

## 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий

**Авторы/члены Рабочей группы:** François Mach\* (Председатель) (Швейцария), Colin Baigent\* (Председатель) (Великобритания), Alberico L. Catapano<sup>1\*</sup> (Председатель) (Италия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Manuela Casula<sup>1</sup> (Италия), Lina Badimon (Испания), M. John Chapman<sup>1</sup> (Франция), Guy G. De Backer (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Brian A. Ference (Великобритания), Ian M. Graham (Ирландия), Alison Halliday (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Terje R. Pedersen (Норвегия), Gabriele Riccardi<sup>1</sup> (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marc S. Sabatine (США), Marja-Riitta Taskinen<sup>1</sup> (Финляндия), Lale Tokgozoglu<sup>1</sup> (Турция), Olov Wiklund<sup>1</sup> (Швеция)

**Рецензенты:** Christian Mueller (Координатор от ESC) (Швейцария), Heinz Drexel (Координатор от EAS) (Австрия), Victor Aboyans (Франция), Alberto Corsini<sup>1</sup> (Италия), Wolfram Doehner (Германия), Michel Farnier (Франция), Bruna Gigante (Швеция), Meral Kayikcioglu<sup>1</sup> (Турция), Goran Krstacic (Хорватия), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Basil S. Lewis (Израиль), Josep Masip (Испания), Philippe Moulin<sup>1</sup> (Франция), Steffen Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Xavier Pintó<sup>1</sup> (Испания), Lorenz Räber (Швейцария), Kausik K. Ray<sup>1</sup> (Великобритания), Željko Reiner<sup>1</sup> (Хорватия), Walter F. Riesen (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Jean-Paul Schmid (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Erik Stroes<sup>1</sup> (Нидерланды), Isabella Sudano (Швейцария), Alexandros D. Tselepis<sup>1</sup> (Греция), Margus Viigimaa<sup>1</sup> (Эстония), Cecile Vindis (Франция), Alexander Vonbank (Австрия), Michal Vrablik<sup>1</sup> (Чешская Республика), Mislav Vrsalovic (Хорватия), José Luis Zamorano Gomez (Испания), Jean-Philippe Collet (координатор КПП от ESC) (Франция)

Формы конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих Рекомендаций, доступны на сайте ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Для получения Дополнительных данных, включая справочную информацию и подробное обсуждение данных, которые послужили основой для Рекомендаций, см. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>

Три Председателя внесли равный вклад в создание данного документа.

\*Адреса для переписки: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 223 727 192, Fax: +41 223 727 229, E-mail: francois.mach@hcuge.ch. Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom. Tel: +44 1865 743 741, Fax: +44 1865 743 985, E-mail: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk. Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, and Multimedita IRCCS, Milan, Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it.

Комитет ESC по практическим руководствам, рецензенты из Национальных кардиологических обществ и Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.

<sup>1</sup>Представляет EAS.

**Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:**

**Ассоциации:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

**Советы:** Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

**Рабочие группы:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций ESC было опубликовано только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть Рекомендаций не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить после подачи письменного запроса в издательство Oxford University Press, издателю *European Heart Journal* как стороне, уполномо-

ченной выдавать такие разрешения от имени ESC ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)).

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC/EAS отражают точку зрения ESC и EAS и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации. ESC и EAS не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленностей между Рекомендациями ESC/EAS и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинские работники в полной мере могут применять Рекомендации ESC/EAS в клинической практике при принятии решений, а также при определении и осуществлении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий; тем не менее, Рекомендации ESC/EAS никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников в плане принятия соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и при непосредственном взаимодействии с ним и/или в случае необходимости с попечителем пациента. Рекомендации ESC/EAS не освобождают медицинских работников от полного и тщательного изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, необходимых чтобы вести каждого пациента с учетом научно обоснованных данных в соответствии со своими этическими и профессиональными обязательствами. В обязанности медицинского работника также входит проверка действующих правил и положений, касающихся лекарств и медицинских изделий, на момент их назначения.

©Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению атеросклероза 2019. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

*Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3826  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

**Ключевые слова:** рекомендации, дислипидемии, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин В, липопротеин(а), остатки липопротеинов, общий сердечно-сосудистый риск, лечение (образ жизни), лечение (лекарства), лечение (приверженность), липопротеины очень низкой плотности, семейная гиперхолестеринемия.

**Рецензенты:** Большакова О.О., д.м.н., зав. НИЛ клинических исследований и доказательной медицины ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Ежов М.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела про-

блем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ Минздрава России, Президент Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА).

**Оригинальная публикация:** European Heart Journal. 2020;41:111-118. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

**Адаптированный перевод на русский язык:** Российское кардиологическое общество.

## 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

*Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3826  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

remnants, total cardiovascular risk, treatment, (lifestyle), treatment (drugs), treatment (adherence), very low-density lipoproteins, familial hypercholesterolaemia.

**Key words:** Guidelines, dyslipidaemias, cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, apolipoprotein B, lipoprotein(a), lipoprotein

## Оглавление

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Список сокращений и условных обозначений.....                                                                      | 125 |
| 1. Преамбула.....                                                                                                  | 126 |
| 2. Введение.....                                                                                                   | 127 |
| 2.1. Что нового в Рекомендациях 2019?.....                                                                         | 128 |
| 3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний? .....                                                   | 128 |
| 3.1. Определение и обоснование .....                                                                               | 128 |
| 3.2. Разработка Рекомендаций объединенной рабочей группы по лечению дислипидемий .....                             | 128 |
| 4. Общий сердечно-сосудистый риск .....                                                                            | 128 |
| 4.1. Определение общего сердечно-сосудистого риска.....                                                            | 128 |
| 4.1.1. Обоснование оценки общего ССР .....                                                                         | 128 |
| 4.1.2. Как использовать шкалы оценки риска.....                                                                    | 134 |
| 4.2. Уровни риска.....                                                                                             | 135 |
| 4.2.1. Значение неинвазивных визуализирующих методов для оценки общего риска развития ССЗ .....                    | 136 |
| 4.2.2. Стратегии терапии, основанные на оценке риска.....                                                          | 138 |
| 5. Липиды и липопротеины.....                                                                                      | 138 |
| 5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов .....                                                              | 138 |
| 5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза .....                                             | 138 |
| 5.3. Доказательства причинной связи липидов и липопротеинов с риском ССЗ атеросклеротического генеза .....         | 139 |
| 5.3.1. ЛНП и риск атеросклероза .....                                                                              | 139 |
| 5.3.2. Липопротеины, богатые ТГ, и риск атеросклероза .....                                                        | 140 |
| 5.3.3. ЛВП и риск атеросклероза.....                                                                               | 140 |
| 5.3.4. Лп(а) и риск атеросклероза.....                                                                             | 140 |
| 5.4. Лабораторное определение уровней липидов и липопротеинов.....                                                 | 141 |
| 5.4.1. Определение липопротеинов .....                                                                             | 141 |
| 5.4.2. Определение липидов.....                                                                                    | 141 |
| 5.4.3. Натощак или не натощак?.....                                                                                | 142 |
| 5.5. Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза..... | 142 |
| 6. Терапевтические мишени и цели .....                                                                             | 143 |
| 7. Изменения образа жизни, направленные на улучшение липидного профиля плазмы .....                                | 145 |
| 7.1. Влияние образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП .....                                                            | 147 |
| 7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов .....                                                           | 148 |

|                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.3. Влияние образа жизни на уровень ХС ЛВП .....                                                      | 148 |
| 7.4. Рекомендации по модификации образа жизни, способствующие улучшению липидного профиля плазмы ..... | 148 |
| 7.4.1. Масса тела и физическая активность .....                                                        | 149 |
| 7.4.2. Пищевые жиры .....                                                                              | 149 |
| 7.4.3. Пищевые волокна и углеводы .....                                                                | 149 |
| 7.4.4. Алкоголь .....                                                                                  | 150 |
| 7.4.5. Курение .....                                                                                   | 150 |
| 7.5. Пищевые добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемий .....                        | 150 |
| 7.5.1. Фитостеролы .....                                                                               | 150 |
| 7.5.2. Моноколин и красный дрожжевой рис .....                                                         | 150 |
| 7.5.3. Пищевые волокна .....                                                                           | 150 |
| 7.5.4. Соя .....                                                                                       | 151 |
| 7.5.5. Поликозанол и берберин .....                                                                    | 151 |
| 7.5.6. N-3 ненасыщенные жирные кислоты .....                                                           | 151 |
| 8. Лекарственные препараты для коррекции дислипидемий .....                                            | 151 |
| 8.1. Статины .....                                                                                     | 151 |
| 8.1.1. Механизм действия .....                                                                         | 151 |
| 8.1.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 151 |
| 8.1.2.1. ХС ЛНП .....                                                                                  | 151 |
| 8.1.2.2. ТГ .....                                                                                      | 151 |
| 8.1.2.3. ХС ЛВП .....                                                                                  | 152 |
| 8.1.2.4. Лп(а) .....                                                                                   | 152 |
| 8.1.3. Другие эффекты статинов .....                                                                   | 152 |
| 8.1.3.1. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                              | 152 |
| 8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия статинов .....                             | 153 |
| 8.1.4.1. Побочные действия на мускулатуру .....                                                        | 153 |
| 8.1.4.2. Нежелательное действие на печень .....                                                        | 154 |
| 8.1.4.3. Повышенный риск развития СД .....                                                             | 154 |
| 8.1.4.4. Повышенный риск геморрагических инсультов .....                                               | 154 |
| 8.1.4.5. Нежелательное действие на функцию почек .....                                                 | 154 |
| 8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия .....                                                            | 154 |
| 8.2. Ингибиторы всасывания холестерина .....                                                           | 155 |
| 8.2.1. Механизм действия .....                                                                         | 155 |
| 8.2.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 155 |
| 8.2.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                                | 155 |
| 8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия .....                                      | 156 |
| 8.3. Секвестранты желчных кислот .....                                                                 | 156 |
| 8.3.1. Механизм действия .....                                                                         | 156 |
| 8.3.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 156 |
| 8.3.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                                | 156 |
| 8.3.4. Нежелательные явления и лекарственные взаимодействия .....                                      | 156 |
| 8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 .....                              | 156 |
| 8.4.1. Механизм действия .....                                                                         | 156 |
| 8.4.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 157 |
| 8.4.2.1. ХС ЛНП .....                                                                                  | 157 |
| 8.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП .....                                                                             | 157 |
| 8.4.2.3. Лп(а) .....                                                                                   | 157 |
| 8.4.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                                | 157 |
| 8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия .....                                      | 158 |
| 8.5. Ломитапид .....                                                                                   | 158 |
| 8.6. Мипомерсен .....                                                                                  | 159 |
| 8.7. Фибраты .....                                                                                     | 159 |
| 8.7.1. Механизм действия .....                                                                         | 159 |
| 8.7.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 159 |
| 8.7.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                                | 159 |
| 8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия .....                                      | 160 |
| 8.8. n-3 жирные кислоты .....                                                                          | 160 |
| 8.8.1. Механизм действия .....                                                                         | 160 |
| 8.8.2. Влияние на липиды .....                                                                         | 160 |
| 8.8.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность .....                                | 160 |
| 8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия .....                                               | 161 |
| 8.9. Никотиновая кислота .....                                                                         | 161 |
| 8.10. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС .....                                                    | 161 |
| 8.11. Дальнейшие перспективы .....                                                                     | 162 |
| 8.11.1. Новые подходы к снижению ХС ЛНП .....                                                          | 162 |
| 8.11.2. Новые подходы к снижению уровня липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов .....                | 162 |
| 8.11.3. Новые подходы к повышению уровня ХС ЛВП .....                                                  | 162 |

|                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.11.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а).....                                                                    | 162 |
| 8.12. Терапевтические стратегии контроля ХС плазмы .....                                                                        | 163 |
| 8.13. Терапевтические стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы .....                                                      | 163 |
| 9. Ведение пациентов с дислипидемиями в различных клинических ситуациях .....                                                   | 166 |
| 9.1. Семейные дислипидемии.....                                                                                                 | 166 |
| 9.1.1. Смешанная семейная гиперлипидемия .....                                                                                  | 166 |
| 9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия .....                                                                                       | 166 |
| 9.1.2.1. Гетерозиготная СГХС.....                                                                                               | 166 |
| 9.1.2.2. Гомозиготная СГХС.....                                                                                                 | 168 |
| 9.1.2.3. СГХС у детей .....                                                                                                     | 168 |
| 9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия.....                                                                                     | 169 |
| 9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии.....                                                                           | 169 |
| 9.1.4.1. Мероприятия, направленные на предупреждение острого панкреатита при выраженной гипертриглицеридемии....                | 170 |
| 9.1.5. Другие генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов.....                                                | 170 |
| 9.2. Женщины .....                                                                                                              | 170 |
| 9.2.1. Статины для первичной и вторичной профилактики.....                                                                      | 170 |
| 9.2.2. Гиполипидемическая терапия другими препаратами.....                                                                      | 171 |
| 9.2.3. Гормональная терапия.....                                                                                                | 171 |
| 9.3. Пожилые пациенты .....                                                                                                     | 171 |
| 9.3.1. Статины для первичной и вторичной профилактики.....                                                                      | 171 |
| 9.3.2. Нежелательные явления, лекарственные взаимодействия и приверженность .....                                               | 171 |
| 9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром.....                                                                              | 172 |
| 9.4.1. Особенности дислипидемии при инсулинорезистентности и СД 2 типа .....                                                    | 172 |
| 9.4.2. Липидснижающая терапия .....                                                                                             | 173 |
| 9.4.2.1. ХС ЛНП.....                                                                                                            | 173 |
| 9.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП .....                                                                                                      | 173 |
| 9.4.3. СД 1 типа.....                                                                                                           | 174 |
| 9.4.4. Коррекция дислипидемии у беременных женщин.....                                                                          | 175 |
| 9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и больные, которым выполняется чрескожное вмешательство на коронарных артериях..... | 175 |
| 9.5.1. Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС .....                                                                           | 175 |
| 9.5.1.1. Статины .....                                                                                                          | 175 |
| 9.5.1.2. Эзетимиб .....                                                                                                         | 176 |
| 9.5.1.3. Ингибиторы PCSK9.....                                                                                                  | 176 |
| 9.5.1.4. n-3 ПНЖК.....                                                                                                          | 177 |
| 9.5.1.5. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС .....                                                                          | 177 |
| 9.5.2. Липидснижающая терапия у пациентов, которым выполняется ЧКВ.....                                                         | 177 |
| 9.6. Инсульт .....                                                                                                              | 178 |
| 9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца .....                                                                            | 178 |
| 9.7.1. Предупреждение СН у пациентов с ИБС .....                                                                                | 178 |
| 9.7.2. Хроническая СН .....                                                                                                     | 178 |
| 9.7.3. Клапанные пороки сердца .....                                                                                            | 179 |
| 9.8. Хроническая болезнь почек.....                                                                                             | 179 |
| 9.8.1. Профиль липопротеинов при ХБП.....                                                                                       | 179 |
| 9.8.2. Снижение риска на фоне терапии статинами у пациентов с ХБП .....                                                         | 180 |
| 9.8.3. Безопасность коррекции уровня липидов у пациентов с ХБП .....                                                            | 180 |
| 9.9. Трансплантация .....                                                                                                       | 180 |
| 9.10. Заболевания периферических артерий .....                                                                                  | 181 |
| 9.10.1. Заболевания артерий нижних конечностей .....                                                                            | 181 |
| 9.10.2. Поражение сонных артерий .....                                                                                          | 182 |
| 9.10.3. Поражение сосудов сетчатки глаза.....                                                                                   | 182 |
| 9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшной аорты .....                                                     | 182 |
| 9.10.5. Атеросклероз почечных артерий .....                                                                                     | 182 |
| 9.11. Другие особые категории пациентов с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза.....                                | 183 |
| 10. Воспаление. ....                                                                                                            | 183 |
| 11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих липидснижающую терапию .....                                    | 184 |
| 12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью липидснижающей терапии .....             | 186 |
| 13. Стратегии, направленные на повышение приверженности к здоровому образу жизни и липидснижающей терапии .....                 | 188 |
| 14. Ключевые положения рекомендаций .....                                                                                       | 188 |
| 15. Недостатки доказательной базы .....                                                                                         | 189 |
| 16. Что делать и чего не следует делать .....                                                                                   | 190 |
| 17. Дополнительные данные .....                                                                                                 | 192 |
| 18. Приложение .....                                                                                                            | 192 |

## Список сокращений и условных обозначений

|                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АГ — артериальная гипертензия                                                                                                                                | BIOSTAT-CHF — BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure                                                        |
| АД — артериальное давление                                                                                                                                   | BIP — Bezafibrate Infarction Prevention                                                                                           |
| апо — аполипротеин                                                                                                                                           | CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study                                                                    |
| ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения                                                                                                                  | CIRT — Cardiovascular Inflammation Reduction Trial                                                                                |
| ГХС — гиперхолестеринемия                                                                                                                                    | CORONA — Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure                                                             |
| ГМГ-КоА — гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктаза                                                                                                           | dal-OUTCOMES — Effects of Dalcatrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome                                           |
| ДИ — доверительный интервал                                                                                                                                  | DASH — Dietary Approach to Stop Hypertension                                                                                      |
| ЕОК — Европейское общество кардиологов                                                                                                                       | EBBINGHAUS — Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects                 |
| ЕОА — Европейское общество по изучению атеросклероза                                                                                                         | EVOLVE II — EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs II                                                                       |
| ЗПА — заболевание периферических артерий                                                                                                                     | EVOPACS — EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome                       |
| ИБС — ишемическая болезнь сердца                                                                                                                             | FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes                                                                   |
| ИМ — инфаркт миокарда                                                                                                                                        | FOURIER — The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk                       |
| КТ — компьютерная томография                                                                                                                                 | GISSI-P — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione                                    |
| КФК — креатинфосфокиназа                                                                                                                                     | HHS — Helsinki Heart Study                                                                                                        |
| ЛВП — липопротеины высокой плотности                                                                                                                         | HPS2-THRIVE — Heart Protection Study-2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events                                |
| ЛНП — липопротеины низкой плотности                                                                                                                          | IDEAL — Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering                                                       |
| ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности                                                                                                                   | ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events                           |
| ЛП(а) — липопротеин(а)                                                                                                                                       | IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial                                                 |
| ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс                                                                                                                              | JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin                       |
| ЛПП — липопротеины промежуточной плотности                                                                                                                   | LEADER — Lower Extremity Arterial Disease Event Reducion                                                                          |
| мРНК — матричная РНК                                                                                                                                         | ODYSSEY Outcomes — Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab                      |
| МС — метаболический синдром                                                                                                                                  | PREDIMED — Prevencion con Dieta Mediterranea                                                                                      |
| ОР — отношение рисков                                                                                                                                        | PROMINENT — Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN PatiENts With DiabeTes                    |
| ОКС — острый коронарный синдром,                                                                                                                             | PURE — The Prospective Urban Rural Epidemiology                                                                                   |
| ОХС — общий холестерин                                                                                                                                       | REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial                                                        |
| ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты                                                                                                                       | REVEAL — Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification                                           |
| НЖК — насыщенные жирные кислоты                                                                                                                              | SEAS — Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis                                                                               |
| РКИ — рандомизированное клиническое исследование                                                                                                             | SECURE-PCI — Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization                                                      |
| САД — систолическое артериальное давление                                                                                                                    | SHARP — Study of the Heart and Renal Protection                                                                                   |
| СГХС — семейная гиперхолестеринемия                                                                                                                          | SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels                                                          |
| СД — сахарный диабет                                                                                                                                         | STAREE — STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly                                                                        |
| СКФ — скорость клубочковой фильтрации                                                                                                                        | STRENGTH — Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatiENts with Hypetriglyceridemia |
| СН — сердечная недостаточность                                                                                                                               | TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction                                                                                      |
| СРБ — С-реактивный белок                                                                                                                                     | TNT — Treating to New Targets                                                                                                     |
| ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание                                                                                                                        | VA-HIT — Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial                                                             |
| ССР — сердечно-сосудистый риск                                                                                                                               | VITAL — VITamin D and Omega-3 Trial                                                                                               |
| ССС — сердечно-сосудистые события                                                                                                                            | WOSCOPS — The West of Scotland Coronary Prevention Study                                                                          |
| ТИА — транзиторная ишемическая атака                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
| ТГ — триглицериды                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |
| ФР — факторы риска                                                                                                                                           |                                                                                                                                   |
| ХБП — хроническая болезнь почек                                                                                                                              |                                                                                                                                   |
| ХС — холестерин                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |
| ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности                                                                                                          |                                                                                                                                   |
| ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности                                                                                                           |                                                                                                                                   |
| ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство                                                                                                                    |                                                                                                                                   |
| ANGPTL3 — дефицит ангиопоэтин-подобного белка 3                                                                                                              |                                                                                                                                   |
| PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| PPAR- $\alpha$ — рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами                                                                                       |                                                                                                                                   |
| 4D — Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie                                                                                                                    |                                                                                                                                   |
| ACCELERATE — Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at High-Risk for Vascular Outcomes |                                                                                                                                   |
| ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes                                                                                                   |                                                                                                                                   |
| ASCEND — A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes                                                                                                        |                                                                                                                                   |
| ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm                                                                                   |                                                                                                                                   |
| AURORA — A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular heaemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events              |                                                                                                                                   |

## 1. Преамбула

Клинические рекомендации суммируют и оценивают доказательную базу, касающуюся определенной проблемы, существующую на момент создания документа, с целью оказания помощи практикующим врачам в выборе наилучшей терапевтической стратегии для конкретного пациента с конкретным заболеванием, с учетом влияния на прогноз и на соотношение риск-польза выбранного терапевтического или диагностического метода. Рекомендации должны помогать врачам в принятии решения в их повседневной практике. Однако окончательное решение, касающееся конкретного пациента, должно быть принято лечащим врачом в процессе обсуждения его с больным.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом по изучению атеросклероза (ЕОА), а также рядом других обществ и организаций было опубликовано большое количество рекомендаций. Поскольку они оказывают влияние на клиническую практику, были разработаны критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы сделать все решения понятными пользователям. Требования, предъявляемые к созданию и опубликованию рекомендаций ЕОК, представлены на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

ЕОК учитывает данные наблюдательных исследований и регистров, которые имеют важное значение

для оценки диагностических/терапевтических, чтобы продемонстрировать соответствие рутинной практики существующим рекомендациям. Рекомендации разрабатываются совместно с образовательными программами, отвечающих культурным и профессиональным потребностям кардиологов и специалистов смежных специальностей. Сбор данных высококачественных наблюдений, через соответствующий промежуток времени после выпуска Рекомендаций ЕОК, поможет оценить уровень реализации Рекомендаций, проверить приоритет ключевых конечных точек, определенных в Рекомендациях ЕОК комитетами по образованию и членами Рабочей группы.

Члены данной Рабочей группы были избраны ЕОК, в т.ч., из Европейской ассоциации превентивной кардиологии и ЕОА, чтобы представлять профессионалов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с конкретной патологией. Избранные эксперты осуществили всестороннюю оценку опубликованных данных, касающихся ведения (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) данной патологии в соответствии с политикой Комитета ЕОК по практическим рекомендациям и одобренную ЕОА. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, в т.ч., определено соотношение риск-польза. При наличии данных, эксперты определяли ожидаемые результаты для большой популяции. Уровень доказательности и сила рекомендаций для каждой опции были взвешены и классифицированы в соответствии с существующими шкалами, как указано в таблицах 1 и 2.

Группы экспертов, участвовавших в написании и рецензировании документа, предоставили данные

Таблица 1

### Классы рекомендаций

| Классы рекомендаций | Определение                                                                                                                                           | Предлагаемая формулировка |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Класс I             | Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b> .                                                                        | Рекомендуется/<br>показан |
| Класс II            | Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики.                             |                           |
| Класс IIa           | Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b> .                                                                  | Целесообразно применять   |
| Класс IIb           | Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения.                                   | Можно применять           |
| Класс III           | Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден. | Не рекомендуется          |

Таблица 2

### Уровни доказательности

|                           |                                                                                                          |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень доказательности А | Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.                      |
| Уровень доказательности В | Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований. |
| Уровень доказательности С | Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.     |

о любых отношениях, которые могли бы быть восприняты в качестве реального или потенциального конфликта интересов. Эти формы были объединены в общий файл и представлены на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларации о конфликте интересов, возникавших в процессе работы над документом, необходимо было сообщать в ЕОК и ЕОА. Рабочая группа получала финансовую поддержку исключительно от ЕОК и ЕОА без привлечения представителей бизнеса в здравоохранении.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям осуществляет наблюдение и координацию процесса подготовки новых рекомендаций рабочими группами, экспертными группами или согласительными комиссиями. Комитет также несет ответственность за поддержку рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются всестороннему рецензированию со стороны Комитета и внешних экспертов, в данном случае, эксперты были выбраны Европейским обществом по изучению атеросклероза. После соответствующего рецензирования Рекомендации должны быть одобрены всеми экспертами Рабочей группы. Окончательная редакция документа одобряется Комитетом ЕОК по практическим рекомендациями и ЕОА и направляется для публикации в журналы “European Heart Journal” и “Atherosclerosis”. Рекомендации публикуются после тщательного анализа научных и медицинских данных и доказательной базы, доступных на момент создания документа.

