного 130–159 мг/дл. Препаратом выбора являются статины. В табл. 5 и 6 даны сравнительные анализы принципов первичной и вторичной профилактики в важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

Таблица 5. Сравнительный анализ принципов первичной профилактики в 4 важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

| ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.<br>[5, 6]  | ACC/AHA 2013 г.<br>[7]  | NICE 2014 г.<br>[8]   | IAS 2014 г., ADA 2015 г.<br>[9, 10]  |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• На основании шкалы SCORE выделяются умеренный, высокий и очень высокий риски</li> <li>• Рекомендованные уровни ЛПНП от 70 до 115 мг/дл, ТГ &lt; 150 мг/дл; ЛПВП &gt; 40 мг/дл (&gt; 1 ммоль/л для мужчин и &gt; 1,2 ммоль/л для женщин)</li> <li>• Расчет соотношения ApoB/ApoA рассматривается как важный прогностический параметр</li> <li>• Монотерапия статинами</li> <li>• Комбинация препаратов разрешена только при недостижении целевого уровня:<br/>статин + фибрат, либо + ниацин, либо + секвестранты желчных кислот</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Расчет риска по шкале</li> <li>• При уровне риска &gt; 7,5% назначить средние дозы статинов</li> <li>• При необходимости перейти на высокие дозы</li> <li>• Не используются целевые уровни ЛПНП</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Расчет риска по шкале QRISK 2</li> <li>• При уровне риска &gt; 10% назначить аторвастатин в дозе 20 мг</li> <li>• У пациентов старше 85 лет целесообразность назначения обсуждается</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вводится понятие оптимального уровня липидов</li> <li>• ЛПНП &lt; 100 мг/дл ТГ &lt; 150 мг/дл не ЛПВП &lt; 130 мг/дл</li> <li>• Коррекция исходного уровня липидов должна начинаться с уровней, близких к оптимальным</li> <li>• ЛПНП 100–129 мг/дл</li> <li>• не – ЛПВП 130–159 мг/дл.</li> <li>• Препараты выбора статины.</li> </ul> |

Примечание: Здесь и в табл. 6 \ ESC/ESA – рекомендации Европейского общества кардиологии/Европейского общества по изучению атеросклероза; JEG – объединенные Европейские рекомендации по профилактике СС-заболеваний, ACC/AHA – рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению ХС крови и снижению атеросклеротического СС-риска у взрослых.

Таблица 6. Сравнительный анализ принципов вторичной профилактики в 4 важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

| ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.  | ACC/AHA 2013 г.  | NICE 2014 г.  | IAS 2014 г., ADA 2015 г.   |
|---|--|---|--|
| [5, 6]  | [7]  | [8]   | [9, 10]  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение целевых уровней ЛПНП &lt; 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) для лиц с очень высоким риском, &lt; 100 мг/дл (2,5) для лиц с высоким риском и &lt; 115мг/дл (3,0) для лиц с умеренным риском</li> <li>• При невозможности достичь целевого уровня - снижение исходного уровня ЛПНП на 50%</li> <li>• Разрешены комбинации статинов + ниацин, либо + фибрат, либо + эзетимиб, либо + секвестранты ЖК</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лицам &lt; 75лет показано назначение высоких доз статинов</li> <li>• Лицам &gt; 75 лет_показано назначение средних доз статинов</li> <li>• Комбинации:статин + любой препарат признаны <u>неэффективными</u></li> </ul> | <p>Всем пациентам рекомендуется аторвастатин 40–80 мг/сут или розувастин 20–40 мг/сут</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение высокими дозами статинов до достижения уровня ЛПНП &lt; 70 мг/дл, не – ЛПВП &lt; 100 мг/дл.</li> <li>• При невозможности достичь рекомендованного уровнем разрешено применение комбинации препаратов</li> </ul> |

NICE – руководство национального института здоровья и доказанной медицинской практики (Care Excellence) Великобритании по коррекции уровня липидов и оценке сердечно-сосудистого риска при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний; IAS – руководство по коррекции дислипидемии Международного общества по изучению атеросклероза; ADA – рекомендации по контролю риска СС-заболеваний Американской ассоциации по лечению сахарного диабета.

Таким образом сегодня статины остаются краеугольным камнем для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и СС-смертности. Значительно изменились подходы к назначаемым дозам статинов В ряде стран для контроля эффективности за системным воспалением при назначении введён высокочувствительный СРБелок.

### Литература

1. *Kafonek, J. P. S., Laurora I., Hunninghake D.* Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998;81(5):582–587.
2. *Karlson, B. W., Barter P. J., Palmer M. K., Lundman P., Nicholls S. J.* patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;9:697–703.

3. *Naci, N.,Brugts J. J., Fleurence R.* Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels:a meta – analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials.*European Journal of Preventive*

4. *Report’of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detector. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* The Expert Panel. *Arch Intern Med.* 1988; 148:36–6Y.

5. *Reiner Z., De BacherG., etal.* ESC/ESA Guidelines for the management of dyslipidemia. *EHJ.* 2011;32:1769–1818.

6. *Perk, J., Gohle H., et al.* Join European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice 2012. *EHJ.* 2012;33:1635–1701.

7. *Stone, N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H., et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129:S1–S45.

8. *Guidelines Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance.* *BMJ* 2014;349:g4356 doi:http://dx.doi. org/10.1136/bmj.g4356.

9. *An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia.* Full Report [www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(13\)00681-3/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(13)00681-3/fulltext).

10. *Cardiovascular Disease and Risk Management* American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2015, 38 Supplement 1 S49-S57 doi:10.2337/dcl5—SO1 1.

Поступила 13.11.2015 г.