Задача рекомендаций ЕОК и ЕОА — не только интеграция последних исследований, но также создание обучающих инструментов и внедрение образовательных программ. Для облегчения процесса внедрения рекомендаций создаются сжатый “карманный” формат документа, набор слайдов, буклеты с основными положениями, сводные карты для неспециалистов, а также электронные версии для цифровых приложений (смартфонов, планшетов и т.п.). Эти версии являются сокращенными и, при необходимости, следует обращаться к полному тексту документа, который бесплатно доступен на сайте ЕОК. Приветствуется поддержка, перевод и внедрение всех рекомендаций ЕОК национальными кардиологическими обществами. Необходимо разработать программы по внедрению, поскольку было показано, что исход заболеваний может зависеть от тщательного соблюдения клинических рекомендаций.

Врачам следует полностью учитывать рекомендации ЕОК и ЕОА при формировании клинического суждения, а также при выборе и использовании превентивных, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Однако рекомендации ЕОК и ЕОА ни в коей мере не отменяют индивидуальной ответственности врача за принятие четкого и адекватного решения в отношении проблемы каждого

отдельного пациента, в т.ч., в ходе обсуждения этой проблемы с лечащим врачом пациента, когда это необходимо. Также ответственностью врача является оценка возможности использования препаратов или устройств в момент их назначения в соответствии с существующими правилами и законами.

## 2. Введение

Предыдущие рекомендации ЕОК/ЕОА были опубликованы в августе 2016г [1]. Появление существенного объема новых данных за последние несколько лет требуют издания новых современных рекомендаций.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что ключевым иницирующим событием атерогенеза является накопление холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и других аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеинов, богатых ХС, в стенке артерий [2]. Несколько недавно завершившихся важных плацебо-контролируемых клинических исследований показали, что добавление к терапии статинами эзетимиба или антипропротеина конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) моноклональных антител приводит к дополнительному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, что прямо и независимо коррелирует с абсолютным снижением уровня ХС ЛНП. Более того, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что чем ниже уровень ХС ЛНП, тем ниже риск сердечно-сосудистых событий (ССС) в будущем, при этом отсутствуют как нижний предел показателей ХС ЛНП, так и эффект “J-кривой”. Помимо этого, изучение клинической безопасности таких очень низких значений ХС ЛНП дало весьма обнадеживающие результаты, хотя требует наблюдение в течение более длительного периода. Что касается повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), клинические исследования свидетельствуют о том, что применение доступных в настоящее время лекарственных препаратов не приводит к снижению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Появились также новые данные, касающиеся накопления апоВ-содержащих ремнантных частиц в стенке артерий и их прямого влияния на атеросклероз. И наконец, результаты клинических исследований с применением менделевской рандомизации продемонстрировали важнейшую роль ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ХС, в формировании атеросклеротической бляшки и развитии последующих ССС. Таким образом, нет больше “гипотезы о роли ХС ЛНП”, но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛНП имеет причинно-следственную связь с ССЗ атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровней ХС ЛНП и других липопротеинов, содержащих апоВ, приводит к уменьшению ССС.

Чтобы соответствовать этим новым данным, члены Рабочей группы ЕОК/ЕОА в этих рекомендациях предлагают новые целевые значения ХС ЛНП, а также пересмотренную шкалу стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), особенно в части, касающейся пациентов высокого и очень высокого риска; мы также вводим понятие категории экстремального риска — пациентов, у которых можно ожидать максимального благоприятного клинического эффекта на фоне интенсивного снижения уровня ХС ЛНП.

Эти новые рекомендации ЕОК/ЕОА по липидам обеспечивают новые существенные подходы к ведению пациентов, которые должны помочь клиницистам эффективно и безопасно снижать ССР за счет липид-модифицирующей терапии.

## 2.1. Что нового в Рекомендациях 2019?

Новые рекомендации и новые пересмотренные концепции представлены в таблице 3.

## 3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

### 3.1. Определение и обоснование

ССЗ, среди которых основное место занимают ССЗ атеросклеротического генеза, ответственны более чем за 4 млн смертей ежегодно в Европейских странах. Они убивают больше женщин (2,2 млн), чем мужчин (1,8 млн), хотя в возрасте до 65 лет частота сердечно-сосудистых смертей выше среди мужчин (490 тыс. vs 193 тыс.) [3]. Профилактика — это координированные действия, осуществляемые как на уровне населения, так и на уровне конкретных людей, направленные на устранение или минимизацию эффектов ССЗ и связанной с ними инвалидизации. Все больше пациентов переносят первое ССЗ и имеют высокий риск рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска (ФР), например, сахарного диабета (СД) и ожирения, увеличивается. Важность профилактики ССЗ атеросклеротического генеза несомненна, и она должна осуществляться на популяционном уровне путем внедрения здорового образа жизни [4], а также на индивидуальном уровне с помощью борьбы с неправильным образом жизни и уменьшения факторов ССР, таких как уровень ХС ЛНП и артериальное давление (АД).

### 3.2. Разработка Рекомендаций объединенной рабочей группы по лечению дислипидемий

Данные рекомендации представляют собой согласительный документ, основанный на доказательствах, Европейской рабочей группы, включающей ЕОК и ЕОА.

Путем оценки имеющейся доказательной базы и выявления существующих пробелов в знаниях,

касающихся лечения дислипидемий, Рабочая группа сформулировала положения, которые должны помочь клиницистам в принятии решений, направленных на профилактику ССЗ атеросклеротического генеза путем модификации уровней липидов плазмы.

Данный документ разработан для врачей с целью облегчения их взаимодействия с пациентами в отношении имеющегося уровня ССР и необходимости соблюдения здорового образа жизни, а также ранней модификации уровня липидов. Кроме того, Рекомендации предоставляют врачам инструменты, позволяющие внедрять современные терапевтические стратегии, а также интегрировать эти стратегии в национальные и региональные программы профилактики и транслировать на уровне оказания медицинской помощи в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014 [5].

Профилактика ССЗ должна осуществляться на протяжении всей жизни [1]. Это означает, что помимо изменения образа жизни и уменьшения ФР у пациентов с уже имеющимися ССЗ атеросклеротического генеза и у лиц с высоким риском их развития, люди всех возрастов должны стремиться к поддержанию здорового образа жизни.

## 4. Общий сердечно-сосудистый риск

### 4.1. Определение общего сердечно-сосудистого риска

В данном документе ССР определяется как вероятность развития ССЗ атеросклеротического генеза у конкретного пациента в течение определенного промежутка времени. Общий ССР отражает сочетанный эффект нескольких ФР в отношении оценки риска. В данных Рекомендациях мы обращаемся к липидному профилю как компоненту общего ССР и методам его коррекции.

#### 4.1.1. Обоснование оценки общего ССР

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза в клинической практике подчеркивают необходимость оценки общего ССР. Профилактика ССЗ атеросклеротического генеза у конкретного пациента ассоциирована с его или ее общим ССР: чем выше риск, тем более агрессивным должно быть вмешательство.

Существует большое число способов оценки риска, которые были всесторонне оценены (Дополнительная таблица 1 в разделе Дополнительных данных). В большинстве рекомендаций используются одну из этих шкал оценки риска [6-8]. В идеале, шкалы оценки риска должны быть основаны на когортных данных, специфичных для каждой страны. Однако в большинстве стран таких шкал не существует. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) может быть адаптирована для использования в раз-

личных популяциях с помощью учета динамики сердечно-сосудистой смертности и распространенности ФР. Калиброванные версии доступны для многих Европейских стран, и их можно найти по ссылке <http://www.heartscore.org>. В настоящее время проводится пересмотр шкал с целью одновременного пре-

доставления измененных шкал, специфичных для всех Европейских стран. Другие шкалы оценки риска — основанные на оценке как фатальных, так и нефатальных событий — также могут быть адаптированы, однако этот процесс будет более обоснован с научной точки зрения в отношении смертности,

Таблица 3

**Новые рекомендации, новые и пересмотренные концепции**

| Новые рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Визуализация с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Лицам с низким и умеренным риском, у которых не удается достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни и фармакотерапии, следует выполнить КТ с целью определения уровня кальция в коронарных артериях.                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Визуализация с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Оценку состояния бляшки в артерии (сонной и/или бедренной) с помощью ультразвука следует провести пациентам с низким или умеренным риском, у которых не удается достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни и фармакотерапии.                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Анализ липидного профиля с целью оценки ССР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Определение уровня Лп(а) следует выполнить хотя бы однократно каждому взрослому с целью выявления лиц с очень высоким наследственным уровнем Лп(а), у которых риск развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни эквивалентен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС, уровень Лп(а) >180 мг/дл (>430 nmol/L).                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Лицам с высоким риском (или выше) с уровнем ТГ между 1,5 и 5,6 ммоль/л (135-499 мг/дл), в дополнение к терапии статинами, следует добавить n-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапент этил 2x2 г/сут.).                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Лечение больных с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для первичной профилактики больных с СГХС высокого риска снижение ХС ЛНП ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (55 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Лечение дислипидемий у больных пожилого возраста</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для первичной профилактики больных пожилого возраста ≤75, в зависимости от степени риска, рекомендовано лечение статинами.                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Лечение дислипидемий у больных пожилого возраста</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Рекомендовано назначение терапии статинами для первичной профилактики пожилым больным >75, при высоком риске и выше.                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Больным с СД 2 типа с очень высоким риском, рекомендуется снижать ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Больным с СД 2 типа с высоким риском, рекомендуется снижать ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Статины рекомендуются больным с СД 1 типа высокого и очень высокого риска. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Рекомендуется усиление лечения статинами до предложения комбинированной терапии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Рекомендуется комбинация статинов с эзетимибом при недостижении целевого уровня.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Рекомендации по коррекции дислипидемий при СД</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Назначение статинов не рекомендуется больным в пре-менопаузе с СД, которые планируют беременность или не пользуются надлежащими контрацептивными средствами.                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Пациентам с ОКС, у которых уровень ХС ЛНП не находится в пределах целевых значений, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба, рекомендовано добавление ингибиторов PCSK-9 как можно раньше после события (при возможности, в ходе госпитализации по поводу ОКС).                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Изменения рекомендаций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Обновления                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Анализ липидного профиля с целью оценки ССР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Анализ липидного профиля с целью оценки ССР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| apoB следует считать альтернативным маркером риска во всех случаях, когда он был определен, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.                                                                                                                                                                                                                                                           | Определение apoB рекомендовано с целью оценки риска, особенно лицами с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или МС, а также с очень низким уровнем ХС ЛНП. Этот показатель может быть использован в качестве альтернативы ХС ЛНП как первичный маркер при скрининге, диагностике и лечении, и ему может быть отдано предпочтение перед показателем ХС не-ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП. |
| <b>Фармакологическая коррекция ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Фармакологическая коррекция ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Если не удалось достичь целевых значений ЛНП, следует назначить комбинацию статина с ингибитором абсорбции ХС.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Если не удалось достичь целевых значений с помощью максимально переносимой дозы статина, рекомендована комбинация с эзетимибом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Фармакологическая коррекция ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Фармакологическая коррекция ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Пациентам очень высокого риска, у которых сохраняется повышенный уровень ХС ЛНП несмотря на терапию максимально переносимой дозой статина в комбинации с эзетимибом, или при непереносимости статинов может быть назначена терапия ингибитором PCSK9.                                                                            | С целью вторичной профилактики пациентам очень высокого риска, у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне приема максимальной переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.<br>Пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска (т.е. при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР), у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне приема максимальной переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9. |
| <b>Лекарственная терапия гипертриглицеридемии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Лекарственная терапия гипертриглицеридемии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Статины могут быть использованы в качестве терапии первой линии для уменьшения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией.                                                                                                                                                                                           | Статины рекомендованы в качестве терапии первой линии для уменьшения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л, 200 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Лечение следует проводить с целью снижения уровней ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), а при наличии ССЗ — <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Если целевые показатели не могут быть достигнуты, следует снижать уровень ХС ЛНП до минимально возможного уровня с помощью адекватной комбинации лекарственных препаратов.                    | Пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска, рекомендуется терапия с целью снижения уровня ХС ЛНП, как минимум, на 50% от исходного уровня или <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Если не удается достичь целевых уровней, рекомендуется комбинированная лекарственная терапия.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Терапия антителами к PCSK9 может быть назначена пациентам с СГХС при наличии у них ССЗ или других факторов, определяющих очень высокий ССР, например, других факторов ССР, семейного анамнеза, высокого уровня Лп(а) или непереносимости статинов.                                                                               | Терапия ингибитором PCSK9 рекомендована пациентам с СГХС, относящимся к категории очень высокого риска, если не удалось достичь целевых показателей с помощью терапии максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Терапия дислипидемии у пожилых пациентов</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Терапия дислипидемии у пожилых пациентов</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Поскольку у пожилых пациентов имеются сопутствующая патология и нарушения фармакокинетики, липид-модифицирующую терапию следует начинать с низких дозы препаратов, а затем титровать их до достижения целевых уровней липидов, которые не отличаются от показателей у более молодых больных.                                     | Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз при наличии значимого ухудшения функции почек и/или факторов, способствующих лекарственным взаимодействиям, а затем титровать их до достижения целевых показателей ХС ЛНП.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Если не удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП с помощью максимально переносимой дозы статина и/или эзетимиба, может быть назначена терапия ингибиторами PCSK9 на фоне липидснижающей терапии или изолированно или в комбинации с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов или противопоказаниями к терапии статинами. | Если не удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП в течение 4-6 нед. применения максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована терапия ингибиторами PCSK9.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Классы рекомендаций**

|         |           |           |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| Класс I | Класс IIa | Класс IIb | Класс III |
|---------|-----------|-----------|-----------|

**Новые разделы**

- Новый раздел посвящен применению неинвазивных методов визуализации с целью классификации общего ССР в связи с рекомендованной липид-модифицирующей терапией.
- Представлено больше информации в отношении биологии и физиологии липидов и липопротеинов, а также их роли в патофизиологии. Обсуждаются данные, полученные в наблюдательных исследованиях, РКИ и генетических исследованиях (менделевская рандомизация), однозначно свидетельствующие о роли ХС ЛНП в развитии ССЗ атеросклеротического генеза, представлена новая информация, касающаяся роли ТГ и ЛВП в развитии риска ССЗ атеросклеротического генеза.
- Новые разделы посвящены новым липид-модифицирующим препаратам, а также подходам к снижению уровней ХС ЛНП, ТГ и Лп(а).
- Новый раздел посвящен обсуждению роли воспаления у пациентов очень высокого риска, а также значению факторов воспаления в качестве терапевтической цели при снижении риска развития ССЗ атеросклеротического генеза.

**• Новые/пересмотренные концепции**

**Более интенсивное снижение ХС ЛНП у пациентов, относящихся к различным категориям риска**

- Для вторичной профилактики пациентам очень высокого риска рекомендуется снижать ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).
- Для пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, которые перенесли второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно того же характера, что и первое событие) на фоне приема максимальной переносимой дозы статина, целевым уровнем ХС ЛНП может быть показатель <1 ммоль/л (<40 мг/дл).
- При первичной профилактике пациентам группы очень высокого риска, не имеющих СГХС, рекомендуется снижение ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Лицам очень высокого риска (не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза при наличии других ФР) рекомендованы такие же целевые значения ХС ЛНП при проведении первичной профилактики.
- Пациентам высокого риска рекомендуется снижение ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).
- Для пациентов группы умеренного риска целевые показатели ХС ЛНП составляют <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).
- Для лиц, относящихся к группе низкого риска, целевые показатели ХС ЛНП составляют <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл).

Обсуждены причины пересмотренных более низких целевых показателей ХС ЛНП в различных группах риска на основании критической оценки существующей доказательной базы, касающейся липид-модифицирующей терапии и ее влияния на ССР.

**Фармакологические стратегии, направленные на снижение ХС ЛНП**

В разделе, посвященном фармакологическим стратегиям, направленным на снижение ХС ЛНП, подчеркнута важность гипотезы о том, что абсолютное снижение уровня ХС ЛНП (т. е. уровень ХС ЛНП до начала лечения и эффективность препаратов в отношении снижения ХС ЛНП) определяет уменьшение относительного риска, который, в свою очередь, зависит от исходного уровня ССР и определяет абсолютное уменьшение риска у конкретного пациента.

**Классификация риска у пациентов с СГХС**

Пациенты с СГХС и ССЗ атеросклеротического генеза или другим значимым ФР относятся к группе очень высокого риска, а пациенты без ССЗ атеросклеротического генеза и без других ФР — к группе высокого риска. В соответствии с этим определяются целевые показатели при проведении терапии.

**Нежелательные эффекты статинов**

Подчеркивается разница между истинной статиновой миопатией и так называемыми статин-ассоциированными мышечными симптомами, также обсуждается разница между частотой симптомов, заявленных в РКИ, по сравнению с данными обсервационных исследований.

**Ингибиторы PCSK9**

Представлены новые данные, касающиеся прогноза на фоне применения ингибиторов PCSK9, а также новые рекомендации по их клиническому применению.

**Экономическая эффективность**

Изменены положения, касающиеся экономической эффективности липид-модифицирующей терапии, с учетом появления генерических статинов и эзетимиба, а также ингибиторов PCSK9.

**Сокращения:** апоВ — аполипопротеин В, КТ — компьютерная томография, Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

а не общего числа событий. Рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике (версии 2012г [9] 2016г [10]) рекомендуют использование шкалы SCORE, поскольку она основана на данных большой репрезентативной европейской когорты, а также поскольку ее относительно несложно адаптировать для отдельных стран.

Лица с диагностированным ССЗ атеросклеротического генеза, СД 1 или 2 типа, очень высоким уровнем отдельных ФР или хронической болезнью почек (ХБП), обычно относятся к категориям очень высокого или высокого общего ССР. Для таких пациентов не требуется применение шкал оценки риска; всем им необходима активная коррекция всех ФР. Для остальных, т.е. практически здоровых людей, рекомендуется применение шкал оценки общего риска, таких как SCORE, которая позволяет определить 10-летний кумулятивный риск возникновения первого фатального события, ассоциированного с атеросклерозом, поскольку у большинства людей присутствуют несколько ФР, которые вместе могут приводить к высокому уровню общего ССР.

Шкалы оценки риска представлены в виде карт для Европейских регионов с высоким и низким уровнями риска (рис. 1 и 2) [11]. В шкалы включены коды Международной классификации болезней, которые имеют отношение к развитию смерти от заболеваний сосудистого генеза. Причиной сохранения системы, которая оценивает фатальные события в противовес фатальным и нефатальным событиям, является тот факт, что диагностика нефатальных событий зависит

от определения, используемых диагностических тестов и методов подтверждения диагноза, а все эти параметры могут варьировать. Кроме того, шкалы, оценивающие все события, в отличие от тех, которые основаны на оценке смертности, сложно адаптировать для различных популяций. В настоящее время ведется работа для создания шкал, позволяющих оценивать общее число событий в различных регионах.

Данные SCORE свидетельствуют о том, что общий риск развития ССС для мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск фатальных событий, т.е. риск по шкале SCORE, составляющий 5%, приблизительно соответствует общему риску (фатальные+нефатальные ССС) ~15%; этот множитель выше для женщин и ниже для пожилых пациентов.

Практикующие врачи часто спрашивают о наличии пороговых значений, являющихся показанием для начала конкретной терапии. Такие значения выделить практически невозможно, поскольку риск представляет собой континуум, где отсутствуют пороговые уровни, при которых, к примеру, автоматически показано назначение лекарственного препарата. Это утверждение справедливо для всех продолжительно действующих ФР, например, для уровня ХС или систолического АД (САД). Соответственно, целевые показатели, которые приводятся в данном документе, отражают эту концепцию.

Особую группу пациентов формируют лица молодого возраста с высоким уровнем ФР: у них низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий относительный риск, требующий, как минимум,

**Шкала оценки ССР SCORE**  
**10-летний риск развития фатальных ССЗ**  
**Регионы Европы с высоким уровнем риска**



**Рис. 1.** Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения Европейских стран с высоким уровнем ССР. Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ при высоком уровне ССР основана на следующих факторах: возраст, пол, курение, САД и уровень ОХС. Для того, чтобы конвертировать риск фатальных ССЗ в риск общих ССЗ (фатальные+нефатальные), следует умножить полученное значение на 3 для мужчин и на 4 для женщин, для пожилых пациентов риск будет несколько меньше. Внимание: шкала SCORE предназначена для использования у лиц без значимых ССЗ, СД (типов 1 или 2), ХБП, СГХС и очень выраженных отдельных ФР, поскольку такие пациенты уже относятся к категории высокого риска и нуждаются в интенсивной коррекции ФР. ХС: 1 ммоль/л=38,67 мг/дл. Вышеприведенная шкала SCORE немного отличается от шкал, представленных в Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2016г и в Рекомендациях ЕОК по предупреждению ССЗ 2016г, в отношении следующего: (i) увеличен возрастной интервал с 65 до 70 лет; (ii) в шкале учтено взаимодействие возраста с каждым из других ФР, что уменьшает возможность переоценки риска у пожилых людей в оригинальной шкале SCORE; (iii) удалены показатели ХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты при развитии любого события нуждаются в дальнейшем обследовании.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

рекомендаций по модификации образа жизни. Для того, чтобы мотивировать молодых людей (т.е. лиц моложе 40 лет) не откладывать мероприятия по изменению образа жизни, можно провести оценку относительного риска, с целью продемонстрировать, как изменение образа жизни будет способствовать снижению риска (Дополнительный рисунок 1).

Другим возможным подходом к этой проблеме может быть использование понятия “сердечно-сосудистого возраста”. Сердечно-сосудистый возраст пациента с несколькими факторами ССР соответствует возрасту человека с аналогичным уровнем риска, но с идеальным уровнем ФР. Так, сердечно-сосудистый возраст 40-летнего человека, относяще-

**Шкала оценки ССР SCORE**  
**10-летний риск развития фатальных ССЗ**  
**Регионы Европы с низким уровнем риска**



**Рис. 2.** Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения Европейских стран с низким уровнем ССР. Оценка 10-летнего риска фатальных ССЗ при низком уровне ССР основана на следующих факторах: возраст, пол, курение, САД и уровень ОХС. Для того, чтобы конвертировать риск фатальных ССЗ в риск общих ССЗ (фатальные+нефатальные), следует умножить полученное значение на 3 для мужчин и на 4 для женщин, для пожилых пациентов риск будет несколько меньше. Внимание: шкала SCORE предназначена для использования у лиц без значимых ССЗ, СД (типов 1 или 2), ХБП, СГХС и очень выраженных отдельных ФР, поскольку такие пациенты уже относятся к категории высокого риска и нуждаются в интенсивной коррекции ФР. ХС: 1 ммоль/л = 38,67 мг/дл. Вышеприведенная шкала SCORE немного отличается от шкал, представленных в Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2016г и в Рекомендациях ЕОК по предупреждению ССЗ 2016г, в отношении следующего: (i) увеличен возрастной интервал с 65 до 70 лет; (ii) в шкале учтено взаимодействие возраста с каждым из других ФР, что уменьшает возможность переоценки риска у пожилых людей в оригинальной шкале SCORE; (iii) удалены показатели ХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты при развитии любого события нуждаются в дальнейшем обследовании.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин.

гося к категории высокого риска, будет соответствовать возрасту ≥65 лет. Сердечно-сосудистый возраст можно установить визуально с помощью шкалы SCORE (как это показано на Дополнительном рисунке 2). На этой шкале сердечно-сосудистый возраст пациента, имеющего ФР, определяется как возраст, при котором человек с идеальным уровнем

риска достигнет аналогичной степени риска. “Идеальным” уровнем риска считается отсутствие курения, уровень общего ХС (ОХС) ≤4 ммоль/л (≤155 мг/дл) и САД ≤120 мм рт.ст. Сердечно-сосудистый возраст также может быть рассчитан автоматически с помощью последнего пересмотра шкалы HeartScore (<http://www.heartscore.org>).

Было показано, что сердечно-сосудистый возраст не зависит от конечных точек [6, 8], может быть оценен для любой популяции вне зависимости от исходного уровня риска и секулярных изменений смертности и, соответственно, шкала не требует адаптации.

Оценка риска в течение жизни является еще одним подходом, позволяющим проиллюстрировать значение ФР для молодых людей [12]. Чем больше выраженность ФР, тем выше риск в течение жизни. Такой подход позволяет продемонстрировать впечатляющие показатели именно для молодых пациентов, поскольку они будут подвергаться воздействию ФР в течение длительного периода. Этот подход представляет собой, в первую очередь, способ продемонстрировать риск, а не принять решение о проведении лечения, поскольку результаты исследований, изучавших терапию, основаны на данных фиксированного периода наблюдения, а не на оценке риска в течение всей жизни.

Еще одна проблема связана с пожилыми пациентами. В некоторых возрастных категориях большинство пациентов, особенно мужчин, будут иметь расчетный 10-летний кумулятивный риск смерти от ССЗ >5-10% на основании одного только возраста, даже если уровень остальных факторов ССР окажется низким. В связи с этим, прежде чем начинать лечение пожилого больного, врач должен тщательно оценить ситуацию у конкретного пациента. Относительная значимость ФР изменяется с возрастом, и шкала SCORE переоценивает риск у пожилых пациентов (а именно, у лиц старше 65 лет) [11]. В данные Рекомендации включены демонстрационные шкалы для пожилых людей (рис. 1 и 2). Хотя прекращение курения, коррекция дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) оказывают положительный эффект у пожилых пациентов (см. раздел 9.3), необходимо провести тщательное клиническое обследование, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с избыточной фармакотерапией.

Дополнительное влияние ХС ЛВП на оценку риска продемонстрировано на Дополнительных рисунках 3 и 4; уровень ХС ЛВП можно использовать для повышения точности оценки риска. В этих шкалах используются категории ХС ЛВП. Электронная версия SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), модифицирована таким образом, чтобы уровень ХС ЛВП можно было учитывать как непрерывную переменную. Клиницисты должны знать, что при очень высоких уровнях ХС ЛВП (выше ~2,3 ммоль/л (90 мг/дл)), по-видимому, происходит увеличение риска ССЗ атеросклеротического генеза, соответственно, такие показатели ХС ЛВП не могут быть использованы в качестве предикторов.

#### 4.1.2. Как использовать шкалы оценки риска

Использование шкал для высокого или низкого риска зависит от уровня сердечно-сосудистой смертности в конкретной стране. Хотя обычно любые пороговые значения непостоянны и могут обсуждаться, в данных Рекомендациях пороговые уровни, позволяющие отнести страну к категории “низкого ССР” основаны на данных ВОЗ, полученных в исследовании Global Burden of Disease.

Страны отнесены к категории низкого риска, если смертность в них в 2016г составляла <150/100 тыс. (для мужчин и женщин вместе) ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)). Страны, в которых уровень смертности ≥150/100 тыс. или выше, относятся к странам с высоким риском.

В панелях 1-5 суммированы основные положения, касающиеся шкал оценки риска и их использования.

##### Панель 1. Как использовать шкалы оценки риска

Для того, чтобы определить 10-летний риск развития сердечно-сосудистой смерти у конкретного пациента, необходимо локализовать в таблице его/ее пол, статус курения и возраст. Внутри шкалы найти клетки, максимально близкие к показателям АД и ОХС данного пациента. Если пациент находится между возрастными категориями, следует отнести его к более высокой категории риска.

Исходный уровень риска оценивается по уровням ОХС и САД до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше проводится терапия и чем она эффективнее, тем существенно снижается риск, однако обычно он снижается не более чем на треть от исходного уровня. Например, у пациента, получающего антигипертензивную терапию, у которого исходные показатели АД неизвестны, а общий ССР по шкале SCORE составил 6%, общий риск до начала лечения, вероятно, составлял 9%.

Лицам, относящимся к категории низкого риска, следует дать рекомендации по поддержанию их статуса. Поскольку не существует общепринятых пороговых показателей, интенсивность вмешательства должна увеличиваться по мере повышения риска.

Шкалы могут использоваться с целью демонстрации эффективности коррекции ФР, поскольку проходит некоторое время, прежде чем риск начнет снижаться. В целом, при прекращении курения кумулятивный риск снижается вдвое за относительно короткий промежуток времени.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

##### Панель 2. Шкалы оценки риска для различных стран

Шкалы **низкого риска** следует использовать для Австрии, Бельгии, Великобритании, Германии, Греции, Дании, Исландии, Ирландии, Израиля, Италии, Испании, Кипра, Люксембурга, Мальты, Нидерландов, Норвегии, Португалии, Словении, Финляндии, Швеции, Швейцарии.

Шкалы **высокого риска** следует использовать для Албании, Алжира, Армении, Боснии и Герцеговины, Венгрии, Латвии, Ливана, Ливии, Литвы, Марокко, Польши, Румынии, Сербии, Словакии, Туниса, Турции, Хорватии, Черногории, Чешской Республики, Эстонии.

В ряде стран сердечно-сосудистая смертность превышает 350/100 тыс., и **применение шкалы высокого риска может привести к недооценке риска**. К таким странам относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизия, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

### Панель 3. Спецификаторы

Применение шкал может помочь в оценке и коррекции риска, однако их необходимо интерпретировать с учетом врачебных знаний и опыта, а также претестовой вероятности наличия ССЗ у конкретного больного.

Степень риска может быть переоценена в странах с низкой сердечно-сосудистой смертностью и недооценена в странах с высоким уровнем кардиоваскулярной летальности. Эти эффекты можно нивелировать с помощью адаптации шкал ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)).

Согласно шкалам, риск ниже у женщин, чем у мужчин. Однако у женщин риск лишь отсрочен, так, у 60-летней женщины уровень риска такой же, как у 50-летнего мужчины. В конечном итоге, от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин.

Относительный риск может оказаться неожиданно высоким у молодых людей, даже если уровень абсолютного риска низкий. Шкала относительного риска (Дополнительный рисунок 1) и расчет сердечно-сосудистого возраста (Дополнительный рисунок 2) могут помочь в выявлении и консультировании таких пациентов.

**Сокращение:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

### Панель 4. Факторы, влияющие на оценку риска по шкале SCORE

Социальная депривация: причина многих ССЗ.

Ожирение и центральное ожирение, диагностированные на основании индекса массы тела и окружности талии, соответственно.

Низкая физическая активность.

Психологический стресс, включая жизненное истощение.

Семейный анамнез раннего дебюта ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).

Хронические иммуновоспалительные заболевания.

Значимые психиатрические заболевания.

Терапия по поводу ВИЧ-инфекции.

Фибрилляция предсердий.

Гипертрофия левого желудочка.

Хроническая болезнь почек.

Синдром обструктивного ночного апноэ.

Неалкогольная жировая болезнь печени.

**Сокращение:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Социальная депривация и психологический стресс формируют основу для повышения риска [13]. У лиц с умеренным риском другие факторы — в т.ч., метаболические, такие как повышенный уровень апоВ, липопротеин(а) (ЛП(а)), триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ); наличие альбуминурии; атеросклеротическая бляшка в сонных или бедренных артериях; кальций в коронарных артериях — могут способствовать более точной стратификации риска. Другие биомаркеры также ассоциированы с повышенным ССР, однако возможность существенного изменения классификации на основании их применения не доказана. Общий ССР будет выше, чем по данным шкалы SCORE, у лиц с признаками субклинического атеросклеротического поражения сосудов. Повторную оценку риска следует осуществлять у лиц с умеренным риском с использованием таких маркеров, как содержание коронарного кальция >100 ед. Агатстона, лодыжечной-плечевой индекс

(ЛПИ) <0,9 или >1,40, скорость распространения пульсовой волны >10 м/с или наличие бляшки в сонной или бедренной артерии. По данным исследований, сравнивавших эти маркеры, содержание коронарного кальция обладает наилучшей информативностью при осуществлении оценки риска [14-16].

Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС ЛВП 2,3 ммоль/л (90 мг/дл) [17] или указания на долгожительство в семейном анамнезе могут быть ассоциированы с более низким риском.

### Панель 5. Оценка риска: ключевые положения

У внешне здоровых лиц ССР обычно является следствием взаимодействия нескольких ФР. На этом основаны оценка и коррекция общего ССР.

Проведение скрининговой оценки ФР, включая липидный профиль, целесообразно у мужчин >40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.

Использование шкал оценки риска, таких как SCORE, способствует принятию обоснованных решений относительно терапии, а также помогает избежать как переоценки, так и недооценки риска.

Некоторые пациенты относят себя к категории высокого или очень высокого ССР, что не требует стратификации, но нуждается в немедленной коррекции. Это справедливо для больных с установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пожилых пациентов с длительным анамнезом СД, лиц с СГХС, ХБП, бляшками в сонных или бедренных артериях, содержанием коронарного кальция >100 или чрезмерно повышенным уровнем Лп(а).

Шкалы оценки риска являются относительно грубыми и требуют внимательного отношения к получаемым результатам.

В электронные шкалы оценки риска, такие как HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) могут быть встроены дополнительные факторы, оказывающие влияние на уровень риска.

Общий подход к коррекции ФР обеспечивается определенной гибкостью; если не удастся обеспечить оптимальный контроль какого-либо ФР, более интенсивное вмешательство, направленное на коррекцию других факторов, может способствовать снижению риска.

**Сокращения:** Лп(а) — липопротеин(а), СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

### 4.2. Уровни риска

Оценка общего ССР является частью континуума. Пороговые значения, которые используются для определения высокого риска, являются в какой-то степени, случайными, поскольку они основаны на тех показателях риска, для которых в клинических исследованиях получены очевидные положительные результаты. В реальной клинической практике следует учитывать практические аспекты во взаимосвязи с существующей системой здравоохранения. Выявлять и лечить следует не только пациентов высокого риска, но профессиональное консультирование по вопросам модификации образа жизни должны получить и лица, относящиеся к категории умеренного риска; в ряде случаев потребуется медикаментозная терапия для уменьшения риска атеросклероза.

Лицам с низким риском необходимо дать рекомендации, которые помогут им поддержать этот статус. Таким образом, интенсивность превентив-

Таблица 4

Категории ССР

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Очень высокий риск</b> | Лица, имеющие что-либо из нижеперечисленного:<br>Установленное ССЗ атеросклеротического генеза на основании клинических данных или эквивалентных результатов визуализации.<br>Установленное ССЗ включает перенесенный ОКС (ИМ или нестабильную стенокардию), стабильную стенокардию, коронарную реваскуляризацию (ЧКВ, АКШ или другую реваскуляризацию артерий), инсульт и ТИА, ЗПА. ССЗ атеросклеротического генеза, однозначно документированные с помощью визуализирующих методов диагностики, включают изменения, которые являются доказанными предикторами клинических событий, такие как значимые бляшки при коронарной ангиографии или КТ (многососудистое поражение коронарного русла с признаками стеноза >50% двух крупных эпикардиальных артерий) или при ультразвуковом исследовании сонных артерий.<br>СД с поражением органов-мишеней <sup>а</sup> либо при наличии, как минимум, трех основных ФР, или длительное течение СД 1 типа с ранним дебютом (>20 лет).<br>Выраженная ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ).<br>10-летний риск фатального ССС ≥10% по шкале SCORE.<br>СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР. |
| <b>Высокий риск</b>       | Лица, имеющие:<br>Значимое повышение какого-либо ФР, в частности, ОХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД ≥180/110 мм рт.ст.<br>Пациенты с СГХС без других значимых ФР.<br>Пациенты с СД без поражения органов-мишеней <sup>а</sup> , при длительности СД ≥10 лет или при наличии другого ФР.<br>Умеренную ХБП (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ).<br>10-летний риск фатального ССС ≥5% и <10% по шкале SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Умеренный риск</b>     | Молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД <10 лет, в отсутствие других ФР.<br>10-летний риск фатального ССС ≥1% и <5% по шкале SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Низкий риск</b>        | 10-летний риск фатального ССС <1% по шкале SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Примечание:** <sup>а</sup> — поражение органов-мишеней включает микроальбуминурию, ретинопатию или нейропатию.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АКШ — арто-коронарное шунтирование, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

ных мер должна быть индивидуальна и определяться уровнем общего ССР конкретного пациента. Мощным фактором, определяющим общий ССР, является возраст, который можно считать “временем экспозиции”.

В связи с этим, Рабочая группа предлагает следующие категории риска и целевые значения ХС ЛНП, основанные на существующей доказательной базе, разработанные для идеальных условий в отсутствие ограничений. Эта классификация имеет форму рекомендаций, и принятие решения в повседневной практике должно соответствовать конкретной ситуации.

С этими оговорками мы предлагаем классификацию уровней общего ССР, представленную в таблице 4.

**4.2.1. Значение неинвазивных визуализирующих методов для оценки общего риска развития ССЗ**

Неинвазивные визуализирующие методы обследования могут обнаружить наличие, оценить выраженность и клинические последствия атеросклеротического поражения сосудов. Выявление кальцификации коронарных артерий с помощью неконтрастной компьютерной томографии (КТ) дает четкое представление о выраженности атеросклероза и значимо ассоциируется с ССС [18]. Недавно опу-

бликованный метаанализ US Preventive Services Task Force суммировал имеющиеся данные относительно значения нетрадиционных ФР в качестве предикторов риска и показал, что несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований (РКИ), демонстрирующих влияние содержания коронарного кальция на прогноз, использование этого параметра позволяет проводить более точную стратификацию риска [19]. Оценка бляшек в сонных или бедренных артериях с помощью ультразвука является предиктором возникновения ССС, сопоставимым с содержанием коронарного кальция [20-23], а измерение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий представляет собой менее точный предиктор по сравнению с содержанием кальция в коронарных артериях и оценкой бляшки в сонных артериях [16, 24, 25].

При отсутствии клинических проявлений у пациентов с низким и умеренным риском, которым может быть показана терапия статинами (табл. 5), определение наличия ССЗ атеросклеротического генеза с помощью визуализирующих методов может повлиять на выбор лечения с точки зрения как врача, так и пациента. Данные исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) показали, что у 41-57% пациентов, которым планировалась терапия стати-

Таблица 5

Стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХС ЛНП до начала лечения

|                        | Общий ССР (SCORE), %                     | ХС ЛНП до начала терапии                                |                               |                                                         |                                                         |                                                         |                             |
|------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                        |                                          | <1,4 ммоль/л (55 мг/дл)                                 | 1,4-1,8 ммоль/л (55-70 мг/дл) | 1,8-2,6 ммоль/л (70-100 мг/дл)                          | 2,6-3,0 ммоль/л (100-116 мг/дл)                         | 3,0-4,9 ммоль/л (116-190 мг/дл)                         | ≥4,9 ммоль/л (≥190 мг/дл)   |
| Первичная профилактика | <1, низкий риск                          | МОЖ                                                     | МОЖ                           | МОЖ                                                     | МОЖ                                                     | МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности | МОЖ и лекарственная терапия |
|                        | Класс <sup>a</sup> /Уровень <sup>b</sup> | I/C                                                     | I/C                           | I/C                                                     | I/C                                                     | IIa/A                                                   | IIa/A                       |
|                        | ≥1-5, умеренный риск (см. табл. 4)       | МОЖ                                                     | МОЖ                           | МОЖ                                                     | МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности | МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности | МОЖ и лекарственная терапия |
|                        | Класс <sup>a</sup> /Уровень <sup>b</sup> | I/C                                                     | I/C                           | IIa/A                                                   | IIa/A                                                   | IIa/A                                                   | IIa/A                       |
|                        | ≥5-10, высокий риск (см. табл. 4)        | МОЖ                                                     | МОЖ                           | МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности | МОЖ и лекарственная терапия                             | МОЖ и лекарственная терапия                             | МОЖ и лекарственная терапия |
| Вторичная профилактика | Класс <sup>a</sup> /Уровень <sup>b</sup> | IIa/A                                                   | IIa/A                         | IIa/A                                                   | I/A                                                     | I/A                                                     | I/A                         |
|                        | Очень высокий ССР                        | МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности | МОЖ и лекарственная терапия   | МОЖ и лекарственная терапия                             | МОЖ и лекарственная терапия                             | МОЖ и лекарственная терапия                             | МОЖ и лекарственная терапия |
|                        | Класс <sup>a</sup> /Уровень <sup>b</sup> | IIa/A                                                   | I/A                           | I/A                                                     | I/A                                                     | I/A                                                     | I/A                         |

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: МОЖ — модификация образа жизни, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

нами, уровень коронарного кальция составил 0, а 10-летний ССР, ассоциированных с атеросклерозом, был низким (1,5-4,9%) [26]. Наоборот, частота событий, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза и ишемической болезнью сердца (ИБС) у лиц с содержанием коронарного кальция >100 ед. Агатстона, составляла 18,9 и 12,7 на 1 тыс. человеко-лет, соответственно [18]. По сравнению со стратегией, направленной на терапию всех пациентов, оценка коронарного кальция с целью принятия решения о необходимости длительного лечения статинами продемонстрировала свою экономическую эффективность [27]. Следует отметить, что содержание кальция в коронарных артериях часто очень низкое у пациентов моложе 45 лет с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая гомозиготную форму заболевания, и поэтому этот метод имеет очень низкую специфичность для данной популяцию.

Выявление стеноза коронарной артерии >50% и оценка состава бляшки с помощью КТ-коронарной ангиографии также обладает более высокой прогностической ценностью, чем традиционные модели страти-

фикации риска [28]. В результате, при отсутствии симптомов у пациентов с умеренным риском, обнаружение уровня коронарного кальция >100 ед. Агатстона и выявление бляшки в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвукового исследования приведут к изменению категории риска в сторону его повышения. Следовательно, использование методов, позволяющих обнаружить эти маркеры, могут иметь значение у данной категории пациентов (см. *Рекомендации по использованию визуализирующих методов исследования с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза* ниже) [14-16]. В целом, определение уровня коронарного кальция с помощью КТ можно проводить пациентам низкого и умеренного риска, у которых не удастся достичь целевых значений ХС ЛНП с помощью мероприятий по изменению образа жизни, когда встает вопрос о необходимости медикаментозного лечения (табл. 5). Использование визуализирующих методов с целью определения наличия и выраженности атеросклеротического поражения сосудов у пациентов низкого риска, которым не планируется терапия статинами, не оправдано вследствие их невысокой прогно-

стической значимости, а также высокой стоимости и лучевой нагрузки при измерении уровня коронарного кальция, особенно в группе женщин, относящихся к категории низкого риска [29]. Следует отметить, что уровень коронарного кальция увеличивается на фоне терапии статинами; соответственно, этот показатель у пациентов, получающих лечение статинами, следует оценивать очень тщательно.

**Рекомендации по использованию визуализирующих методов исследования с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                      | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Выявление атеросклеротической бляшки в артерии (сонной или бедренной) при ультразвуковом исследовании следует считать фактором, способствующим изменению уровня риска у пациентов, относящихся к категориям низкого или умеренного риска [29, 30].                | IIa                | B                    |
| Определение содержания коронарного кальция с помощью КТ исследовании можно считать фактором, способствующим изменению уровня риска, при оценке ССР у пациентов без клинических проявлений, относящихся к категориям низкого или умеренного риска [14-16, 24, 26]. | IIb                | B                    |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.  
**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

**4.2.2. Стратегии терапии, основанные на оценке риска**

В таблице 5 приведены стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХС ЛНП. Такой ступенчатый подход основан на данных многочисленных метаанализов и РКИ, которые продемонстрировали соответствующее постепенное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза в ответ на уменьшение уровней ОХС и ХС ЛНП (см. ниже *Рекомендации по оценке риска ССЗ*) [31-41]. Все эти данные однозначно свидетельствуют о том, что поскольку уменьшение относительного риска пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, а абсолютное снижение ХС ЛНП, являющееся следствием применения конкретного препарата, зависит только от исходного уровня ХС ЛНП, при любом исходном уровне риска абсолютное уменьшение риска тем больше, чем выше был исходный уровень ХС ЛНП. Рекомендации по конкретной лекарственной терапии приведены в разделе 8.

**Рекомендации по оценке риска ССЗ**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                        | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется осуществлять оценку общего риска с использованием шкал, таких как SCORE, взрослым пациентам >40 лет при отсутствии клинических проявлений, не имеющих ССЗ, СД, ХБП, СГХС или уровня ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл). | I                  | C                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Рекомендуется идентифицировать пациентов высокого и очень высокого риска на основании документированных ССЗ, СД, умеренно выраженных или тяжелых заболеваний почек, значительно повышенных отдельных ФР, СГХС или высокого риска по шкале SCORE. Такие пациенты должны в первую очередь получить консультацию и рекомендации по коррекции всех ФР. | I   | C |
| Шкалы оценки риска, разработанные для общей популяции, не рекомендованы для оценки ССР у пациентов с СД или СГХС.                                                                                                                                                                                                                                  | III | C |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.  
**Сокращения:** СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

**5. Липиды и липопротеины**  
**5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов**

В плазме липопротеины осуществляют транспортировку липидов к тканям для утилизации энергии, отложения липидов в тканях, образования стероидных гормонов, а также образования желчных кислот. Липопротеины состоят из эстерифицированного и неэстерифицированного ХС, ТГ и фосфолипидов, а также белковых компонентов, называемых аполипопротеинами, которые являются структурными компонентами, лигандами для связывания клеточных рецепторов, а также активаторами или ингибиторами ферментов.

В крови присутствуют 6 основных классов липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), ЛНП, Лп(а) и ЛВП (табл. 6 и Дополнительный рисунок 5).

**5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза**

Все апоВ-содержание липопротеины, диаметр которых <70 нм, включая мелкие липопротеины, богатые ТГ, и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно в случае наличия эндотелиальной дисфункции, где они могут быть захвачены после взаимодействия с внеклеточными структурами, такими как протеогликаны [42]. АпоВ-содержащие липопротеины, которые задерживаются в стенке артерий, инициируют сложный процесс, результатом которого является отложение липидов и формирование атеромы [43].

Длительный контакт с апоВ-содержащими липопротеинами ведет к тому, что с течением времени в артериальной стенке начинают откладываться и другие частицы, и начинает расти и прогрессировать атеросклеротическая бляшка. В среднем, у пациентов с высокой концентрацией апоВ-содержащих липопротеинов в плазме будет откладываться больше

Таблица 6

Физические и химические свойства липопротеинов плазмы человека

|             | Плотность (г/мл) | Диаметр (нм) | ТГ (%) | Эфиры ХС (%) | ФЛ (%) | ХС (%) | апо      |                             |
|-------------|------------------|--------------|--------|--------------|--------|--------|----------|-----------------------------|
|             |                  |              |        |              |        |        | Основные | Другие                      |
| Хиломикроны | <0,95            | 80-100       | 90-95  | 2-4          | 2-6    | 1      | апоВ-48  | апоА-I, А-II, А-IV, А-V     |
| ЛОНП        | 0,95-1,006       | 30-80        | 50-65  | 8-14         | 12-16  | 4-7    | апоВ-100 | апоА-I, С-II, С-III, Е, А-V |
| ЛПП         | 1,006-1,019      | 25-30        | 25-40  | 20-35        | 16-24  | 7-11   | апоВ-100 | апоС-II, С-III, Е           |
| ЛНП         | 1,019-1,063      | 20-25        | 4-6    | 34-35        | 22-26  | 6-15   | апоВ-100 |                             |
| ЛВП         | 1,063-1,210      | 8-13         | 7      | 10-20        | 55     | 5      | апоА-I   | апоА-II, С-III, Е, М        |
| Лп(а)       | 1,006-1,125      | 25-30        | 4-8    | 35-46        | 17-24  | 6-9    | апоА     | апоВ-100                    |

**Сокращения:** апо — аполипопротеины, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, ТГ — триглицериды, ФЛ — фосфолипиды.

частиц, и аккумуляция липидов будет происходить быстрее, что приведет к увеличению содержания липидов и прогрессии атеросклеротической бляшки.

Поскольку с течением времени, по мере отложения новых частиц апоВ-содержащих липопротеинов, происходит рост атеросклеротической бляшки, ее размер будет определяться как концентрацией циркулирующих ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, так и общей продолжительностью контакта с этими липопротеинами. Таким образом, выраженность атеросклероза у конкретного пациента будет пропорциональна общему времени контакта с этими липопротеинами [44].

В итоге, увеличение размера атеросклеротической бляшки параллельно с изменением ее состава достигают критической точки, что может привести к разрыву бляшки с формированием тромба, который вызывает острую окклюзию кровотока и ведет к нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда (ИМ) или смерти. Следовательно, риск острого ССС, обусловленного атеросклерозом, быстро возрастает по мере отложения в стенке сосудов большого количества апоВ-содержащих липопротеинов и увеличения бляшки. Это обосновывает необходимость соблюдения здорового образа жизни с целью поддержания низкого уровня апоВ-содержащих липопротеинов на протяжении всей жизни для замедления прогрессирования атеросклероза; это также объясняет необходимость проведения терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза [44].

### 5.3. Доказательства причинной связи липидов и липопротеинов с риском ССЗ атеросклеротического генеза

#### 5.3.1. ЛНП и риск атеросклероза

Уровень ХС ЛНП плазмы отражает количество ХС, переносимого частицами ЛНП, самыми многочисленными апоВ-содержащими липопротеинами, и оценивает концентрацию циркулирующих ЛНП.

Многочисленные эпидемиологические исследования, исследования с менделевской рандомизацией и РКИ однозначно свидетельствуют о логарифмической зависимости между абсолютным изменением уровня ХС ЛНП плазмы и риском ССЗ атеросклеротического генеза [34, 45-50]. Схожие результаты этих исследований, а также имеющиеся данные биологических и экспериментальных исследований формируют убедительную доказательную базу, свидетельствующую о том, что ХС ЛНП имеют причинно-следственную связь с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, а также о том, что снижение уровня ХС ЛНП приводит к уменьшению риска ССЗ пропорционально абсолютному снижению ХС ЛНП [2, 51].

Более того, исследования с менделевской рандомизацией показали, что длительно сохраняющийся низкий уровень ХС ЛНП ассоциируется со значительным уменьшением риска ССС по сравнению с более коротким периодом сохраняющегося пониженного содержания ХС ЛНП (который достигается, например, в ходе РКИ) [48, 52]. Эти данные убедительно свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что частицы ЛНП обладают не только причинно-следственной связью с риском ССЗ атеросклеротического генеза, но оказывают и кумулятивный эффект. Следовательно, влияние ХС ЛНП на риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, по-видимому, определяется как абсолютным их содержанием, так и длительностью контакта с ХС ЛНП [2].

Клиническая эффективность снижения ХС ЛНП определяется уменьшением циркулирующих частиц ЛНП, что оценивается по уровню апоВ, который обычно отражает уменьшение количества ХС, переносимого этими частицами [2, 53]. Следовательно, клиническая эффективность терапии, направленной на снижение ХС ЛНП путем уменьшения количества частиц ЛНП, будет пропорциональна абсолютному снижению ХС ЛНП, поскольку — в среднем — редукция ХС ЛНП и частиц ЛНП будет происходить параллельно [34, 50, 54, 55]. Напротив, клиническая эффективность лечения, которое направлено на сни-

жение ХС ЛНП за счет механизмов, изменяющих его состав, может не быть пропорциональным абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, а окажется пропорционально абсолютному изменению концентрации частиц ЛНП, что может быть оценено при определении уровня апоВ [2, 53].

### 5.3.2. Липопротеины, богатые ТГ, и риск атеросклероза

Частицы ЛОНП, богатые ТГ, и их ремнанты переносят основное количество циркулирующих ТГ. Следовательно, концентрация ТГ в плазме отражает концентрацию циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ.

Повышенный уровень ТГ плазмы ассоциируется с возрастанием риска ССЗ атеросклеротического генеза, однако эта ассоциация нивелируется после корректировки по уровню не-ХС ЛВП, отражающему общую концентрацию всех апоВ-содержащих липопротеинов [45]. Аналогично, снижение уровня ТГ с помощью фибратов уменьшает риск ССС в той же степени, что и терапия, направленная на снижение ХС ЛНП, при оценке на ед. изменения уровня не-ХС ЛВП [50], что свидетельствует о том, что влияние ТГ плазмы на ССЗ атеросклеротического генеза опосредуется динамикой концентрации липопротеинов, богатых ТГ, что отражается уровнем не-ХС ЛВП.

Результаты исследований с менделевской рандомизацией также свидетельствуют о том, что между уровнем ТГ плазмы и риском ИБС может присутствовать причинно-следственная связь; однако эти данные следует оценивать осторожно, поскольку все изменения содержания ТГ также ассоциируются с динамикой ХС ЛВП, ХС ЛНП или Лп(а) [56-59]. Недавно проведенное исследование с менделевской рандомизацией показало, что варианты липопротеинлипазы, снижающей уровень ТГ, и варианты рецепторов ЛНП, способствующих снижению ХС ЛНП, оказывают одинаковый эффект на риск ССЗ атеросклеротического генеза из расчета на ед. изменения уровня апоВ, и это значит, что все апоВ-содержащие липопротеины обладают одинаковым воздействием на риск ИБС [53]. В целом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что влияние липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов на риск ССЗ атеросклеротического генеза определяется концентрацией циркулирующих апоВ-содержащих частиц, а не уровнем ТГ как таковым.

### 5.3.3. ЛВП и риск атеросклероза

Данные обсервационных эпидемиологических исследований однозначно подтверждают наличие обратной зависимости между уровнем ХС ЛВП в плазме и риском ССЗ атеросклеротического генеза [45, 60]. Напротив, результаты исследований с менделевской рандомизацией не подтверждают данные о причинно-следственной связи между ХС ЛВП и риском

ССЗ, обусловленных атеросклерозом [49, 61, 62]. Однако эти результаты следует оценивать с осторожностью, поскольку большинство генетических вариантов, ассоциированных с ХС ЛВП, также ассоциируются с противоположно направленными изменениями ТГ, ХС ЛВП или обоих этих параметров, что весьма затрудняет оценку влияния ХС ЛВП на риск ССЗ атеросклеротического генеза по данным исследований, использующих менделевскую рандомизацию. Кроме этого, результаты РКИ не доказали, что повышение уровня ХС ЛВП с помощью терапии приводит к уменьшению риска ССС [63-67]. В исследовании dal-OUTCOMES (Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome) терапия ингибитором протеина, переносящего эфиры ХС, дальцетрапибом способствовала повышению уровня ХС ЛВП без существенного влияния на ХС ЛНП или апоВ, но не привела к уменьшению риска основных ССС [65]. Аналогично, в исследованиях ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Esther Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at High-Risk for Vascular Outcomes) и REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification) применение ингибиторов протеина, переносящего эфиры ХС, привело к увеличению содержания ХС ЛВП более чем в 2 раза, но не оказало влияния на риск ССС помимо того, что было обусловлено умеренным снижением содержания апоВ [2, 63, 64]. Более того, в нескольких РКИ было показано, что прямое введение миметиков ЛВП повышает уровень ХС ЛВП в плазме, но не замедляет прогрессирование атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [68, 69].

Таким образом, в настоящее время нет доказательств, полученных в рандомизированных или генетических исследованиях, которые бы подтверждали, что повышение уровня ХС ЛВП в плазме способствует уменьшению риска ССЗ атеросклеротического генеза. Неизвестно, будет ли терапия, влияющая на функцию частиц ЛВП, уменьшать риск ССЗ.

### 5.3.4. Лп(а) и риск атеросклероза

Лп(а) — это ЛНП-подобная частица, связанная с апоА [70]. Размер молекулы <70 нм в диаметре, и она может свободно проходить через эндотелиальный барьер, где она может — по аналогии с ЛНП — задержаться в артериальной стенке, что способствует повышению риска атеросклероза. Проатерогенный эффект Лп(а) также связан с прокоагулянтным действием, поскольку Лп(а) имеет структуру, схожую со строением плазминогена, а также он обладает провоспалительными свойствами, что, по-видимому, обусловлено с переносом окисленных фосфолипидов [71].

Высокая концентрация Лп(а) в плазме ассоциируется с повышенным риском ССЗ атеросклеротиче-

ского генеза, но для большинства людей этот ФР менее значим, чем ХС ЛНП [72, 73]. Напротив, результаты исследований с менделевской рандомизацией убедительно демонстрируют, что длительный в течение жизни контракт с повышенным уровнем Лп(а) имеет сильную причинно-следственную ассоциацию с высоким риском ССЗ [74, 75]. Хотя РКИ, изучавшие влияние терапии, направленной на снижение Лп(а) на 20-30% (включая ниацин и ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС), не подтвердили, что снижение Лп(а) ведет к уменьшению риска ССЗ, помимо эффекта, обусловленного снижением уровня апоВ-содержащих липопротеинов, недавно полученные данные о применении ингибиторов PCSK9 подтверждают возможное значение снижения Лп(а) для уменьшения риска ССЗ [76].

Эти противоречия, возможно, были разрешены недавно проведенным исследованием с менделевской рандомизацией, которое показало, что причинно-следственная связь Лп(а) с ССЗ атеросклеротического генеза пропорциональна степени абсолютного снижения уровня Лп(а) в плазме. Результаты этого исследования также свидетельствуют о том, что лица с чрезмерно повышенным уровнем Лп(а) >180 мг/дл (>430 ммоль/л) подвержены повышенному риску развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, аналогично пациентам с гетерозиготной СГХС. Поскольку ~90% количества Лп(а) являются наследственно обусловленными, возможно, чрезмерно повышенный уровень Лп(а) представляет собой новую наследственную дислипидемию, которая ассоциирована с очень высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, а ее распространенность вдвое выше, чем СГХС [77]. Однако результаты этого исследования [77] и исследования HPS2-THRIVE (Heart Protection Study-2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) [78] продемонстрировали, что для клинически значимого уменьшения риска развития ССЗ атеросклеротического генеза требуется большое абсолютное изменение уровня Лп(а).

#### 5.4. Лабораторное определение уровней липидов и липопротеинов

Определение уровней липидов и липопротеинов используется для оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза и принятия решения о проведении терапии. Количественная оценка липидов плазмы может быть выполнена в цельной плазме, а количественная оценка липопротеинов может быть осуществлена за счет измерения их белковых компонентов. Обычно липопротеины классифицируются в зависимости от плотности (табл. 6).

##### 5.4.1. Определение липопротеинов

Учитывая ведущую роль апоВ-содержащих липопротеинов в развитии и прогрессировании атеро-

склероза, идеальным было бы прямое измерение концентрации циркулирующих апоВ-содержащих атерогенных липопротеинов с целью оценки риска и выбора терапии. Поскольку все апоВ-содержащие липопротеины — в т.ч., ЛОНП, ремнантные частицы, богатые ТГ, и ЛНП — содержат одну и ту же молекулу апоВ, количество апоВ непосредственно отражает количество атерогенных частиц в плазме.

Доступны стандартизованные, автоматизированные, точные и недорогие методы определения апоВ. Для их определения не требуется сдавать кровь натощак, поскольку даже после приема пищи апоВ-содержащие хиломикроны обычно не превышают 1% от общей концентрации циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов. Кроме того, аналитические возможности методов определения апоВ лучше по сравнению с методами определения циркулирующих ХС ЛНП и не-ХС ЛВП [79].

##### 5.4.2. Определение липидов

В клинической практике обычно не проводится прямое определение концентрации липопротеинов плазмы, а оценивается содержание в них ХС. В организме человека ОХС обычно распределен между тремя основными классами липопротеинов: ЛОНП, ЛНП и ЛВП. Небольшое количество ХС также содержится в двух других классах липопротеинов: ЛПП и Лп(а). В ходе стандартной оценки липидного профиля измеряется концентрация ОХС и ХС ЛВП, а также ТГ. С помощью этих данных можно определить концентрацию ХС ЛНП.

Уровень ХС ЛНП в плазме также можно измерить прямым методом с помощью ферментативного метода или ультрацентрифугирования, однако в клинической практике его обычно рассчитывают по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ}/2,2) \text{ в ммоль/л}$$

или

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ}/5) \text{ в мг/дл}$$

Хотя этот метод удобен, определение ХС ЛНП расчетным методом Фридвальда имеет ряд хорошо известных ограничений: (i) возможна методологическая ошибка, поскольку формула требует трех отдельно определяемых показателей — ОХС, ТГ и ХС ЛВП и (ii) предполагается, что в ЛОНП содержится постоянное соотношение ХС/ТГ. При высоком уровне ТГ (>4,5 ммоль/л или >400 мг/дл) эта формула не может быть использована. Это особенно важно, если образцы крови были получены не натощак.

Для устранения проблем, связанные с расчетным определением ХС ЛНП, были разработаны прямые ферментативные методы определения ХС ЛНП. Эти методы доступны в виде готовых наборов для автоматического определения. Определение ХС ЛНП с помощью уравнения Фридвальда и прямым методом одинаково: не-ХС ЛВП — ХС ЛОНП, что пред-

ставляет собой общее количество ХС, переносимого биохимически определяемыми фракциями ЛНП, ЛПП и Лп(а).

В общей популяции результаты определения ХС ЛНП расчётным и прямым методами коррелируют между собой [80-83]. Однако было показано, что определение ХС ЛНП расчётным методом приводит к заниженным показателям при уровне ТГ  $\geq 2$  ммоль/л (177 мг/дл) [81, 82]. При очень низких значениях ХС ЛНП расчётный метод также может вводить в заблуждение, особенно в случае высокого уровня ТГ [81, 84-86]. С целью устранения проблем, возникающих при использовании формулы Фридвальда, были предложены модификации расчётного метода определения ХС ЛНП, однако неизвестно, имеют ли эти модификации преимущество перед формулой Фридвальда в случае оценки ССР [81, 85-87]. Важно учитывать, что метод прямого определения ХС ЛНП также имеет ряд ограничений, включая возможность систематической ошибки и неточность при использовании у пациентов с дислипидемиями, особенно при наличии высокого уровня ТГ [88-90].

В качестве альтернативы расчётному определению ХС ЛНП можно рассчитать не-ХС ЛВП как ТГ — ХС ЛПВ, что отражает количество ОХС, переносимого всеми атерогенными апоВ-содержащими липопротеинами, включая богатые ТГ частицы ЛОНП и их ремнанты [100].

Доступно несколько методов определения Лп(а). Основную проблему при разработке аналитических методов определения Лп(а) представляют сложная молекулярная структура Лп(а) и вариации размеров апоА. На существующие методики в различной степени влияют изоформы апоА [91]. Кроме того, различные методики позволяют определить концентрацию Лп(а) либо в виде молярной концентрации (нмоль/л), либо в виде массы (мг/дл), а конвертация между молярностью и массой зависит как от размеров, так и от концентрации [91-93]. Следовательно, необходима стандартизация методов с целью определения надёжной и воспроизводимой методики количественного определения массы Лп(а) или количества частиц [92].

#### 5.4.3. Натощак или не натощак?

Традиционно забор образцов крови для определения содержания липидов рекомендуется осуществлять натощак. Недавно проведенные исследования, сравнивавшие образцы, полученные натощак и не натощак, показали, что для большинства параметров разница очень мала [85, 94-100]. В крупных популяционных исследованиях использовали образцы, полученные не натощак [100]. По данным большинства исследований, в образцах, полученных не натощак, определяется более высокое содержание ТГ на  $\sim 0,3$  ммоль/л (27 мг/дл) [100, 101]. В среднем для большинства людей такая разница не имеет кли-

нического значения. На самом деле, во многих рекомендациях предпочтение отдается образцам, полученным не натощак [100, 102, 103].

Для осуществления общей скрининговой оценки риска образцы, полученные не натощак, обладают той же прогностической значимостью, что и образцы, забранные натощак [104]. Практические преимущества получения образцов крови не натощак, включая лучшее восприятие со стороны пациентов, перевешивают потенциальную неточность у ряда больных, хотя при этом возможны погрешности при определении ряда ключевых параметров, например, уровня глюкозы натощак. При этом, даже с учетом того, что в большинстве случаев возможно использование образцов, полученных не натощак, полученные результаты расчётного определения ХС ЛНП следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с метаболическим синдромом (МС), СД или гипертриглицеридемией.

#### 5.5. Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза

Определение уровня ОХС плазмы необходимо для определения риска по шкале SCORE, хотя включение в шкалу ХС ЛНП могло бы увеличить достоверность оценки риска с помощью шкалы SCORE. Таким образом, для оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза по шкале SCORE или другим калькуляторам (большинство которых также учитывает уровни ОХС и ХС ЛНП) у конкретного пациента необходимо определить как ОХС, так и ХС ЛНП.

Уровень ХС ЛНП плазмы следует измерить с целью оценки риска ССЗ, который может быть модифицировать с помощью терапии, направленной на снижение ХС ЛНП, а также для выявления чрезмерного повышения ХС ЛНП, что будет свидетельствовать о высоком риске развития ССЗ атеросклеротического генеза на протяжении всей жизни в результате длительного кумулятивного воздействия высокого содержания атерогенных липопротеинов, например, при СГХС. Содержание ХС ЛНП можно оценивать прямым или расчётным методом.

Уровень ТГ плазмы следует определять с целью выявления лиц, у которых модифицируемый риск ССЗ атеросклеротического генеза выше, чем уровень, определяемый только по значению ХС ЛНП, вследствие повышенной концентрации атерогенных апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов, а также для выявления пациентов, у которых возможна недооценка уровня риска на основании определения ХС ЛНП либо из-за заниженных показателей циркулирующих частиц ЛНП, либо содержания ХС, переносимого этими частицами, например, при очень низких уровнях ЛНП. Это может иметь особое значение при СД или МС.

В целом, показатели ХС ЛНП, не-ХС ЛВП и апоВ тесно коррелируют между собой. Поэтому, как правило, определение этих параметров обеспечивают одинаковую информацию относительно риска ССЗ атеросклеротического генеза [45, 105-108]. Однако в некоторых случаях — например, у лиц с повышенным уровнем ТГ, с СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП — уровень ХС ЛНП, определенный с помощью прямого или расчетного метода, может не отражать истинные значения концентрации ОХС, переносимого ЛНП, и, что еще важнее, общей концентрации апоВ-содержащих липопротеинов, что, соответственно, приведет к недооценке риска ССЗ. Примерно у 20% пациентов возможны расхождения между уровнем ХС ЛНП и уровнем апоВ [85, 109].

Учитывая потенциальную неточность определения ХС ЛНП при дислипидемии, у пациентов с СД или повышенным уровнем ТГ, а также у больных с очень низким уровнем ХС ЛНП, пациентам с высоким уровнем ТГ плазмы рекомендуется определять и апоВ, и не-ХС ЛВП как часть рутинного обследования при оценке липидного профиля. Поскольку апоВ точно отражают общую концентрацию атерогенных частиц при любых условиях, определение этого показателя предпочтительно для дальнейшей более точной оценки ССР, который может быть модифицирован с помощью гиполипидемической терапии.

Лп(а) имеет структуру, аналогичную структуре плазминогена, он связывается с рецепторами к плазминогену, что ведет к повышению риска тромбозов (протромботический фактор). Лп(а) следует определять хотя бы однажды в течение жизни, если это возможно, с целью выявления лиц, которые имеют наследственно обусловленный чрезмерно повышенный уровень Лп(а)  $\geq 180$  мг/дл ( $\geq 430$  ммоль/л) и, соответственно, очень высокий риск ССЗ атеросклеротического генеза в течение жизни, который приблизительно эквивалентен риску, ассоциированному с СГХС. Кроме того, такая стратегия позволяет выявить лиц с менее существенным повышением Лп(а), у которых риск ССЗ атеросклеротического генеза будет выше, чем отражаемый шкалой SCORE или результатами определения других параметров липидного профиля. Было показано, что определение Лп(а)

обеспечивает клинически значимое изменение стратификации риска в ряде ситуаций, следовательно, этот метод следует использовать у пациентов с пограничными значениями расчетного 10-летнего риска (умеренный/высокий риск) [110-112].

Рекомендации по определению липидов и липопротеинов с целью оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза суммированы ниже.

## 6. Терапевтические мишени и цели

В предыдущих Рекомендациях ЕОА/ЕОК по лечению дислипидемий [1, 113], а также в других рекомендациях по коррекции уровня ХС с целью уменьшения ССР у взрослых [40, 114] подчеркивается важность снижения уровня ХС ЛНП для предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза. По мнению экспертов Рабочей группы ЕОК, сведение информации о профилактике ССЗ лишь к данным РКИ ограничивает потенциальные возможности, касающиеся предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза. В настоящее время существует большое количество информации, основанной на многочисленных данных (фундаментальных исследований, клинических наблюдений, генетических, эпидемиологических исследований, РКИ и т.п.), которые обеспечивают понимание причин возникновения атеросклероза и возможностей его предупреждения. Эксперты Рабочей группы осознают потенциальные ограничения некоторых источников доказательств, а также понимают, что в РКИ не проводилось систематизированной оценки различных целевых уровней ХС ЛНП, однако полагают необходимым рассматривать общий объем имеющихся доказательств. Особое внимание уделялось результатам метаанализов, подтверждающих дозозависимое уменьшение риска ССЗ атеросклеротического генеза на фоне применения ХС ЛНП-снижающих препаратов; чем больше абсолютное снижение уровня ХС ЛНП, тем в большей степени уменьшается ССР [35, 36, 50, 115]. Благоприятные эффекты, связанные с уменьшением уровня ХС ЛНП, не специфичны для терапии статинами [33]. Не был определен уровень ХС ЛНП, ниже которого возможно развитие нежелательных явлений.

**Рекомендации по определению уровня липидов с целью оценки ССР**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| ОХС следует определять с целью оценки общего ССР по шкале SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I                  | C                    |
| Определение ХС ЛВП рекомендуется для дальнейшей более точной оценки риска с использованием шкалы SCORE он-лайн.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | I                  | C                    |
| Определение ХС ЛНП рекомендуется в качестве первичного анализа для скрининга, диагностики и терапии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | I                  | C                    |
| Определение ТГ рекомендуется как часть рутинного определения липидного профиля.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | I                  | C                    |
| Определение не-ХС ЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.                                                                                                                                                                                                                                                                         | I                  | C                    |
| Определение apoВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, МС или очень низким уровнем ХС ЛНП. Этот метод может быть альтернативной определению ХС ЛНП, в качестве первичного анализа для скрининга, диагностики и терапии, и ему следует отдавать предпочтение перед определением не-ХС ЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП. | I                  | C                    |
| Определение Лп(а) следует выполнять хотя бы однократно всем взрослым в течение жизни с целью выявления лиц с очень высоким наследственным уровнем Лп(а) $\geq 180$ мг/дл ( $\geq 430$ ммоль/л), у которых риск ССЗ атеросклеротического генеза аналогичен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС.                                                                                                          | IIa                | C                    |
| Определение Лп(а) может быть целесообразно некоторым пациентам с семейным анамнезом раннего дебюта ССЗ, а также для уточнения степени риска у пациентов с пограничным уровнем риска (умеренным/высоким).                                                                                                                                                                                                          | IIa                | C                    |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** apoВ — аполипопротеин В, Лп(а) — липопротеин(а), МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Существуют выраженные колебания уровней ХС ЛНП в ответ на диетотерапию и применение лекарственных препаратов [31], что традиционно учитывается при подборе индивидуального лечения. Уменьшение ССР должно быть индивидуально, а определение целевых показателей упрощает этот процесс. Предполагается, что терапевтический подход с учетом целевых уровней может улучшить приверженность к терапии, хотя это мнение еще окончательно не подтверждено. По этим причинам эксперты Рабочей группы сохраняют подход к гиполипидемической терапии, основанный на определении целевых показателей. Имеются также доказательства того, что снижение ХС ЛНП ниже уровней, приведенных в предыдущих Рекомендациях ЕОА/ЕОК, приводит к дальнейшему уменьшению количества ССС, обусловленных атеросклерозом [34, 116, 117]. Таким образом, представляется оправданным снижать уровень ХС ЛНП до минимально возможных значений, по крайней мере, у пациентов очень высокого риска, поэтому снижение ЛНП должно достигать, как минимум, 50% от исходного уровня параллельно с достижением целевых показателей.

Достижение целевых показателей уровня липидов является частью стратегии, направленной на уменьшение ССР, как это показано в таблице 7. Обоснование других целевых показателей приведено в Рекомендациях ЕОК по профилактике 2016г [10].

Терапевтический подход к липидмодифицирующей терапии, основанный на достижении целевых показателей, имеет целью уменьшение риска атеросклероза путем последовательного снижения уровней ХС ЛНП до значений, которые были получены в последних крупных исследованиях ингибиторов

PCSK9. В связи с этим, для пациентов категории очень высокого риска, как при вторичной, так и при (редко) первичной профилактике рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевых значений  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл). Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП  $< 1,0$  ммоль/л ( $< 40$  мг/дл) [119, 120]. Пациентам с высоким ССР рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевых значений  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл). Для пациентов умеренного риска рекомендовано целевые уровни ХС ЛНП составляют  $< 2,6$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл), а при низком риске целевые значения могут составлять  $< 3,0$  ммоль/л ( $< 116$  мг/дл) (см. *Рекомендации по целевым значениям ХС ЛНП на фоне терапии* и Дополнительную таблицу 2).

Определены также вторичные цели в отношении уровней не-ХС ЛВП и apoВ; они имеют менее отчетливые градации, поскольку не так тщательно изучались в РКИ. Целевые значения для не-ХС ЛВП должны быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень ХС ЛНП; коррекция гиполипидемической терапии в соответствии с этими вторичными целевыми показателями может потребоваться у пациентов с очень высоким риском после достижения целевых значений ХС ЛНП, хотя клинические преимущества такого подхода с точки зрения прогноза еще необходимо изучить. При использовании вторичных целевых параметров следует ориентироваться на следующие значения:

(i) не-ХС ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) у лиц с очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно [121-123] и (ii) апоВ <65 мг/дл, <80 мг/дл и <100 мг/дл при очень высоком, высоком и умеренном общем ССР, соответственно [121, 123, 124].

К настоящему моменту в клинических исследованиях не установлены целевые показатели для ХС

ЛВП или ТГ, хотя увеличение уровня ХС ЛВП является предиктором регресса атеросклероза, а низкий уровень ХС ЛВП ассоциируется с увеличением риска событий и смертности у больных ИБС, даже при низких показателях ХС ЛНП. Врачи должны на оценке общей клинической ситуации при принятии решения о дальнейшей интенсификации терапии у пациентов с высоким или очень высоким общим ССР.

### Рекомендации по целевым значениям ХС ЛНП

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                      | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| При вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска <sup>c</sup> рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>d</sup> с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [33-35, 119, 120].                                                 | I                  | A                    |
| При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска, но в отсутствие СГХС <sup>c</sup> , рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>d</sup> с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [34-36].                                   | I                  | C                    |
| При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска с СГХС следует снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>d</sup> с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).                                                                               | IIa                | C                    |
| Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛНП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) [119, 120]. | IIb                | B                    |
| Пациентам с высоким ССР <sup>c</sup> рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>d</sup> с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) [34, 35].                                                                                              | I                  | A                    |
| Пациентам с умеренным риском <sup>c</sup> следует рекомендовать целевой уровень ХС ЛНП составляет <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [34].                                                                                                                                                 | IIa                | A                    |
| Пациентам с умеренным риском <sup>c</sup> можно рекомендовать целевой уровень ХС ЛНП составляет <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл) [36].                                                                                                                                                   | IIb                | A                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — для определения см. таблицу 4, <sup>d</sup> — термин “исходный” относится к уровню ХС ЛНП у пациента, не получающего терапию, направленную на снижение ХС ЛНП. У лиц, которые получают такую терапию, потенциальный исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП следует установить, основываясь на эффективности конкретного лекарственного препарата или комбинации препаратов.

**Сокращения:** СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

## 7. Изменения образа жизни, направленные на улучшение липидного профиля плазмы

Важнейшая роль питания для предупреждения ССЗ атеросклеротического генеза всесторонне рассмотрена в литературе [125-129]. Диетические факторы влияют на развитие ССЗ как непосредственно, так и через эффекты, опосредованные традиционными ФР, такими как липиды плазмы, АД и уровень глюкозы.

Тем не менее, данные, подтверждающие причинно-следственную связь между диетой и риском ССЗ атеросклеротического генеза, были получены косвенным путем в РКИ, продемонстрировавших, что высокое употребление насыщенных жиров приводит к повышению уровня ХС ЛНП, а также когортных исследованиях, генетических эпидемиологических и рандомизированных исследованиях, свидетельствующих о том, что более высокие показатели ХС ЛНП ассоциируются с развитием ССЗ атеросклеротического генеза.

Недостаточно единообразие результатов исследований связано как с особенностями методологии (главным образом, недостаточным размером выборки или небольшой продолжительностью исследования), так и с трудностями оценки воздействия какого-либо одного диетического фактора независимо от других

особенностей диеты [130]. Действительно, поскольку пища представляет собой смесь различных нутриентов и других компонентов, некорректно связывать влияние питания на состояние здоровья лишь с одним его компонентом. Более того, если необходимо поддерживать поступление энергии на постоянном уровне, уменьшение употребления в пищу одного из макронутриентов обязательно приведет к увеличению употребления другого. Качественный состав такого замещения (например, насыщенные жиры или высокорафинированные зерновые продукты) может повлиять на результат, модифицировав эффект замещенного продукта. Эти ограничения требуют соблюдения осторожности при интерпретации результатов РКИ или даже метаанализов РКИ в отношении влияния единичных изменений диеты на риск ССЗ [130].

Для того, чтобы хотя бы частично преодолеть эти сложности, в последние годы исследования, посвященные характеру питания, фокусируются на взаимосвязи ССЗ атеросклеротического генеза, с одной стороны, пищи и характера питания (а не отдельных нутриентов), с другой. Последовательные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что увеличение употребления фруктов, овощей с низким содержанием крахмала, орехов, бобовых, рыбы, овощных масел, йогуртов и цельнозерновых

Таблица 7

Цели терапии, направленной на предупреждение ССЗ

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Курение</b>               | Отсутствие воздействия табака в любой форме.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Диета</b>                 | Здоровое питание с низким содержанием насыщенных жиров и предпочтительным употреблением цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов и рыбы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Физическая активность</b> | 3,5-7 ч умеренной или интенсивной физической нагрузки в неделю или 30-60 мин в течение большинства дней.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Масса тела</b>            | ИМТ 20-25 кг/м <sup>2</sup> , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>АД</b>                    | <140/90 мм рт.ст. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ХС ЛНП</b>                | <b>Очень высокий риск, первичная или вторичная профилактика:</b><br>Терапевтический режим, позволяющий достичь снижения уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>b</sup> с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).<br>При отсутствии терапии статинами: высокая вероятность потребности в высокоинтенсивной терапии для снижения ХС ЛНП.<br>На фоне терапии статинами: требуется интенсификация терапии.<br><b>Высокий риск:</b> Терапевтический режим, позволяющий достичь снижения уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня <sup>b</sup> с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).<br><b>Умеренный риск:</b><br>Целевой уровень <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).<br><b>Низкий риск:</b><br>Целевой уровень <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл). |
| <b>не-ХС ЛВП</b>             | Вторичные целевые значения не-ХС ЛВП составляют <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) для лиц с очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>апоВ</b>                  | Вторичные целевые значения апоВ составляют <65 мг/дл, <80 мг/дл и <100 мг/дл при очень высоком, высоком и умеренном общем ССР, соответственно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ТГ</b>                    | Нет целевых значений, однако уровень <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) соответствует меньшему риску, а более высокий показатель свидетельствует о необходимости оценки других ФР.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>СД</b>                    | HbA <sub>1c</sub> : <7% (53 ммоль/моль).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Примечание:** <sup>a</sup> — более низкие целевые значения рекомендованы для большинства пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, при условии ее хорошей переносимости [118], <sup>b</sup> — термин “исходный” относится к уровню ХС ЛНП у пациента, не получающего терапию, направленную на снижение ХС ЛНП. У лиц, которые получают такую терапию, потенциальный исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП следует установить, основываясь на эффективности конкретного лекарственного препарата или комбинации препаратов.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, апоВ — аполипопротеин В, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

продуктов наряду с уменьшением в рационе красного и обработанного мяса, рафинированных углеводов и соли ассоциированы с меньшей частотой ССС [131]. Кроме того, предполагается, что замещение животных жиров, в т.ч. молочных, овощными жирами и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) может способствовать уменьшению риска ССЗ [132].

Характер питания, который наиболее подробно изучался, — это формы диеты DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) и средиземноморская; было доказано, что обе эти диеты эффективны в отношении коррекции факторов ССР и, возможно, способствуют предупреждению развития ССЗ атеросклеротического генеза [133]. Основная разница между средиземноморской диетой и диетой DASH касается оливкового масла первого отжима, являющегося компонентом средиземноморской диеты. По данным эпидемиологических исследований, соблюдение средиземноморской диеты ассоциировано с уменьшением числа ССЗ и других неинфекционных заболеваний [134, 135], а по данным РКИ средиземноморская диета эффективна в качестве первичной и вторичной профилактики в отношении уменьшения числа ССС

[136]. В частности, согласно результатам исследования PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) у участников, соблюдавших диету средиземноморского типа, к которой были добавлены оливковое масло первого отжима или орехи, отмечалось существенное уменьшение (~30%) частоты основных ССС по сравнению с теми, кто соблюдал диету с низким содержанием жиров [137].

В заключение следует сказать, что несмотря на результаты PREDIMED и нескольких других интервенционных исследований, оценивавших прогноз ССЗ атеросклеротического генеза, которые свидетельствуют в пользу здорового образа жизни как метода профилактики ССЗ, данные РКИ не могут сформировать единую базу, на которой должны быть основаны диетические рекомендации. Такие рекомендации должны базироваться на результатах как крупных обсервационных когортных исследований, так и на данных относительно краткосрочных исследований, оценивающих суррогатные конечные точки (такие как липиды крови).

В таблице 8 суммированы существующие данные о влиянии изменений образа жизни и диеты на уровень липопротеинов, с указанием выраженности

Таблица 8

Влияние отдельных мероприятий по изменению образа жизни на уровень липидов

|                                                                                | Сила эффекта | Уровень доказательности | Ссылки   |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|----------|
| <b>Мероприятия, направленные на снижение уровней ОХС и ХС ЛНП</b>              |              |                         |          |
| Избегание транс-жиров                                                          | ++           | A                       | 129, 138 |
| Ограничение насыщенных жиров                                                   | ++           | A                       | 129, 139 |
| Увеличение пищевых волокон                                                     | ++           | A                       | 140, 141 |
| Употребление функциональных пищевых продуктов, богатых фитостеролами           | ++           | A                       | 142, 143 |
| Употребление нутрицевтического красного дрожжевого риска                       | ++           | A                       | 144-146  |
| Снижение увеличенной массы тела                                                | ++           | A                       | 147, 148 |
| Уменьшение употребления ХС                                                     | +            | B                       | 149, 150 |
| Повышение повседневной физической активности                                   | +            | B                       | 151      |
| <b>Мероприятия, направленные на снижение уровней липопротеинов, богатых ТГ</b> |              |                         |          |
| Снижение увеличенной массы тела                                                | +            | A                       | 147, 148 |
| Уменьшение употребления алкоголя                                               | +++          | A                       | 152, 153 |
| Повышение повседневной физической активности                                   | ++           | A                       | 151, 154 |
| Уменьшение употребления углеводов с пищей                                      | ++           | A                       | 147, 155 |
| Употребление n-3 ПНЖК                                                          | ++           | A                       | 156, 157 |
| Уменьшение употребления моно- и дисахаридов                                    | ++           | B                       | 158, 159 |
| Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами                       | +            | B                       | 129, 137 |
| <b>Мероприятия, направленные на повышение уровня ХС ЛВП</b>                    |              |                         |          |
| Избегание транс-жиров                                                          | ++           | A                       | 129, 160 |
| Повышение повседневной физической активности                                   | +++          | A                       | 151, 161 |
| Снижение увеличенной массы тела                                                | ++           | A                       | 147, 148 |
| Уменьшение употребления углеводов с пищей и замена их на ненасыщенные жиры     | ++           | A                       | 147, 162 |
| Может быть продолжено незначительно употребление алкоголя                      | ++           | B                       | 153      |
| Прекращение курения                                                            | +            | B                       | 163      |

**Примечание:** выраженность эффекта (+++ = >10%, ++ = 5-10%, + = <5%) и уровень доказательности относятся к влиянию каждого изменения диеты на уровень конкретного класса липопротеинов плазмы.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

эффекта и уровня доказательности в отношении влияния на отдельные классы липопротеинов; по причинам, указанным выше, уровни доказательности на основываются на результатах РКИ, оценивавших в качестве конечных точек ССЗ атеросклеротического генеза. Кроме того, в Рекомендациях по ведению дислипидемий информация о потенциальной возможности улучшения липидного профиля с помощью диеты является клинически значимой, даже в отсутствие четкой демонстрации улучшения сердечно-сосудистых исходов.

### 7.1. Влияние образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) являются диетическими факторами, оказывающими максимальное влияние на уровень ХС ЛНП (уровень ХС ЛНП повышается на 0,02-0,04 ммоль/л или 0,8-1,6 мг/дл на каждый 1% энергии, источником которой являются насыщенные жиры) [164]. В количественном отношении трансжирные кислоты оказывают аналогичный эффект на ХС ЛНП, что и НЖК, однако если НЖК повышают уровень ХС ЛВП, транс-жиры

его снижают [137]. Транс-ненасыщенные жирные кислоты находятся в небольшом количестве (обычно <5% от общего содержания жира) в молочных продуктах и в мясе жвачных животных. “Частично гидрогенизированные жирные кислоты” промышленного производства представляют собой основной источник трансжирных кислоты в пище; в среднем, употребление трансжирных кислот колеблется в пределах 0,2-6,5% от общего количества потребляемой энергии в различных популяциях [165]. Масла, богатые ненасыщенными жирами, источником которых являются подсолнечник, сафлор, рапс, лен, кукуруза, оливки и соевые бобы способствуют снижению уровня ХС ЛНП (-0,42 — -0,20 ммоль/л), если используются вместо пищи, богатой НЖК, такой как сливочное масло и сало [166]. Влияние углеводов на ХС ЛНП описано в разделе 7.4.3.

Уменьшение массы тела также влияет на уровни ОХС и ХС ЛНП, однако выраженность этого эффекта невелика: при ожирении уменьшение концентрации ХС ЛНП на 0,2 ммоль/л (8 мг/дл) наблюдается при снижении веса на каждые 10 кг [147, 167]. Уменьшение уровня ХС ЛНП под влияние регулярных физических

Таблица 9

**Выбор пищевых продуктов с целью снижения уровня ХС ЛНП и улучшения липидного профиля**

|                            | Предпочтительно                                      | В умеренном количестве                                                                  | Редко в ограниченных количествах                                                                                             |
|----------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зерновые продукты          | Цельнозерновые                                       | Рафинированные продукты: хлеб, рис, паста, кукурузные хлопья, печенье                   | Мучные изделия, кексы, пироги, круассаны                                                                                     |
| Овощи                      | Сырые и приготовленные овощи                         | Картофель                                                                               | Овощи, приготовленные со сливочным маслом или сливками                                                                       |
| Бобовые                    | Чечевица, фасоль, бобы, горох, соевые бобы, нут      |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Фрукты                     | Свежие и замороженные овощи                          | Сухофрукты, желе, джем, консервированные фрукты, сорбеты, фруктовый лед, фруктовые соки |                                                                                                                              |
| Сладости и подсластители   | Некалорийные подсластители                           | Сахароза, мед, шоколад, конфеты/леденцы                                                 | Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки                                                                        |
| Мясо и рыба                | Постная и жирная рыба, птица без кожи                | Постная говядина, баранина, свинина и телятина, морепродукты, моллюски                  | Сосиски, колбасы, бекон, субпродукты, ребра, хот-доги                                                                        |
| Молочные продукты и яйца   | Обезжиренное молоко и йогурты                        | Нежирное молоко, нежирные сыры и другие молочные продукты, яйца                         | Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурты                                                                                |
| Кулинарные жиры и заправки | Уксус, горчица, нежирные заправки                    | Оливковое масло, овощные масла, мягкие маргарины, заправки для салатов, майонез, кетчуп | Транс-жиры и маргарины (желательно избегать употребления), пальмовое и кокосовое масла, сливочное масло, сало, жир из бекона |
| Орехи/семена               |                                                      | Любые, несоленые (за исключение кокоса)                                                 | Кокос                                                                                                                        |
| Способ приготовления пищи  | Приготовление на гриле, варка, приготовление на пару | Запекание, жарение с перемешиванием                                                     | Жарение                                                                                                                      |

упражнений еще меньше [151, 168]. Положительные эффекты снижения веса и физических нагрузок на профиль ССР, по-видимому, обусловлены воздействием на другие ФР, особенно на АГ и СД.

В таблице 9 суммированы возможные варианты диет, способствующих снижению уровней ОХС и ХС ЛНП. С учетом культурологических различий в Европейских странах, их следует внедрять в практику, принимая во внимание местные особенности и социально-экономические факторы.

**7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов**

Снижение массы тела способствует улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению уровня ТГ. Регулярные физические нагрузки снижают уровень ТГ плазмы помимо эффекта, обусловленного уменьшением веса [151, 168, 169]. Употребление алкоголя обладает выраженным влиянием на уровень ТГ, особенно у лиц с гипертриглицеридемией [153, 170]. Негативное влияние высокоуглеводной диеты на уровень ТГ проявляется, главным образом, при употреблении пищи, богатой рафинированными углеводами, и менее выражен, если рацион содержит большое количество продуктов, содержащих пищевые волокна, с низким гликемическим индексом. Это имеет особое значение для лиц с МС [171, 172].

Привычное употребление большого количества фруктозы (>10% энергии) также способствует повы-

шению уровня ТГ, особенно у лиц с гипертриглицеридемией и абдоминальным ожирением. Эти эффекты зависят от количества потребляемых продуктов: если употребление фруктозы составляет 15-20% от общего поступления энергии, уровень ТГ плазмы возрастает на 30-40%. Сахароза, дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу, представляет собой важный источник фруктозы [159, 173, 174].

**7.3. Влияние образа жизни на уровень ХС ЛВП**

Уменьшение массы тела приводит к повышению ХС ЛВП; увеличение на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) наблюдается при снижении массы тела на каждый килограмм, при условии стабильного снижения веса. Аэробные физические нагрузки, такие как быстрая ходьба на 25-30 км в нед. (или эквивалентная активность), могут способствовать повышению уровня ХС ЛВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [169]. Прекращение курения также вносит вклад в повышение ХС ЛВП, при условии предупреждения прибавки массы тела [163].

**7.4. Рекомендации по модификации образа жизни, способствующие улучшению липидного профиля плазмы**

Снижение уровня ХС ЛНП является первичной задачей, направленной на снижение ССР, соответственно, при оценке мероприятий по изменению образа жизни именно ей следует уделять особое вни-

мание. Диета, рекомендуемая общей популяции, и особенно лицам с повышенным ССР, может также способствовать динамике уровня ТГ и ХС ЛВП (табл. 9). Данный раздел посвящен диетическим и другим факторам, которые могут повлиять на общий профиль липидов.

#### 7.4.1. Масса тела и физическая активность

Поскольку избыточная масса тела, ожирение, и особенно абдоминальное ожирение, нередко способствуют развитию дислипидемии, следует ограничить калорийность пищи и увеличить расход энергии у пациентов с избыточной массой тела и/или абдоминальным ожирением.

При наличии избыточного веса, даже умеренное снижение массы тела (5-10% от исходной) улучшает показатели липидного спектра и оказывает благоприятное влияние на другие факторы ССР, которые нередко встречаются у лиц с дислипидемиями [148]. Хотя положительные эффекты снижения веса в отношении метаболических и суррогатных маркеров хорошо известны, влияние похудения на смертность и прогноз ССЗ менее очевидно [175].

Снижения массы тела можно достичь за счет уменьшения потребления энергоемких продуктов, создавая дефицит в 300-500 ккал/сут. Рекомендации должны включать диету и физические упражнения; такой подход также способствует улучшению физической работоспособности и повышению качества жизни, а также предупреждает потерю мышечной и костной массы, особенно у пожилых людей [176]. Всегда целесообразно рекомендовать лицам с дислипидемиями регулярные физические упражнения умеренной интенсивности в течение  $\geq 30$  мин/сут., даже при отсутствии избыточного веса [168].

#### 7.4.2. Пищевые жиры

Отказ от употребления транс-жиров является ключевым диетическим фактором, способствующим предупреждению ССЗ. Трансжирные кислоты, образующиеся при частичном гидрогенировании овощных масел, составляют до 80% от общего количества. Благодаря усилиям, прилагаемым во всем мире, употребление транс-жиров за последние 10-15 лет существенно снизилось.

Что касается насыщенных жиров, их употребление должно составлять  $<10\%$  от общего количества калорий, а при наличии гиперхолестеринемии (ГХС) —  $<7\%$ . Для большинства людей доступно большое разнообразие возможностей употребления жиров, что будет зависеть от индивидуальных предпочтений и характеристик. Однако употребление жиров в количествах  $>35-40\%$  от общего количества калорий обычно ассоциируется с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорийности. С другой стороны, очень низкое употре-

бление жиров и масел увеличивает риск неадекватного употребления с пищей витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может привести к снижению ХС ЛВП [164].

Источниками жиров должны быть, главным образом, мононенасыщенные жирные кислоты, включая n-6 и n-3 ПНЖК. Нет достаточного количества данных, позволяющих рекомендовать оптимальное соотношение n-3:n-6 [177, 178]. Поступление ХС с пищей должно быть ограничено ( $<300$  мг/сут.), особенно у лиц с высоким уровнем ХС плазмы.

#### 7.4.3. Пищевые волокна и углеводы

Углеводы, поступающие с пищей, обладают “нейтральным” эффектом в отношении ХС ЛНП, однако чрезмерное их употребление оказывает неблагоприятное действие на уровни ТГ и ХС ЛНП плазмы [164]. Пищевые волокна (особенно растворимого типа), содержащиеся в бобовых, фруктах, овощах и цельнозерновых хлопьях (например, овсяных или ячменных), обладают гиполипидемическим действием и могут служить заменой насыщенным жирам с целью усилить влияние диеты на уровень ХС ЛНП, а также для минимизации нежелательных эффектов высокоуглеводной диеты на другие липопротеины [140, 179].

Употребление углеводов с пищей должно составлять  $\sim 45-55\%$  от общего количества калорий, поскольку как уменьшение, так и увеличение употребления углеводов ассоциируется с повышенной смертностью [180, 181]. Диета с низким содержанием жиров, обеспечивающая ежедневное поступление 25-40 г пищевых волокон, из которых  $\geq 7-13$  г составляют растворимые волокна, хорошо переносится, является эффективной и рекомендуется для контроля липидов плазмы; в настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать диеты с очень низким содержанием углеводов [182].

Дополнительное употребление сахара не должно превышать 10% от общего количества энергии (в дополнение к количеству, присутствующему в натуральных продуктах, например, во фруктах и молочных продуктах); более жесткое ограничение в отношении сахара может потребоваться лицам, нуждающимся в снижении веса и имеющим повышенный уровень ТГ плазмы, пациентам с МС или СД. Безалкогольные напитки должны употребляться населением в целом в умеренных количествах, а лицам с повышенным уровнем ТГ и висцеральным ожирением следует резко ограничить их употребление [158, 159, 174]. В крупномасштабное эпидемиологическое когортное исследование PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) были включены 135335 человек из 18 стран, которым было предложено заполнить опросники о характере питания. Общее количество жиров и тип жиров не ассоциировались с ССЗ, ИМ или сердечно-сосудистой смерт-

ностью, при этом употребление насыщенных жиров имело обратную связь с развитием инсультов [181]. Однако метаанализ эпидемиологических исследований, включая исследование PURE, продемонстрировал U-образную зависимость между употреблением углеводов и смертностью: диеты, ассоциированные с наивысшим уровнем смертности, характеризовались содержанием углеводов >70% и <40% от общего количества калорий, минимальный риск отмечен при содержании углеводов в интервале 45-55% [180].

#### 7.4.4. Алкоголь

Умеренное количество алкоголя ( $\leq 10$  г/сут. (1 ед.) для мужчин и женщин) допустимо для тех, кто употребляет алкогольные напитки, при условии отсутствия повышения уровня ТГ [183, 184].

#### 7.4.5. Курение

Прекращение курения оказывает отчетливое положительное влияние на общий ССР, особенно на уровень ХС ЛНП [163].

### 7.5. Пищевые добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемий

Оценка функциональных продуктов включает не только поиск данных о наличии благоприятных эффектов в отношении улучшения состояния здоровья или уменьшения риска заболеваний, но также и доказательства хорошей переносимости. В целом, в настоящее время данных, касающихся функциональных продуктов, недостаточно. Основные недостатки связаны с отсутствием интервенционных исследований, основанных на применении диет, с адекватной длительностью, позволяющих судить о влиянии на дислипидемии и ССЗ.

#### 7.5.1. Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол; они содержатся в натуральном виде в овощных маслах, а также в небольших количествах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых. Употребление с пищей растительных стеролов колеблется, в среднем, от 250 мг/сут. в странах Северной Европы до ~500 мг/сут. в странах Средиземноморья. Фитостеролы конкурируют с ХС за абсорбцию в кишечнике, модулируя, таким образом, уровень ОХС.

Ежедневное употребление 2 г фитостеролов может способствовать эффективному снижению уровней ОХС и ХС ЛНП на 7-10% у человека (возможны некоторые индивидуальные колебания), при этом они не оказывают влияния на содержание ХС ЛВП и ТГ [143]. Однако в настоящее время не проводилось исследований с целью оценки влияния фитостеролов на ССЗ. Учитывая влияние на уровень ХС ЛНП и отсутствие негативных эффектов, можно рекомендовать функцио-

нальные продукты, содержащие растительные стеролы/станолы ( $\geq 2$  г/сут. с основной пищей) в следующих ситуациях: (i) пациентам с высоким уровнем ХС и низким или промежуточным общим ССР, которым не показана фармакотерапия; (ii) в качестве дополнения к лекарственной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска, у которых не удается достичь целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии статинами или имеющих противопоказания к терапии статинами; (iii) взрослым и детям (>6 лет) с СГХС, одновременно с выполнением действующих рекомендаций [142].

#### 7.5.2. Монаколин и красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис веками использовался в Китае для придания окраски и аромата пищевым продуктам. Гипохолестеринемический эффект красного дрожжевого риса связан с присутствием монаколинов, ключевых биоактивных ингредиентов, обладающих статиноподобным механизмом действия — блокированием гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). Разные препараты красного дрожжевого риса содержат различные концентрации монаколинов, и, в зависимости от этого, может наблюдаться в разной степени влияние на снижение уровней ТГ и ХС ЛНП. Потребитель препарата красного дрожжевого риса самостоятельно не может сделать правильный выбор препарата [144, 185]. Кроме того, безопасность длительного применения различных препаратов красного дрожжевого риса не исследовалась. Вопросы безопасности красного дрожжевого риса обсуждаются также в связи с возможностью наличия микотоксинов в препаратах, а также имеются сообщения о побочных эффектах, подобных наблюдаемым при приеме статинов.

В единственном доступном исследовании, у больных с ИБС, частично очищенный экстракт красного дрожжевого риса снизил повторные ССС на 45% [146]. Клинически значимый гипохолестеринемический эффект (снижение до 20%) подтвержден при применении препаратов красного дрожжевого риса в суточной дозировке 2,5-10 мг Монаколина К [145]. Нутрицевтики\*, содержащие очищенный красный дрожжевой рис, могут применяться при повышенном ХС, при отсутствии показаний к применению статинов и с учетом ССР. Существует необходимость регулировать оборот препаратов красного дрожжевого риса с целью полного предоставления информации по содержанию дополнительных компонентов в препарате, точному количеству указанных компонентов, а также степени очистки [185].

#### 7.5.3. Пищевые волокна

Существующие данные свидетельствуют об эффективности бета-глюкана, полисахарида, содержа-

\* В РФ — зарегистрированы как биологически-активные добавки.

щегося в овсе и ячмене, в отношении снижения уровня ОХС и ХС ЛНП. Продукты и пищевые волокна, богатые этим веществом, хорошо переносятся, эффективны и рекомендованы для снижения ХС ЛНП [186]. Однако уровень доз, необходимый для достижения клинически значимого снижения ХС ЛНП на 3-5%, варьирует в интервале 3-10 г/сут. в зависимости от типа волокон [187].

#### 7.5.4. Соя

Гипохолестеринемический эффект сои обычно связывают с содержащимися в ней изофлавонами и фитоэстрогенам, количество которых прогрессивно уменьшается в процессе обработки соевых бобов. Было также показано, что соевый белок способен несколько снижать уровень ХС ЛНП, если им заменять животные белки. Однако непонятно, учитывалось ли при этом влияние других компонентов питания [187, 188].

#### 7.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол представляет собой природную смесь длинноцепочечных алифатических спиртов, извлеченных в основном из сахарного тростника [189]. Исследования показывают, что поликозанол из сахарного тростника, риса или зародышей пшеницы не оказывает существенного влияния на ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, апоВ, Лп(а), гомоцистеин, высокочувствительный СРБ, фибриноген или факторы свертывания крови [190].

Что касается берберина, недавно опубликованный метаанализ оценивал его влияние на липиды плазмы человека [191]. Оценка применения берберина и модификации образа жизни по сравнению с плацебо показала, что в группе берберина снижение уровней ХС ЛНП и ТГ было более существенным, чем в контрольной группе. Однако в связи с отсутствием данных качественных РКИ эффективность берберина для лечения дислипидемий требует дальнейшего изучения. Кроме того, причиной споров является биодоступность различных препаратов берберина [187].

#### 7.5.6. N-3 ненасыщенные жирные кислоты

Обсервационные данные свидетельствуют о том, что употребление рыбы (не менее 2 раз/нед.) и овощей, богатых n-3 жирными кислотами ( $\alpha$ -линолевая кислота содержится в грецких орехах, некоторых овощах и в маслах некоторых семян) ассоциируется с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и инсульта, но не оказывает существенного влияния на метаболизм липопротеинов плазмы [178, 192]. Фармакологические дозы ненасыщенных n-3 жирных кислот (2-3 г/сут.) снижают уровень ТГ до 30%, а также уменьшают постпрандиальный липемический ответ, однако более высокие дозы могут приве-

сти к повышению уровня ХС ЛНП. Альфа-линоленовая кислота менее эффективно изменяет уровень ТГ [156, 193]. Недавно были опубликованы данные о значительном снижении риска ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть, у пациентов с повышенным уровнем ТГ, несмотря на использование статинов, на фоне приема 2 г этил икозапента 2 раза/сут. [194].

Другие характеристики здорового питания, имеющие значение для предупреждения ССЗ, представлены в разделе Дополнительных данных.

## 8. Лекарственные препараты для коррекции дислипидемий

### 8.1. Статины

#### 8.1.1. Механизм действия

Статины уменьшают синтез ХС в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы, ограничивающий скорость этап биосинтеза ХС. Уменьшение внутриклеточного ХС способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению захвата ЛНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые ТГ.

#### 8.1.2. Влияние на липиды

##### 8.1.2.1. ХС ЛНП

Степень снижения ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между различными статинами. Высокоинтенсивная терапия определяется как доза статина, которая, в среднем, приводит к снижению уровня ХС ЛНП на  $\geq 50\%$ ; терапия умеренной интенсивности определяется как доза, на фоне которой ожидается снижение уровня ХС ЛНП на 30-50%. Важно отметить, что существуют значительные индивидуальные колебания степени снижения ХС ЛНП на фоне применения одной и той же дозы препарата [31]. Недостаточная эффективность терапии статинами в клинических исследованиях в некоторой степени обусловлена плохим комплаенсом, однако также может быть связана с генетическими факторами [195, 196]. Индивидуальные колебания выраженности ответа на лечение статинами требуют мониторинга эффекта после начала приема препаратов.

Пациентам, которые не переносят рекомендованные дозы статинов вследствие развития побочных эффектов, а также при невозможности достижения целевых показателей рекомендуется добавление других липидмодифицирующих препаратов к статину, принимаемому в максимальной переносимой дозе [197, 198].

##### 8.1.2.2. ТГ

Статины обычно снижают уровень ТГ на 10-20% от исходного показателя [199]. Более мощные ста-

тины (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) демонстрируют более выраженное влияние на ТГ, особенно при назначении высоких доз пациентам с повышенным уровнем ТГ (гипертриглицеридемией), у которых абсолютный риск, и соответственно, снижение абсолютного риска, выше.

Механизм снижения уровня ТГ не совсем понятен, по-видимому, он не зависит от влияния на рецепторы ЛНП. Возможно, он обусловлен положительной регуляцией захвата ЛОНП гепатоцитами, а также уменьшением скорости образования ЛОНП; эти эффекты, по-видимому, зависят от исходной концентрации ЛОНП [200].

#### 8.1.2.3. ХС ЛВП

По данным метаанализа [201], степень повышения уровня ХС ЛВП варьирует в зависимости от дозы соответствующего препарата; увеличение уровня ХС ЛВП колеблется в пределах 1-10%. Однако учитывая выраженное снижение уровня апоВ содержащих липопротеинов, обусловленное применением статинов, невозможно точно определить, до какой степени очень умеренное повышение ХС ЛВП влияет на общее снижение ССР, отмеченное в клинических исследованиях.

#### 8.1.2.4. Лп(а)

Статины незначительно влияют на уровень Лп(а) в плазме. Ранее в исследованиях было показано либо отсутствие эффекта, либо повышение уровня Лп(а) после назначения статинов [202, 203]. Механизмы, за счет которых статины повышают окисление фосфолипидов, требуют дальнейшего изучения.

### 8.1.3. Другие эффекты статинов

Хотя уменьшение уровня ХС ЛНП является основным эффектом статинов, они обладают рядом других потенциально важных свойств (плейотропные эффекты статинов) [204, 205]. Среди таких эффектов, имеющих значение для предупреждения ССЗ, выделяют противовоспалительный и антиоксидантный. Эти эффекты были продемонстрированы *in vitro* и в эксперименте, однако их клиническая значимость не доказана [18, 206].

#### 8.1.3.1. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Было проведено большое количество метаанализов с целью оценки эффектов статинов в популяциях и подгруппах [34-36, 38, 51, 207-214]. По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialist (СТТ) с оценкой данных >170 тыс. пациентов, участвовавших в 26 РКИ, оценивавших терапию статинами по сравнению с плацебо или интенсивные и менее интенсивные режимы назначения статинов [34], уменьшение ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л на фоне

применения статина/интенсивного режима назначения статина приводило к снижению основных ССС (ИМ, смерть от ИБС или любой инсульта) на ~22%, основных ССС — на 23%, смерти от ИБС — на 20%, всех инсультов — на 17% и общей смертности — на 10% за 5 лет. Пропорциональное снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП было сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов, т.е. уменьшение абсолютного риска было пропорционально исходному уровню абсолютного риска. Относительная польза была вдвое выше в течение первого года по сравнению с последующими годами. Не было выявлено увеличения риска некардиоваскулярной смертности, включая онкологические заболевания, на фоне приема статинов. Абсолютная польза терапии статинами была ниже при назначении статинов для первичной профилактики, поскольку такие пациенты обычно характеризуются невысоким риском [36, 38, 214, 215]. В метаанализе СТТ, оценивавшем терапию лиц с низким риском ССЗ [36], уменьшение относительного риска основных ССС на ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП было таким же, как у пациентов с низким риском (например, при осуществлении первичной профилактики). У лиц без сосудистых заболеваний в анамнезе терапия статинами приводила к уменьшению риска смерти от всех причин на 9% на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП. Аналогичные данные были опубликованы в обзоре Кокрановского общества в 2013г [213]. Недавно проведена повторная оценка результатов исследования WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study), которая показала, что терапия статинами имеет преимущества даже у лиц без СД, имеющих 10-летний прогнозируемый риск развития ССЗ атеросклеротического генеза <7,5%. Обнаружен также следовой эффект, заключавшийся в снижении смертности от всех причин на 18% на протяжении 20 лет [216]. Статины эффективно предупреждают ССЗ атеросклеротического генеза у пожилых, в т.ч., у лиц старше 75 лет [217]. Эффект статинов отсутствует в ряде особых групп, в т.ч., у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и у пациентов, получающих гемодиализ [214, 218-222].

Существующая доказательная база, основанная на метаанализах, свидетельствует о том, что клиническая польза применения статинов представляет собой, главным образом, класс-эффект, обусловленный абсолютным уменьшением уровня ХС ЛНП; таким образом, выбор конкретного статина должен отражать цели терапии у конкретного пациента.

Может быть предложена следующая схема:

- Оценить общий ССР пациента.
- Определить целевые параметры (в зависимости от существующего риска).

- Привлечь пациента к процессу выбора лечения с целью коррекции ССР.
- Выбрать режим терапии статином и, при необходимости, дополнительного лечения (например, эзетимибом или ингибитором PCSK9), с помощью которых возможно достижение терапевтических целей (в процентном и абсолютном значениях).
- Поскольку ответ на терапию статином варьирует, может потребоваться увеличение дозы статина до назначения дополнительного лечения, направленного на снижение ХС ЛНП.

Это общие критерии выбора препарата. Для окончательного выбора препарата и его дозы необходимо учитывать состояние пациента, сопутствующую терапию, переносимость препаратов, местные традиции выбора лечения, а также стоимость лекарственного средства.

Кроме того, оценивалось влияние статинов на ряд других клинических состояний. В отношении онкологических заболеваний: метаанализ РКИ показал, что статины не оказывают существенного влияния на онкологические заболевания, по крайней мере, в течение ~5 лет [223]. Изучались также деменция [224], стеатоз печени [225], венозные тромбозы [226], фибрилляция предсердий [227, 228] и синдром поликистозных яичников [229]; не было продемонстрировано убедительного влияния терапии статинами ни на одно из этих состояний.

Недавно в обзоре Кокрановского общества был проведен анализ предполагаемого влияния статинов на болезнь Альцгеймера, который не выявил убедительных доказательств такого эффекта [230]. Более того, в исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) тщательно оценивали нейрокогнитивную функцию [231], при этом не было обнаружено возрастания риска у пациентов, получавших терапию статинами и рандомизированных для получения лечения моноклональными антителами к PCSK9.

#### 8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия статинов

Статины различаются в зависимости от абсорбции, биодоступности, связывания с белками плазмы, экскреции и липофильности. Обычно рекомендуется вечерний прием препаратов. Ловастатин и симваstatин представляют собой пролекарства, тогда как другие доступные препараты назначаются в своей активной форме. Их биодоступность сравнительно невелика, что обусловлено первичным прохождением через печень, и многие статины подвергаются печеночному метаболизму с участием изофермента цитохрома P450 (CYP), за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты экспрессированы, главным образом, в печени и стенке

кишечника. Хотя статины обычно очень хорошо переносятся, у них есть ряд специфических побочных эффектов в отношении мышц, гомеостаза глюкозы и геморрагических инсультов. Однако существует большое количество неверной информации, касающейся потенциальных побочных эффектов, чему посвящены недавние обзоры [232, 233].

##### 8.1.4.1. Побочные действия на мускулатуру

Миопатия является самым клинически значимым нежелательным эффектом статинов. Среди ФР миопатии особое значение имеют лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (см. ниже). Самой тяжелой формой поражения мышц, обусловленного статинами, является рабдомиолиз, характеризующийся выраженной мышечной болью, некрозом мышц и миоглобулинурией, которая может привести к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровень креатинкиназы увеличивается  $\geq 10$  раз, а часто  $\geq 40$  раз выше верхней границы нормы [234]. Частота рабдомиолиза составляет 1-3 случая/100 тыс. пациенто-лет [235]. Пациенты, принимающие статины, часто предъявляют жалобы на мышечные симптомы (так называемые “статин-ассоциированные мышечные симптомы”), и по данным нерандомизированных обсервационных исследований терапия статинами ассоциирована с мышечными болями или болезненностью мышц (миалгия) без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) или существенной потери функции, по данным таких исследований частота статин-ассоциированных мышечных симптомов составляет 10-15% среди лиц, получающих лечение статинами [236-238]. Однако поскольку обсервационные исследования не являются слепо-контролируемыми, их результаты ненадежны для оценки побочных эффектов статинов [233]. Напротив, в слепо-контролируемых РКИ отмечено лишь незначительное увеличение частоты мышечных симптомов в группах, получающих терапию статинами [239, 240]. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm) изучали эту проблему путем сравнения частоты четырех различных побочных эффектов, включая мышечные симптомы, в ходе как слепо-плацебо-контролируемого исследования, так и его открытой продленной фазы [238]. Было установлено, что эффект ноцебо (т.е. влияние негативных ожиданий) может частично объяснить более высокую частоту статин-ассоциированных мышечных симптомов в обсервационных исследованиях. Предлагаемая тактика лечения мышечных симптомов приведена на Дополнительном рисунке 6 [198, 234, 241]. В нескольких исследованиях продемонстрировано значимое снижение уровня ХС ЛНП на фоне использования альтернативных доз препаратов, например, через день или 2 раза/нед., при терапии аторвастатином или розувастати-

ном [242]. Хотя нет данных исследований конечных точек, такая стратегия может быть целесообразна у пациентов высокого риска, которым невозможно назначить ежедневный прием статина.

#### 8.1.4.2. Нежелательное действие на печень

Активность аланин аминотрансферазы (АЛТ) в плазме часто используют для оценки печеночно-клеточного повреждения. Незначительное повышение АЛТ возникает у 0,5-2,0% пациентов, получающих статины, чаще при использовании более мощных статинов или высоких доз препаратов. Как правило, клинически значимым повышением АЛТ считают превышение верхней границы нормы в 3 раза при двух последовательных определениях. Незначительное повышение АЛТ не ассоциируется с истинной гепатотоксичностью или нарушением функции печени. Прогрессирование с развитием печеночной недостаточности встречается крайне редко, в связи с чем рутинное мониторирование АЛТ на фоне терапии статинами более не рекомендуется [243]. Проводились исследования у пациентов с незначительным повышением АЛТ, обусловленным стеатозом, в ходе которых не было получено данных о том, что статины способствуют ухудшению течения заболевания печени [244-246].

#### 8.1.4.3. Повышенный риск развития СД

Было показано, что у пациентов, получающих терапию статинами, повышен риск нарушения метаболизма глюкозы и развития СД 2 типа. Несколько исследований продемонстрировали, что этот эффект является постоянным и дозозависимым [232]. Наблюдалось также небольшое клинически незначимое повышение уровня гликированного гемоглобина. Продемонстрировано, что число, необходимое для индуцирования одного случая СД, составляет 255 в течение 4 лет терапии статинами [247]. Однако риск выше при использовании более мощных статинов в высоких дозах [248], а также у пожилых и при наличии других ФР СД, таких как избыточная масса тела и нарушение толерантности к углеводам [249]. В целом, уменьшение абсолютного риска развития ССЗ у пациентов высокого риска достоверно превышает риск возможного нежелательного явления в виде небольшого увеличения частоты СД [233]. Этот эффект, вероятно, обусловлен механизмом действия статинов, поскольку в исследованиях с менделевской рандомизацией было продемонстрировано увеличение риска СД у пациентов с полиморфизмами ГМГ-КоА редуктазы, которые ассоциированы с уменьшением синтеза ХС [250].

#### 8.1.4.4. Повышенный риск геморрагических инсультов

По данным обсервационных исследований уровень ОХС имеет обратную связь с частотой геморра-

гических инсультов, и в метаанализе СТТ было выявлено относительное увеличение на 21% (95% доверительный интервал (ДИ) 5-41%,  $p=0,01$ ) на ммоль/л снижения ХС ЛНП геморрагических инсультов [34, 251, 252]. Однако в другом метаанализе представлены другие данные, в связи с чем существует необходимость проведения дальнейших исследований с целью изучения риска геморрагических инсультов у отдельных групп пациентов. Следует, однако, отметить, что общее благоприятное действие в отношении других вариантов инсультов значительно превышает небольшой (и неподтвержденный) риск [34, 36].

#### 8.1.4.5. Нежелательное действие на функцию почек

В настоящее время нет достоверных данных о наличии клинически значимого положительного или негативного воздействия статинов на функцию почек [253]. Описано увеличение частоты развития протеинурии на фоне применения всех статинов, однако эти данные проанализированы только в отношении розувастатина. Частота 12% выявлена при использовании дозы 80 мг. При использовании разрешенных к применению доз <40 мг частота значительно ниже и аналогична частоте выявления протеинурии на фоне назначения других статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, имеет канальцевую природу, обычно транзиторна и, по-видимому, обусловлена снижением канальцевой реабсорбции, а не дисфункцией клубочков [254, 255]. Согласно данным клинических исследований, частота протеинурии обычно невелика и в большинстве случаев, не превышает частоту на фоне применения плацебо [256].

#### 8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия

Было описано много вариантов лекарственного взаимодействия статинов, которое может увеличивать риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы и индукторы ферментного пути, обеспечивающего метаболизм статинов, представлены в таблице 10. Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома. Эти изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент СYP3A, однако такие изоферменты, как СYP3A4, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19 и СYP2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Поэтому другие фармакологические субстраты этих изоферментов могут оказывать влияние на метаболизм статинов. И наоборот, прием статинов может влиять на катаболизм других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

**Таблица 10**  
**Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами, метаболизируемыми через систему СУР3А4, приводящие к повышенному риску миопатии и рабдомиолиза**

| Противоинфекционные препараты | Антагонисты кальция | Другие препараты  |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|
| Итраконазол                   | Верапамил           | Циклоспорин       |
| Кетоконазол                   | Дилтиазем           | Даназол           |
| Позаконазол                   | Амлодипин           | Амиодарон         |
| Эритромицин                   |                     | Ранолазин         |
| Кларитромицин                 |                     | Грейпфрутовый сок |
| Телитромицин                  |                     | Нефазодон         |
| Ингибиторы протеазы ВИЧ       |                     | Гемфиброзил       |

**Примечание:** адаптировано из Egan and Colman [257], Wiklund et al. [258].

**Сокращение:** ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Совместное назначение статинов с гемфиброзилом может увеличивать риск развития миопатии, и такой комбинации следует избегать. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [259, 260].

## 8.2. Ингибиторы всасывания холестерина

### 8.2.1. Механизм действия

Эзетимиб ингибирует всасывание ХС, содержащегося в пище и желчи, на уровне ворсинчатой каймы кишечника (путем взаимодействия с белком Ниманна-Пика типа С1 — NPC1L1), не оказывая при этом влияния на абсорбцию жирорастворимых питательных веществ. Подавляя всасывание ХС, эзетимиб уменьшает количество ХС, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что, в свою очередь, ведет к увеличению клиренса ЛНП из крови.

### 8.2.2. Влияние на липиды

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут. сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП у пациентов с ГХС на 15-22% [261]. Метаанализ РКИ, в которых участвовали >2700 человек, продемонстрировал снижение уровня ХС ЛНП на 18,5% по сравнению с плацебо [262]. Кроме того, наблюдается значимое повышение уровня ХС ЛВП на 3%, существенное снижение содержания ТГ на 8% и уменьшение показателя ОХС на 13% на фоне терапии эзетимибом по сравнению с плацебо.

Добавление эзетимиба к терапии статином способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 21-27% по сравнению с плацебо у пациентов с ГХС вне зависимости от наличия ИБС. У больных, ранее не получавших статины, комбинация эзети-

миба со статином приводила к более выраженному (приблизительно на 15%) снижению ХС ЛНП, чем у пациентов, получающих монотерапию тем же самым статином в аналогичной дозе. По данным других исследований, такая комбинация приводит к более существенному снижению ХС ЛНП, чем удвоение дозы статина (на 13-20%), а также после перевода пациента с монотерапии статином на комбинацию эзетимиба со статином (на 11-15%) [263].

Совместное назначение эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колестевелам, колестипол или холестирамин) сопровождается дополнительным снижением уровней ХС ЛНП на 10-20% по сравнению с регулярным приемом секвестрантов желчных кислот в виде монотерапии [264]. Комбинация эзетимиба с ингибиторами PCSK9 также ведет к дополнительному эффекту [265].

### 8.2.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином изучалась у пациентов с аортальным стенозом в исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) [266], а также у больных ХБП в исследовании SHARP (Study of the Heart and Renal Protection) [222]. В обоих исследованиях было обнаружено снижение числа ССС на фоне применения комбинации симвастатин-эзетимиб по сравнению с плацебо [266, 267].

В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) эзетимиб добавляли к симвастатину (40 мг) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [33]. Всего 18144 пациента были рандомизированы для получения терапии статином или статином в сочетании с эзетимибом, и в течение 7 лет у 5314 больных развились ССС; на 170 событий меньше (32,7 vs 34,7%) было зарегистрировано в группе, получавшей симвастатин с эзетимибом ( $p=0,016$ ). Средний уровень ХС ЛНП составил 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) в группе комбинированной терапии. По данным этого исследования было зарегистрировано снижение частоты ишемических инсультов на 21% ( $p=0,008$ ). Не было выявлено нежелательных эффектов, обусловленных приемом эзетимиба или дополнительным снижением ХС ЛНП. В группе пациентов, которые уже получали статины с целью достижения целевых показателей, абсолютная польза в отношении ССС от добавления эзетимиба была небольшой, но значимой, и соответствовала данным СТТ [268]. Таким образом, результаты этого исследования подтверждают гипотезу о том, что снижение ХС ЛНП с помощью лекарственных препаратов, отличных от статинов, является безопасным и необходимым. Положительный эффект эзетимиба также подтверждается генетическими исследованиями

мутаций *NPC1L1*; возникновение мутации, которая инактивирует этот белок, ассоциируется со снижением уровня ХС ЛНП плазмы и уменьшением риска ИБС [55, 269, 270].

В совокупности с данными других исследований [271] IMPROVE-IT поддерживает предположение о том, что эзетимиб следует использовать в качестве терапии второй линии в ассоциации со статинами, когда терапевтическая цель не достигается при максимальной переносимой дозе статина, или в тех случаях, когда статин не может быть прописан [272, 273].

#### 8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется, превращаясь в фармакологически активный эзетимиб глюкуронид. Рекомендуются доза эзетимиба составляет 10 мг/сут., препарат можно принимать утром или вечером независимо от приема пищи. Нет данных о наличии клинически значимого влияния возраста, пола или расы пациента на фармакокинетику эзетимиба. Пациентам с умеренными нарушениями печеночной функции и умеренными или выраженными нарушениями функции почек не требуется изменения дозы препарата. Жизнеугрожающая печеночная недостаточность на фоне монотерапии эзетимибом или комбинации эзетимиба со статином развивается крайне редко. Добавление эзетимиба к статину не приводит к увеличению частоты повышения уровня КФК помимо изменений, которые отмечаются на фоне монотерапии статинами [261].

### 8.3. Секвестранты желчных кислот

#### 8.3.1. Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из ХС и поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки за счет механизма активного всасывания. Давно известные секвестранты желчных кислот — холестирамин и колестипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. В ряде стран фармацевтическом рынке появился синтетический препарат колесевелам. Секвестранты желчных кислот не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов. Поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, препараты препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из ХС, что ведет к увеличению поступления ХС в печень и экспрессии рецепторов ЛНП,

а это способствует уменьшению концентрации циркулирующих ЛНП.

#### 8.3.2. Влияние на липиды

На фоне приема суточной дозы холестирамина 24 г, колестипола 20 г и колесевелама 4,5 г наблюдается снижение уровня ХС ЛНП на 18–25%. Эти препараты не оказывают существенного влияния на уровень ХС ЛВП, однако у некоторых предрасположенных пациентов возможно повышение концентрации ТГ [274]. Колесевелам также способствует снижению уровня глюкозы у пациентов с гипергликемией [275].

#### 8.3.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

По данным клинических исследований, терапия секвестрантами желчных кислот подтверждает эффективность снижения ХС ЛНП в отношении предупреждения ССС у пациентов с ГХС, при этом положительный эффект пропорционален степени снижения уровня ХС ЛНП. Следует отметить, что эти исследования были проведены до появления современных терапевтических возможностей [276–278].

#### 8.3.4. Нежелательные явления и лекарственные взаимодействия

На фоне приема препаратов данной группы, даже в небольших дозах, часто развиваются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего метеоризм, задержка стула, диспепсия и тошнота), что ограничивает их практическое использование. Эти нежелательные эффекты можно минимизировать, если начинать лечение с использования препарата в низкой дозе и запивать лекарство большим количеством воды. Дозу препарата следует увеличивать постепенно. Также сообщалось о снижении всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, у некоторых пациентов на фоне приема препаратов данной группы наблюдается повышение уровня ТГ.

Секвестранты жирных кислот имеют несколько взаимодействий с назначаемыми лекарственными средствами и должны назначаться либо за 4 часа до приема, либо через 1 час после приема других препаратов.

Колесевелам лучше переносится в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами, этот препарат может использоваться в комбинации со статинами и некоторыми другими препаратами [279].

### 8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9

#### 8.4.1. Механизм действия

Недавно стал доступен новый класс препаратов, ингибиторы PCSK9, действие их направлено на белок (PCSK9), вовлеченный в контроль экспрессии рецеп-

торов ЛНП [280]. Повышенный уровень или функция этого белка в плазме снижают экспрессию рецепторов ЛНП путем стимуляции, после связывания, лизосомального катаболизма ЛНП и увеличение концентрации ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме [281]. Были разработаны терапевтические стратегии с использованием, главным образом, моноклональных антител; механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, который становится не доступен для связывания с рецепторами ЛНП. Так как это взаимодействие вызывает внутриклеточную деградацию рецепторов ЛНП, низкий уровень циркулирующих PCSK9 приведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛНП на клеточной поверхности и, следовательно, к уменьшению циркулирующего ХС ЛНП [281]. В настоящее время для клинического применения одобрены два ингибитора PCSK9, представляющих собой полностью человеческие моноклональные антитела, — алирокумаб и эволокумаб. Терапия статинами приводит к повышению уровня циркулирующей в крови PCSK9 [282], поэтому наилучший эффект этих моноклональных антител продемонстрировал именно в комбинации со статинами.

## 8.4.2. Влияние на липиды

### 8.4.2.1. ХС ЛНП

По данным клинических исследований, алирокумаб и эволокумаб — как в виде монотерапии, так и в комбинации со статинами и/или другими липид-снижающими препаратами — способствуют значительному снижению уровней ХС ЛНП, в среднем, на 60%, в зависимости от дозы. Эффективность, по-видимому, не зависит от сопутствующей терапии. В комбинации со статинами в высоких или максимально переносимых дозах алирокумаб и эволокумаб снижали уровень ХС ЛНП на 46-73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб. У пациентов, которым было невозможно назначить статины, ингибиторы PCSK9 снижали уровень ХС ЛНП при назначении в комбинации с эзетимибом [283]. Также было показано, что и алирокумаб, и эволокумаб эффективно снижают уровни ХС ЛНП у пациентов с высоким ССР, включая больных СД [284].

В соответствии с механизмом действия, эти препараты эффективно снижают уровни ХС ЛНП у всех пациентов, у которых происходит экспрессия рецепторов ЛНП в печени. Следовательно, такой терапевтический подход будет эффективен для абсолютного большинства больных, включая пациентов с гетерозиготной СГХС, и, хотя и в меньшей степени, с тех пациентов с гомозиготной СГХС, у которых имеется резидуальная экспрессия рецепторов ЛНП. Больные гомозиготной СГХС с дефицитом рецепторов плохо отвечают на такую терапию [285].

### 8.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП

Эти препараты, высокоэффективно снижающие ХС ЛНП, также способствуют уменьшению уровня ТГ и повышению содержания ХС ЛВП и апоА-1 в зависимости от режима дозирования. В клинических исследованиях II фазы эволокумаб снижал ТГ на 26% и способствовал повышению ХС ЛВП и апоА-1 на 4% и 9%, соответственно; аналогичные данные имеются и в отношении алирокумаба [286, 287]. Однако влияние на ТГ необходимо оценить у лиц и исходно высоким уровнем ТГ.

### 8.4.2.3. Лп(а)

В отличие от статинов, ингибирование PCSK9 с помощью моноклональных антител также способствует снижению уровней Лп(а) в плазме. Объединенные данные клинических исследований II фазы свидетельствуют о том, что такая терапия приводит к снижению уровня Лп(а) на 30-40% [288, 289]. Хотя недавно проведенные исследования пытались объяснить механизм такого эффекта, он остается неясным. Тем не менее, он, по-видимому, отличается от действия статинов, которые также потенцируют функцию рецепторов ЛНП, но не способствуют снижению уровня циркулирующего Лп(а) у человека. Относительный вклад этого эффекта в снижение риска необходимо оценить в клинических исследованиях с соответствующим дизайном.

## 8.4.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Предварительные данные клинических исследований III фазы свидетельствуют о том, что степень снижения ССР соответствует степени снижения ХС ЛНП [286, 290, 291].

Недавно завершились два крупных исследования: FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) и ODYSSEY Outcomes (Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) [119, 120]. Дизайн исследований был похожим в отношении проведения вторичной профилактики и исходной терапии; однако в исследованиях принимали участие либо пациенты со стабильным течением ИБС, заболеванием периферических артерий (ЗПА) или перенесенным инсультом, либо с недавно перенесенным ОКС (в среднем 2,6 мес.), соответственно. Относительная польза составила в уменьшении риска первичных конечных точек на 15-20%. В обоих исследованиях был относительно короткий период наблюдения, а данные, полученные из клинических исследований статинов, свидетельствуют о том, что клиническая польза снижения ХС ЛНП может проявиться через 1 год [51], так что в этих исследованиях, возможно, потенциальный эффект более длительного лечения был недооценен [120, 290].

В исследовании FOURIER [119] 27564 пациента с ССЗ атеросклеротического генеза и уровнем ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) или выше, получавшие терапию статинами, были рандомизированы для получения эволокумаба или плацебо. Назначение эволокумаба привело, в среднем, к снижению ХС ЛНП с  $2,38$  ммоль/л (92 мг/дл) исходно до  $0,78$  ммоль/л (30 мг/дл) через 48 нед. По окончании периода наблюдения (2,2 года в среднем) оказалось, что терапия эволокумабом способствовала существенному снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) на 15% (отношение рисков (ОР) 0,85, 95% ДИ 0,79-0,92). Анализ времени до наступления эффекта показал, что в течение первого года эффект был ниже, чем в последующие годы, что соответствует данным, полученным в метаанализе СТТ [268]. В исследовании FOURIER назначение эволокумаба не привело к снижению риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,05, 95% ДИ 0,88-1,25) или общей смертности.

В исследовании ODYSSEY Outcomes 18924 пациента, которые были госпитализированы по поводу ИМ или нестабильной стенокардии, получали статины и имели уровень ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л ( $\geq 70$  мг/дл), уровень не-ХС ЛВП  $\geq 2,6$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг/дл) или апоВ  $\geq 80$  мг/дл, были рандомизированы для получения инъекций алирокумаба или плацебо. Терапия алирокумабом привела к снижению среднего исходного уровня ХС ЛНП  $2,38$  ммоль/л (92 мг/дл) до  $1,24$  ммоль/л (48 мг/дл) через 12 мес. Выявлено относительное снижение риска первичной конечной точки на 15% (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшие госпитализации) (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,93) через 2,8 лет наблюдения [120]. Хотя в исследовании ODYSSEY отмечено значительное уменьшение общей смертности, это был предварительный результат, и он не был подтвержден значимым влиянием на сердечно-сосудистую смертность.

#### 8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Анти-PCSK9 моноклональные антитела вводятся подкожно, обычно 1 раз в 2 нед. или 1 раз в мес., доза зависит от назначаемого препарата. Возможность взаимодействия с препаратами, поступающими перорально, исключена, поскольку они не оказывают влияния на фармакокинетику или фармадинамику. Среди наиболее часто встречающихся побочных явлений — зуд в месте инъекции и гриппоподобные симптомы [292]. В некоторых исследованиях был описан эффект воздействия на нейрокognитивную функцию, репортируемый пациентами [293]. Однако

в исследовании EBBINGHAUS [231], которое было спланировано специально с целью выявления изменений нейрокognитивной функции, такого влияния обнаружено не было, как и в отчетах по безопасности в исследованиях FOURIER и ODYSSEY. По результатам исследований с менделевской рандомизации можно предположить, что ингибирование PCSK9 может увеличить риск СД за счет влияния на ХС ЛНП, как и при лечении статинами [294]. В настоящее время такой информации из РКИ не получено [295-297]. Хотя необходимо проведение длительных исследований с ингибиторами PCSK9, чтобы исключить эти и другие возможные побочные эффекты ингибирования PCSK9 [298], результаты 7-летнего исследования IMPROVE-IT показали, что длительно поддерживаемая низкая концентрация ХС ЛНП не ассоциируется ни с какими явными нежелательными событиями [299].

Потенциальная проблема, связанная с длительной терапией антителами, — появление аутоантител. Поскольку эволокумаб и алирокумаб являются полностью человеческими антителами, теоретически вероятность возникновения аутоантител невелика. В настоящее время описано очень небольшое количество случаев выявления антител к лекарственным препаратам, при этом не сообщается об ослаблении эффекта, направленного на снижение уровня ХС ЛНП, однако требуется мониторинг длительное применение. Действительно, программа изучения третьего ингибитора PCSK9, бокоцизумаба, гуманизированного антитела, была прекращена из-за увеличения количества нейтрализующих антител, что приводило к уменьшению эффекта в отношении снижения ХС ЛНП с течением времени, а также из-за большей частоты реакций в месте инъекций [300]. Хотя ингибиторы PCSK9 являются очень эффективными препаратами, способными снижать уровень ХС ЛНП и риск ССС на фоне терапии статинами и/или эзетимибом, принимая во внимание стоимость лечения и отсутствие достаточного количества данных о долгосрочной безопасности, применение этих препаратов является экономически оправданным только у пациентов с очень высоким риском ССЗ атеросклеротического генеза, и их использование может оказаться невозможным в некоторых странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

#### 8.5. Ломитапид

Микросомальный белок — переносчик ТГ осуществляет транспорт ТГ и фосфолипидов из эндоплазматического ретикула к апоВ, что является важным этапом в процессе образования ЛОНП. Ингибирование микросомального белка — переносчика ТГ препятствует образованию ЛОНП в печени и хиломикрон в кишечнике.

Ломитапид является ингибитором микросомального белка — переносчика ТГ, разработанным для лечения гомозиготной СГХС, препарат принимается перорально однократно в течение суток. В открытом несравнительном исследовании с титрованием дозы ломитапида в качестве дополнительной терапии к статинам у пациентов, получающих или не получающих аферез и низкожировую диету [301], уровень ХС ЛНП снизился на 50% от исходного показателя через 26 нед. и на 44% — через 56 нед. Также было показано, что ломитапид способствует уменьшению количества процедур афереза у больных гомозиготной СГХС. Необходимо отметить, что пока не оценивалось влияние препарата на прогноз ССЗ.

Как проявление механизма действия ломитапида, его применение ассоциировано с повышением уровня трансаминаз, что, вероятно, отражает увеличение содержания жира в печени, а также плохую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта [301, 302]. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были наиболее частой причиной, не позволявшей увеличить дозу ломитапида в клинических исследованиях [301]. Однако было отмечено, что частота и выраженность этих побочных эффектов обычно уменьшается с течением времени. Таким образом, назначение ломитапида требует тщательного обучения пациентов и мониторинга функции печени.

## 8.6. Мипомерсен

Мипомерсен — это антисенс-нуклеотид, способный связываться с матричной РНК (мРНК) apoB-100, который является триггером селективной деградации молекул мРНК. После подкожного введения нуклеотид преимущественно транспортируется в печень, где связывается со специфичной мРНК, предупреждая трансляцию apoB белка и, соответственно, уменьшая образование атерогенных липидов и липопротеинов, включая ХС ЛНП и Лп(а) [303]. Добавление к липидснижающей терапии и диете мипомерсена показано для снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с гомозиготной СГХС. В настоящее время мипомерсен одобрен Американским агентством по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (US Food and Drug Administration, FDA), но не одобрен Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA).

Самым частым побочным эффектом у пациентов, получавших терапию мипомерсеном, были реакции в местах инъекций [304]. Однако наибольшую тревогу в отношении безопасности мипомерсена вызывает токсическое действие на печень. Мипомерсен может привести к развитию стеатоза. У пациентов, получавших мипомерсен, выявлена большая частота содержания жира в печени по сравнению с больными, рандомизированными в группу плацебо [303].

Эффективность и безопасность длительной терапии мипомерсеном в настоящее время изучаются у пациентов с тяжелой гетерозиготной СГХС и у больных, не переносящих терапию статинами.

## 8.7. Фибраты

### 8.7.1. Механизм действия

Фибраты являются агонистами ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR- $\alpha$ ), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие различные этапы метаболизма липидов и липопротеидов. В итоге фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натощак, а также постпрандиальный уровень ТГ и концентрацию ремнантных частиц липопротеидов, богатых ТГ.

### 8.7.2. Влияние на липиды

Влияние на липидный профиль может различаться у различных представителей класса фибратов, однако установлено, что снижение уровня ТГ достигает 50%, также препараты снижают ХС ЛНП на  $\leq 20\%$  (возможно парадоксальное незначительное повышение ХС ЛНП при высоком уровне ТГ), а также повышают содержание ХС ЛВП на  $\leq 20\%$ . Выраженность эффекта зависит от исходного содержания липидов [305]. Способность фибратов повышать уровень ХС ЛВП и снижать ТГ была существенно ниже (на  $\sim 5\%$  и  $\sim 20\%$ , соответственно) в длительных интервенционных исследованиях у пациентов с СД 2 типа без повышенного уровня ТГ [306, 307].

### 8.7.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Клиническая эффективность фибратов была продемонстрирована в 6 РКИ: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reducion), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes); в последнем исследовании фенофибрат добавляли к терапии статинами [306-311]. В исследованиях, оценивавших прогноз ССЗ, степень уменьшения риска была пропорциональна степени снижения не-ХС ЛВП [50].

Хотя в исследовании HHS сообщалось о значительном улучшении прогноза на фоне применения гемфиброзила, ни результаты исследования FIELD, ни данные ACCORD, изучавших фенофибрат, не показали уменьшение общего числа ССС. В исследовании LEADER принимали участие мужчины с атеросклерозом артерий нижних конечностей; не было выявлено клинически значимого уменьшения количества ССС на фоне терапии безафибратом. Имеются данные об уменьшении частоты нефатальных ИМ,

однако эти данные являются результатом ретроспективного анализа. Такой эффект был наиболее выражен у лиц с повышенным уровнем ТГ/низким уровнем ХС ЛВП. Однако данные в отношении других показателей прогноза остаются неоднозначными. Только в одном исследовании, ACCORD, оценивали эффект фибрата, добавленного к терапии статином. В двух последних метаанализах [312, 313] не было выявлено положительного результата. По данным других метаанализов обнаружено уменьшение значимых ССС у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП на фоне применения фибратов, однако не описано снижение общей или сердечно-сосудистой смертности [314-316]. Таким образом, общая эффективность фибратов в отношении прогноза ССЗ менее выражена, чем у статинов. Недавно появилась информация о высокой эффективности снижения уровня липопротеинов, богатых ТГ, с помощью нового селективного модулятора PPAR- $\alpha$  пемафибрата [317]. В настоящее время проводится клиническое исследование PROMINENT (Pemaibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes), задачей которого является оценка сердечно-сосудистого прогноза на фоне терапии пемафибратом у 10 тыс. больных СД высокого риска с высоким уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛВП [318]. В целом, потенциальное положительное влияние фибратов на ССЗ требует дальнейшего подтверждения.

#### 8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Фибраты, как правило, хорошо переносятся и обладают умеренными побочными эффектами. Расстройства функции органов пищеварения отмечались у <5% пациентов, кожная сыпь — у 2% [319]. В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз [319]. При использовании фибратов в качестве средства монотерапии (главным образом, гемфиброзила) сообщалось о повышении риска развития миопатии в 5,5 раз чаще по сравнению с использованием статинов, и этот показатель варьирует у различных фибратов и их комбинаций со статинами. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкуронированием статинов. Гефиброзил ингибирует метаболизм статинов через механизм глюкуронирования, что ведет к существенному увеличению концентрации статинов в плазме [320]. Так как фармакокинетический путь фенофибрата отличается от такового у гемфиброзила, риск развития миопатии при такой комбинации существенно ниже [319].

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и гомоци-

стеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Повышение сывороточного креатинина на фоне терапии фибратами полностью обратимо при отмене препарата. Из данных метаанализов следует, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не свидетельствует о негативном влиянии на функцию почек [315]. Применение фибратов ассоциируется с небольшим повышением риска панкреатита [321]. Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов было признано относительно безопасным в аспекте повышения общего риска развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время, повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может способствовать увеличению уровней ХС ЛНП и апоА-1, что способно несколько нивелировать общий положительный эффект фенофибрата в отношении прогноза ССЗ [322].

### 8.8. n-3 жирные кислоты

#### 8.8.1. Механизм действия

n-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ. n-3 жирные кислоты в лекарственных дозах (2-4 г/сут.) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов, особенно на концентрацию ЛОНП. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц апоВ.

#### 8.8.2. Влияние на липиды

n-3 жирные кислоты снижают уровень ТГ, однако их влияние на другие липопротеины незначительно. Необходимо получить больше данных о клинических исходах, чтобы иметь возможность рекомендовать более широкое применение n-3 жирных кислот [323]. Рекомендуемые дозы эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот для снижения ТГ варьируют в пределах 2-4 г/сут. По данным трех недавно проведенных исследований у лиц с высоким уровнем ТГ применение эйкозапентаеновой кислоты приводило к значительному снижению уровня ТГ в сыворотке на 45%, эффект был дозозависимым [324-326]. По данным метаанализов омега-3 жирные кислоты также эффективны для снижения ТГ сыворотки [157]. Недавно результаты исследований EVOLVE II (EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs II) подтвердили эффективность омега-3 жирных кислот в отношении снижения уровня ТГ [327].

#### 8.8.3. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Метаанализ Кокрановского общества, включающий данные 112059 пациентов из 79 исследований, показал отсутствие влияния омега-3 ПНЖК на об-

щую смертность (относительный риск 0,98, 95% ДИ 0,90-1,03) или на ССС (относительный риск 0,99, 95% ДИ 0,94-1,04), имелась лишь тенденция к снижению числа событий, обусловленных ИБС (относительный риск 0,93, 95% ДИ 0,88-0,97) [328]. Недавно в исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [329], в котором 15480 пациентов с СД без ССЗ были рандомизированы для получения n-3 жирных кислот или плацебо, не выявлено значимых различий в отношении риска серьезных ССС в течение среднего периода наблюдения 7,4 лет (относительный риск 1,00, 95% ДИ 0,91-1,09).

Данные остаются неубедительными в отношении омега-3 жирных кислот, их клиническая эффективность, по-видимому, связана с действием, не имеющим отношения к влиянию на липиды [330, 331]. Более того, в клинических исследованиях омега-3 жирных кислот использовали дозу 1 г/сут., которая не оказывает существенного влияния на липиды плазмы, поскольку для снижения уровня ТГ требуется доза >2 г/сут. Исследование REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) [195] было спланировано с целью оценить потенциальную эффективность омега-3 жиров (EPA) в отношении исходов ССЗ атеросклеротического генеза у лиц с повышенным уровнем ТГ; в исследование были включены ~8 тыс. пациентов, получающих терапию статинами, с уровнем ХС ЛНП 1,0-2,6 ммоль/л (41-100 мг/дл) и различными факторами ССР, включая устойчивое повышение ТГ 1,7-5,6 ммоль/л (150-499 мг/дл), а также имевших либо диагностированное ССЗ, либо СД и хотя бы один дополнительный ФР. Назначение высоких доз EPA (2 г 2 раза/сут.) по сравнению с плацебо (минеральное масло) привело к снижению относительного риска основных нежелательных ССС (MACE) на ~25% ( $p < 0,001$ ). Еще одно плацебо-контролируемое РКИ, STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypotriglyceridemia) [332], целью которого является установить, приведет ли снижение липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов у пациентов, получающих терапию статинами к дополнительному уменьшению риска ССЗ, в настоящее время продолжается. Исследование VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial) имело факториальный дизайн 2×2, здоровые люди были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения витамина D3 (в дозе 2000 МЕ в сут.) или плацебо, либо n-3 жирные кислоты (1 г/сут. в виде капсул рыбьего жира, содержащих 840 мг n-3 жирных кислот, в т.ч., 460 мг эйкозапентаеновой кислоты и 380 мг докозагексаеновой кислоты) или плацебо. Оказалось, что ни n-3 жирные кислоты, ни витамин D3 не эффективны в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых или онколо-

гических событий у мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет наблюдения [333].

#### 8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия

Назначение n-3 жирных кислот, по-видимому, безопасно и лишено клинически значимых взаимодействий. Наиболее частым побочным эффектом являются нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Антитромботическое действие может увеличить склонность к кровотечениям, особенно при назначении одновременно с аспирином/клопидогрелем. Недавно в одном из исследований была обнаружена ассоциация риска рака предстательной железы с употреблением большого количества n-3 ПНЖК [334].

#### 8.9. Никотиновая кислота

Основными точками приложения действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол-ацилтрансферазу-2, что ведет к уменьшению секреции частиц ЛОНП, что также отражается в уменьшении уровня ЛПП и ЛНП в плазме [335]. Никотиновая кислота, прежде всего, способствует повышению уровня ХС ЛВП и апоА-1 за счет стимуляции продукции апоА-1 в печени [335]. В двух больших РКИ с никотиновой кислотой — одно с ниацином медленного высвобождения [66], второе с ниацином в комбинации в ларопипрантом [67] — не было выявлено благоприятных эффектов, но обнаружено увеличение количества серьезных нежелательных явлений. В настоящее время в Европе не одобрено к применению ни одного лекарственного препарата, содержащего никотиновую кислоту.

#### 8.10. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС

В настоящее время существует единственный фармакологический подход к повышению уровня ХС ЛВП — прямое подавление белка, переносящего эфиры ХС, с помощью маленькой молекулы ингибитора, этот метод позволяет увеличить уровень ХС ЛВП на ≥100% в зависимости от дозы. Торцетрапиб изучался в исследовании ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), которое было остановлено из-за увеличения смертности [336]. Дальцетрапиб повышает уровень ХС ЛВП на 30-40% без существенного влияния на уровень ХС ЛВП, что дает возможность оценить эффект “чистого” повышения ХС ЛВП. Однако терапия дальцетрапибом не привела к какому-либо значимому эффекту у пациентов с ОКС в исследовании dal-OUTCOMES. Эвацетрапиб, способный повышать уровень ХС ЛВП на 130% и снижать ХС ЛНП на 37%, изучали в исследовании ACCELERATE [63], которое было прекращено из-за

беспольности. Недавно проводилось изучение анацетрапиба, который повышает уровни ХС ЛВП и апоА-1 (на 104 и 36%, соответственно) и снижает ХС ЛНП и апоВ (на 17 и 18%, соответственно) в исследовании REVEAL. Анацетрапиб способствовал уменьшению числа основных ССС на 9% в течение среднего периода наблюдения 4,1 года [64]. Степень относительного уменьшения риска пропорциональна выраженности снижения уровней ХС ЛНП и не-ХС ЛВП [337]. Этот препарат не был одобрен для официального одобрения.

## 8.1. Дальнейшие перспективы

### 8.1.1. Новые подходы к снижению ХС ЛНП

Альтернативным подходом к подавлению PCSK9 является РНК-интерференция. В клинических исследованиях I и II фаз малая интерферирующая РНК молекула инклизиран — ингибирующая синтез PCSK9 — способствовала снижению уровня ХС ЛНП до 50%, этот эффект был дозозависимым. Снижение уровней PCSK9 и ХС ЛНП поддерживался в течение ≤6 мес. [338, 339]. Не было отмечено специфических серьезных нежелательных явлений. В настоящее время в исследованиях HPS4/TIMI65/ORION4, планируемая продолжительность которых 5 лет, проводится сравнение инклизирана с плацебо у 15 тыс. пациентов, перенесших ИМ или инсульт.

Бемпедоевая кислота является новым пероральным препаратом, первым в своем классе, который представляет собой маленькую молекулу, ингибирующую синтез ХС за счет ингибирования АТФ-цитрат-лиазы, цитозольного фермента, функционирующего “выше” по каскаду, чем 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктаза [340]. В настоящее время, этот препарат исследован у больных СД и пациентов, имеющих и не имеющих непереносимость статитов. В качестве монотерапии, бемпедоевая кислота снижает уровень ХС ЛНП на ~30% и на ~50% в комбинации с эзетимибом. В настоящее время бемпедоевая кислота изучается в клинических исследованиях III фазы, некоторые из которых уже завершились [341, 342].

### 8.1.2. Новые подходы к снижению уровня липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантов

Поскольку генетические исследования свидетельствуют, что дефицит ангиопоэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3) обладает протективным действием в отношении атеросклеротических заболеваний [343], было разработано антитело к ANGPTL3 (эвинакумаб). Было показано, что эвинакумаб снижает уровни ТГ, ХС ЛНП и Лп(а) у пациентов с гомозиготной СГХС [344]. Другой подход, который в настоящее время изучается, основан на ингибировании образования ANGPTL3 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов [345]. В исследовании IONIS-ANGPTL3-LRx применение антисмыслового олигонуклеотида,

направленного на ANGPTL3, еще одного белка, играющего важную роль в клиренсе липопротеинов, богатых ТГ, приводило к снижению уровня ТГ плазмы на 85%. Возможно, в будущем появятся инструменты, позволяющие улучшить клиренс липопротеинов, богатых ТГ, что будет проявляться атерогенной “нагрузкой” ремнантных частиц.

Быстрое развитие технологий подавления транскрипции генов позволило избрать мишенью терапии белки (апоС-III), которые очень важны для регуляции клиренса липопротеинов, богатых ТГ. Был разработан антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, направленный на мРНК апоС-III [346]. В двух клинических исследованиях III фазы оценивали безопасность и эффективность воланесорсена у пациентов с повышенным уровнем ТГ [347, 348]. Воланесорсен снижал уровень ТГ плазмы на ~70%, а уровень апоС-III — на 80-90% [349]. Европейское медицинское агентство недавно выпустило разрешение на маркетинг для препарата Вэйливра (воланесорсен) в качестве дополнения к диете для взрослых пациентов с генетически подтвержденным синдромом семейной хиломикронемии, имеющих высокий риск панкреатита, у которых диета и терапия, направленная на снижение ТГ, оказались неэффективны.

### 8.1.3. Новые подходы к повышению уровня ХС ЛВП

Хотя результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ХС ЛВП не является причиной ССЗ атеросклеротического генеза, что ставит под сомнение возможность разработки в будущем терапевтических стратегий, направленных на повышение ХС ЛВП с уменьшением риска ССЗ, появляются серьезные перспективы разработки эффективных препаратов, способных повышать ХС ЛВП и апоА-1 и оказывающих положительное действие на развитие атеросклероза. С одной стороны, интерес направлен на пептиды-миметики апоА-1 и рекомбинантные формы ЛВП, которые способны *in vivo* ремоделировать частицы ЛВП и оказывать кардиопротективное действие [350]. С другой стороны, разрабатываются препараты, усиливающие катаболизм липопротеинов, богатых ТГ, такие как антисенс-нуклеотиды к апоС-III, что ведет к одновременному уменьшению уровня ТГ (~70%) и значительному повышению ХС ЛВП (~40%) при гипертриглицеридемии [351]. Важно отметить, что мы до сих пор не можем объяснить взаимосвязь между способом повышения уровней ЛВП/апоА-1 и вероятным антиатерогенным действием частиц ЛВП.

### 8.1.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а)

Еще одним методом, находящимся в стадии изучения, является селективное уменьшение концентрации Лп(а). В настоящее время проводится оценка

в клинических условиях РНК-направленной терапии. Результаты исследований антисмысловых олигонуклеотидов у пациентов как с нормальными уровнями Лп(а), так и с повышенными концентрациями продемонстрировали их снижение на >90% [352]. Этот подход в настоящее время изучается в клинических исследованиях II-III фаз, также планируется исследование с оценкой прогноза для того, чтобы выяснить, влияет ли снижение уровня Лп(а) на ССР.

### 8.12. Терапевтические стратегии контроля ХС плазмы

Хотя целевые показатели ХС ЛНП могут быть достигнуты у многих пациентов с помощью монотерапии, значительное количество больных очень высокого риска или с очень высокими показателями ХС ЛНП требуют дополнительного лечения. В этом случае оправдана комбинированная терапия. Больным с очень высоким риском и с сохраняющимся высоким риском, несмотря на применение статинов в максимально переносимых дозах, рекомендована комбинация с эзетимибом, а при

отсутствии достижения целевых показателей — рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 (рис. 4 и *Рекомендации по фармакологическому снижению ХС ЛНП*). Следует отметить, что возможно непосредственное добавление ингибитора PCSK9 к статину [120, 290] (рис. 4).

Как показано на рисунке 3, возможно оценить ожидаемую клиническую пользу терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП, у любого пациента; она зависит от интенсивности терапии, исходного уровня ХС ЛНП и исходного расчётного риска ССЗ атеросклеротического генеза. Этот простой алгоритм может быть использован клиницистами для выбора адекватной терапии и расчета ожидаемой пользы от терапии, направленной на снижение ХС ЛНП, что поможет в обсуждении проблемы с пациентом. Для удобства в Дополнительной таблице 3 приведены обобщенные данные по абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, которое может быть достигнуто с помощью различных терапевтических подходов в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.

#### Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛНП

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется назначение высокоэффективного статина вплоть до максимально переносимой дозы с целью достижения целевых показателей для конкретного уровня риска [32, 34, 38].                                                                                                                   | I                  | A                    |
| Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина не достигнуты целевые показатели <sup>c</sup> , рекомендуется комбинация с эзетимибом [33].                                                                                                                                           | I                  | B                    |
| Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска, но без СГХС, если не достигнут целевой уровень ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, может быть назначена комбинация с ингибитором PCSK9.                                                       | IIb                | C                    |
| Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при отсутствии достижения целевого уровня <sup>c</sup> на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9 [119, 120].                                                   | I                  | A                    |
| Для пациентов с СГХС и очень высоким риском (т. е. при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР) при отсутствии достижения целевого уровня <sup>c</sup> на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9. | I                  | C                    |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), может быть назначен эзетимиб [197, 265, 353].                                                                                                                                                                     | IIa                | C                    |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), ингибитор PCSK9 может быть добавлен к эзетимибу [197, 265, 353].                                                                                                                                                  | IIb                | C                    |
| При отсутствии достижения целевых показателей <sup>c</sup> возможно комбинация статина с секвестрантами желчных кислот.                                                                                                                                                                        | IIb                | C                    |

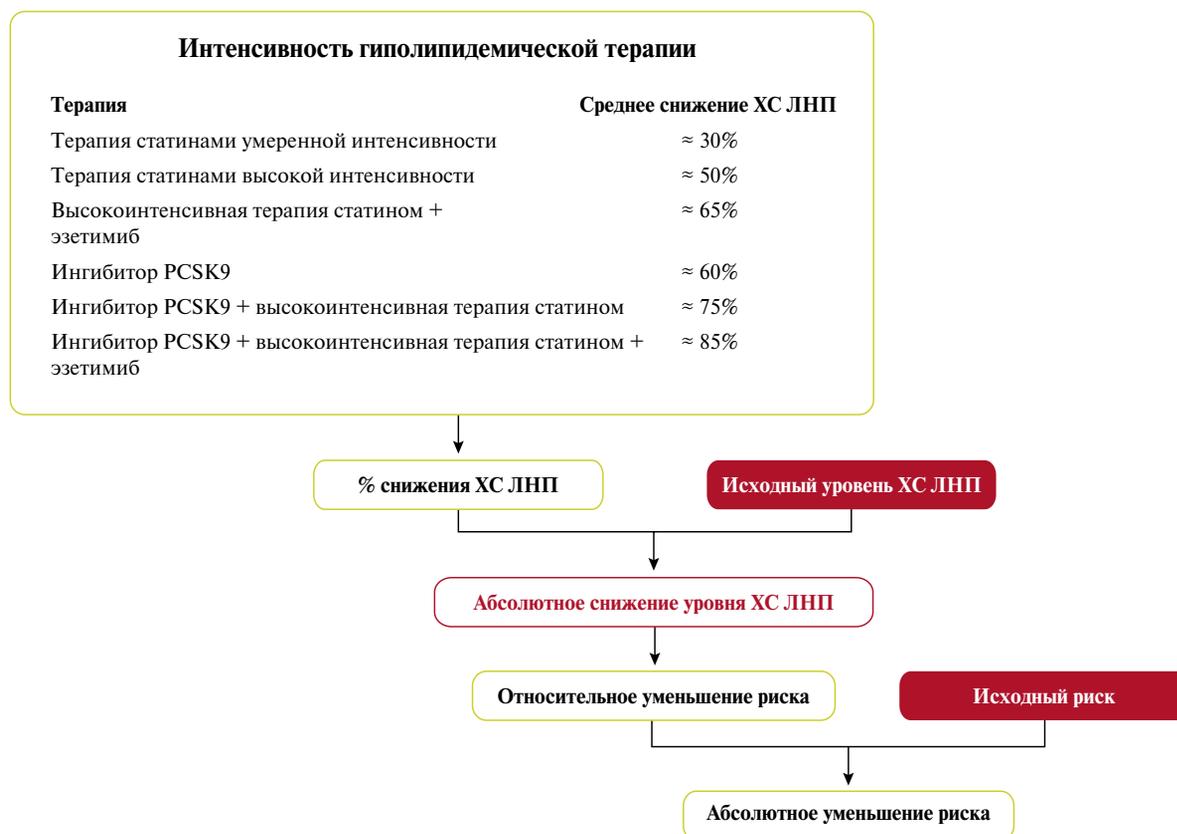
**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — для определения см. таблицу 7.

**Сокращения:** СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

### 8.13. Терапевтические стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы

Хотя ССР возрастает при уровне ТГ натощак >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [56], назначение лекарственных препаратов для снижения уровня ТГ возможно только пациентам высокого риска при концентрации ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) при отсутствии возможности ее снижения с помощью немедикаментозных методов. Возможные терапевтические опции включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 ПНЖК. Метаанализ 10 исследова-

ний с участием лиц, получавших различную терапию, направленную на снижение ТГ (фибраты, ниацин и n-3 ПНЖК) свидетельствует о снижении нежелательных кардиоваскулярных исходов на 12% [354]. Недавно исследование REDUCE-IT [194] показало, что у пациентов высокого риска, получающих статины и имеющих уровень ТГ натощак 135-499 мг/дл (1,52-1,63 ммоль/л), икозапент этил (высокоочищенная эйкозопентаеновая кислота) в высоких дозах (2 г 2 раза/сут.) существенно уменьшал риск ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть,



**Рис. 3.** Ожидаемая польза от терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. Для любого пациента можно определить ожидаемую пользу терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП; она зависит от интенсивности лечения, исходного уровня ХС ЛНП, ожидаемого абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и исходного расчетного риска ССЗ атеросклеротического генеза. Выбор интенсивности терапии определяется необходимым снижением уровня ХС ЛНП в зависимости от индивидуального риска развития ССЗ. Умножение пропорционального снижения уровня ХС ЛНП на исходный уровень ХС ЛНП пациента определяет ожидаемое абсолютное снижение уровня ХС ЛНП, которого можно достичь с помощью конкретного вида терапии. Поскольку абсолютное уменьшение ХС ЛНП на каждый 1,0 ммоль/л ассоциируется со снижением риска ССС на 20%, большее абсолютное снижение уровня ХС ЛНП приведет к большему пропорциональному снижению риска. Умножение пропорционального уменьшения риска, ожидаемого в результате абсолютного снижения уровня ХС ЛНП, на индивидуальный расчетный исходный риск развития ССС определяет ожидаемое абсолютное снижение риска для данного пациента.

**Сокращения:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

примерно на четверть в течение среднего периода наблюдения 4,9 лет. Кроме того, по данным исследования VITAL, n-3 жирные кислоты в низких дозах (1 г/сут.) не были эффективны в отношении первич-

ной профилактики ССЗ или рака у здоровых мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет наблюдения [333]. Рекомендации по лечению гипертриглицеридемии приведены ниже.

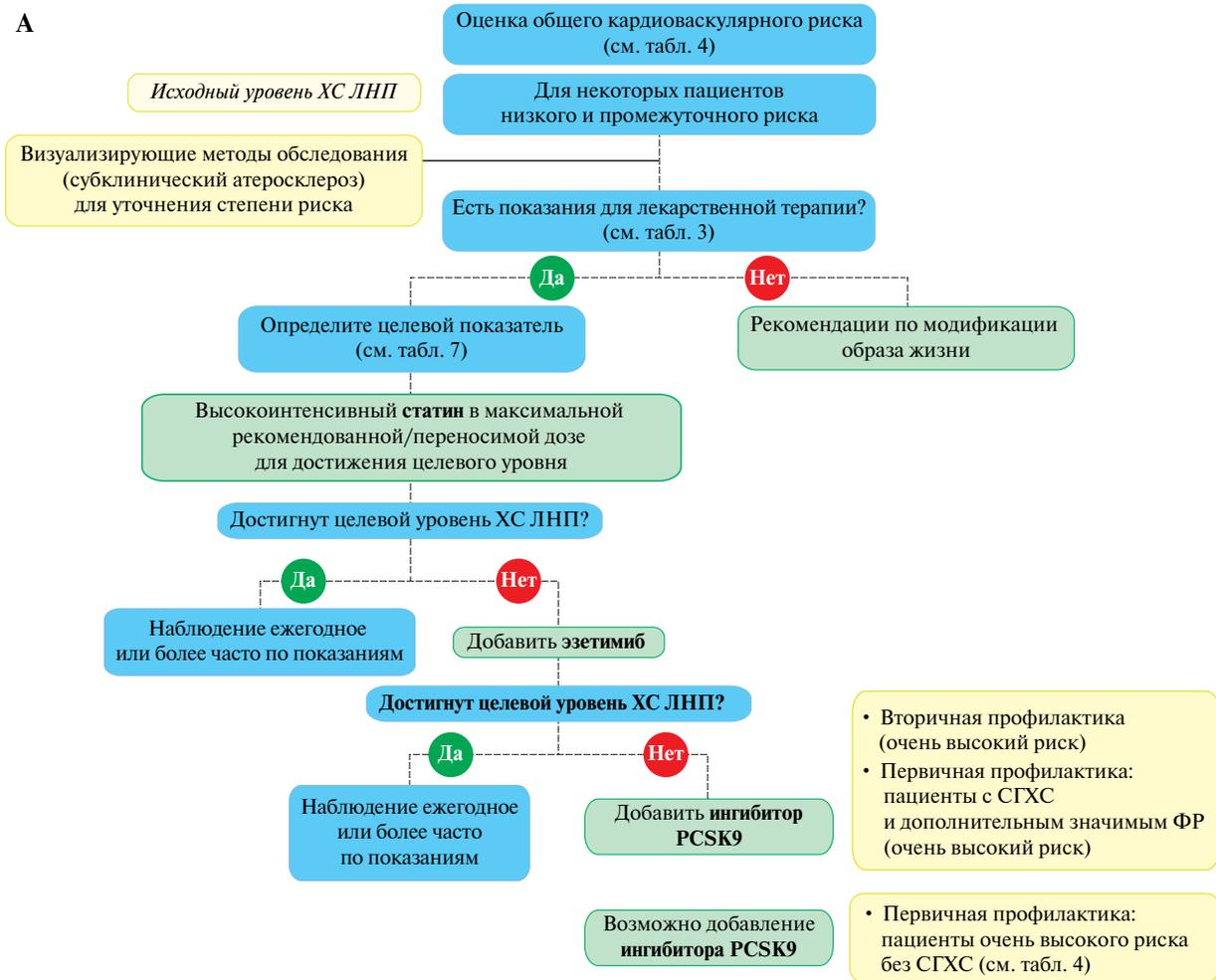
### Рекомендации по лекарственной терапии пациентов с гипертриглицеридемией

| Рекомендации                                                                                                                                                                                         | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется терапия статинами, которые являются препаратами первого выбора с целью снижения ССР у лиц с высоким риском, имеющих гипертриглицеридемию (уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл)) [355]. | I                  | B                    |
| Пациентам высокого (или выше) риска с уровнем ТГ 1,5-5,6 ммоль/л (135-499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, можно добавить n-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза/сут.) [194].       | IIa                | B                    |
| Для первичной профилактики пациентам, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), можно назначить фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином [305-307, 356].      | IIb                | B                    |
| Пациентам высокого риска, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), можно назначить фенофибрат или безафибрат в комбинации со статином [305-307, 356].                  | IIb                | C                    |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

А



**В Целевые уровни ХС ЛНП**

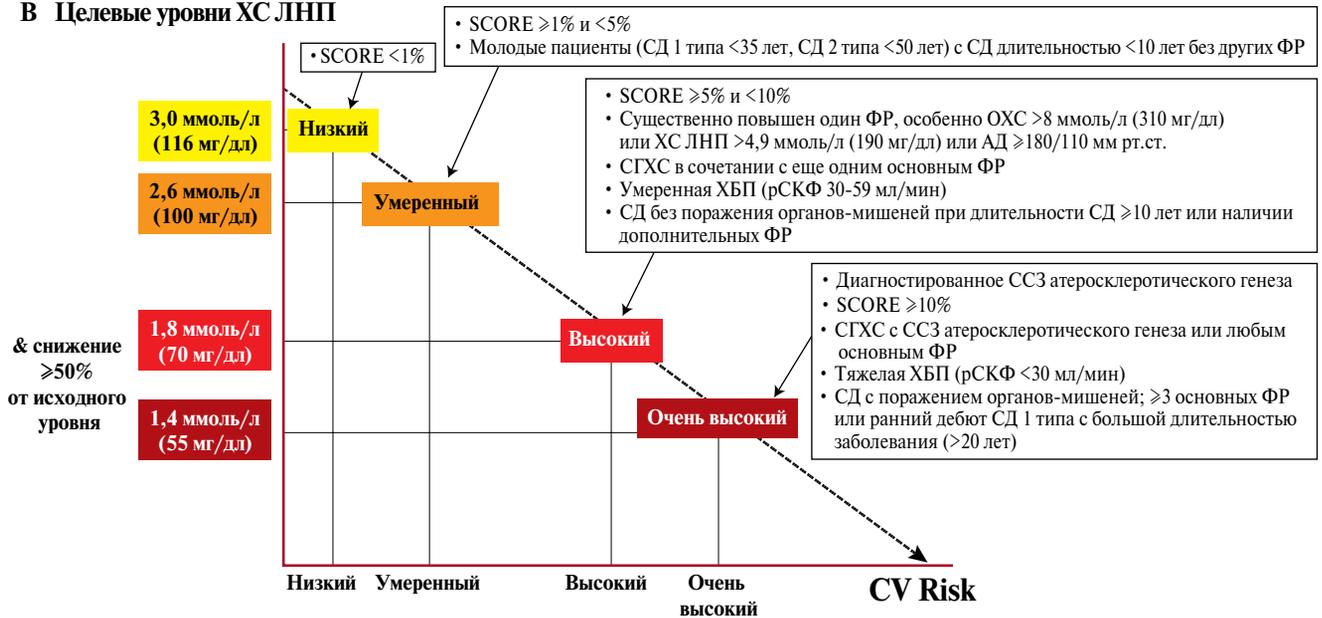


Рис. 4. (А) Алгоритм фармакотерапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. (В) Целевые показатели ХС ЛНП при проведении терапии для различных категорий ССР.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

## 9. Ведение пациентов с дислипидемиями в различных клинических ситуациях

### 9.1. Семейные дислипидемии

Уровень липидов плазмы в большой степени определяется генетическими факторами. В наиболее выраженных случаях это проявляется семейными дислипидемиями. Идентифицировано большое количество моногенных аномалий; среди них СГХС наиболее значимо ассоциируется с ССЗ (табл. 11). В целом, характер наследования обычно не является признаком моногенной аномалии; чаще при наследовании нескольких генетических вариантов, каждый из которых влияет на метаболизм липидов, имеющий относительно незначительный эффект, однако в комбинации с другим или другими оказывает значимое влияние на ОХС, ТГ или ХС ЛНП. Характер наследования является полигенным [357]. Часто оказывается, что высокие уровни ХС ЛНП, ТГ или низкая концентрация ХС ЛВП выявляются у нескольких членов семьи.

#### 9.1.1. Смешанная семейная гиперлипидемия

Смешанная семейная гиперлипидемия представляет собой часто встречающуюся смешанную дислипидемию (1:100-1:200), характеризующуюся повышенными уровнями ХС ЛНП, ТГ или обоих показателей и являющуюся важным фактором раннего дебюта ССЗ. Смешанная семейная гиперлипидемия представляет собой сложное заболевание, ее фенотип определяется взаимодействием множества генов и факторов окружающей среды. Оно значимо пересекается с фенотипом дислипидемий при СД 2 типа и МС. Даже внутри одной семьи фенотипы демон-

стрируют существенные различия уровней липидов (ТГ, ХС ЛНП и апоВ). Смешанная семейная гиперлипидемия не является моногенным расстройством и не связана с единственным генетическим фактором, однако ее фенотип характеризуется высокими уровнями ХС ЛНП и/или ТГ [358, 359]. В связи с этим, в клинической практике это заболевание часто не диагностируется; сочетание концентрации апоВ >120 мг/дл и ТГ >1,5 ммоль/л (>133 мг/дл) с семейным анамнезом раннего дебюта ССЗ можно использовать для выявления пациентов с вероятным диагнозом смешанной семейной гиперлипидемии [360].

Выявление смешанной семейной гиперлипидемии имеет важное клиническое значение для оценки ССР. Необходимо принимать во внимание семейный анамнез при принятии решения об агрессивности лечения дислипидемии, а также учитывать, что повышенный уровень ХС ЛНП ассоциируется с более высоким риском в присутствии гипертриглицеридемии. Терапия статинами способствует одинаковому относительному уменьшению ССР у пациентов с гипертриглицеридемией и без нее. Поскольку абсолютный риск обычно выше при наличии гипертриглицеридемии, у таких больных польза от терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП, обычно больше.

#### 9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия

##### 9.1.2.1. Гетерозиготная СГХС

Семейная гиперлипидемия представляет собой часто встречающуюся кодоминантную моногенную дислипидемию, способствующую раннему дебюту

Таблица 11

Генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов

| Заболевание                                                                      | Распространенность | Ген(ы)                                                                      | Влияние на липопротеины       |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Гетерозиготная СГХС                                                              | 1 на 200-250       | <i>LDLR</i><br><i>APO B</i><br><i>PCSK9</i>                                 | ↑ХС ЛНП                       |
| Гомозиготная СГХС                                                                | 1 на 160000-320000 | <i>LDLR</i><br><i>APO B</i><br><i>PCSK9</i>                                 | ↑↑ХС ЛНП                      |
| Смешанная СГХС                                                                   | 1 на 100/200       | <i>USF1</i> + модифицирующие гены                                           | ↑ХС ЛНП, ↑ЛОНП, ↑апоВ         |
| Семейная дисбеталипопротеинемия                                                  | 1 на 5000          | <i>APO E</i>                                                                | ↑↑ЛПП и ремнанты хиломикронов |
| Наследственный дефицит липопротеинлипазы (синдром наследственной хиломикронемии) | 2 на 10 [6]        | <i>LPL</i><br><i>APO C2</i><br><i>ApoAV</i> , <i>GPIHBP1</i><br><i>LMF1</i> | ↑↑Хиломикроны и ХС ЛОНП       |
| Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия)                                         | 1 на 10 [6]        | <i>ABCA1</i>                                                                | ↓ХС ЛВП                       |
| Наследственный дефицит лецитин холестерол ацилтрансферазы                        | 1 на 10 [6]        | <i>LCAT</i>                                                                 | ↓ХС ЛВП                       |

**Сокращения:** апоВ — аполипопротеин В, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 12

Диагностические критерии СГХС Dutch Lipid Clinic Network

| Критерии                                                                                                                                                        | Баллы |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>1) Семейный анамнез</b>                                                                                                                                      |       |
| Родственники первой линии с известным ранним дебютом ИБС и сосудистых заболеваний (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или с уровнем ХС ЛНП выше 95-го перцентиля | 1     |
| Ксантомы сухожилий и/или <i>arcus cornealis</i> у родственников первой линии или дети <18 лет с уровнем ХС ЛНП выше 95-го перцентиля                            | 2     |
| <b>2) Анамнез</b>                                                                                                                                               |       |
| Пациенты с ранним дебютом ИБС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет)                                                                                                | 2     |
| Пациенты с ранним дебютом (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) цереброваскулярной болезни и ЗПА                                                                   | 1     |
| <b>3) Физикальное обследование<sup>а</sup></b>                                                                                                                  |       |
| Ксантоматоз сухожилий                                                                                                                                           | 6     |
| Дуга роговицы в возрасте до 45 лет                                                                                                                              | 6     |
| <b>4) Уровень ХС ЛНП (без терапии)</b>                                                                                                                          |       |
| ХС ЛНП $\geq 8,5$ ммоль/л ( $\geq 325$ мг/дл)                                                                                                                   | 8     |
| ХС ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)                                                                                                                          | 5     |
| ХС ЛНП 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)                                                                                                                          | 3     |
| ХС ЛНП 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)                                                                                                                          | 1     |
| <b>5) ДНК анализ</b>                                                                                                                                            |       |
| Мутация в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>                                                                                                      | 8     |
| Выберите только одну группу баллов, самую высокую, диагностика основана на общем количестве баллов                                                              |       |
| "Определенный" диагноз СГХС требует >8 баллов                                                                                                                   |       |
| "Вероятный" диагноз СГХС требует 6-8 баллов                                                                                                                     |       |
| "Возможный" диагноз СГХС требует 3-5 баллов                                                                                                                     |       |

**Примечание:** <sup>а</sup> — без учета друг друга (т. е. максимум 6 баллов, если присутствуют оба варианта).

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

ССЗ вследствие повышенной концентрации ХС ЛНП в течение всей жизни. В отсутствие лечения у мужчин и женщин с гетерозиготной СГХС обычно развиваются ССЗ в возрасте до 55 и 60 лет, соответственно. Установлено, что риск ССЗ у пациентов с явной или возможной гетерозиготной СГХС повышен, как минимум, в 10 раз. Однако ранняя диагностика и соответствующее лечение могут существенно снизить риск ССЗ.

Риск гетерозиготной СГХС в популяции составляет 1/200-250 [361], что соответствует общему числу пациентов в мире 14-34 млн. [362, 363]. Лишь небольшое число идентифицируется и получает адекватную терапию.

СГХС — моногенное заболевание, вызываемое мутацией генов *LDLR* или *apoB*, ведущей к потере функции, или мутацией гена *PCSK9*, ведущее к появлению функции; ~95% случаев СГХС обусловлены мутацией *LDLR*. Выделяют >1 тыс. мутаций в гене *LDLR*, приводящих к развитию СГХС. Различные мутации приводят к частичной или полной потере функции, в последнем случае развиваются наиболее тяжелые ГХС и ССЗ.

Диагностика СГХС обычно основан на клинических проявлениях. Наиболее часто используемые критерии Dutch Lipid Clinic Network приведены в таблице 12. Также используются критерии Simon Broome или критерии ВОЗ [364, 365].

Диагноз можно верифицировать с помощью выявления соответствующей мутации патогенного гена. Однако в большинстве исследований частота выявления мутаций у пациентов с клинически определенной или возможной гетерозиготной СГХС составляет 60-80%. Это свидетельствует о том, что у значительной части больных с СГХС имеется либо полигенное заболевание, либо оно связано с мутацией других генов, которые еще не идентифицированы.

*Генетическое обследование и каскадный скрининг.* Пробандов (конкретных пациентов) следует выявлять согласно следующим критериям:

- ОХС  $\geq 8$  ммоль/л ( $\geq 310$  мг/дл) без терапии для взрослых или членов их семей (или >95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола в данной стране);
- Ранний дебют ИБС у пациента или члена его семьи;
- Ксантомы сухожилий у пациента или члена его семьи; или
- Случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

Каскадный генетический скрининг членов семьи уже известного пациента позволяет эффективно выявлять новые случаи. Каскадный скрининг лучше всего проводит в липидном центре. В большинстве семей случаи можно идентифицировать с помощью оценки ОХС и ТГ; однако генетическое обследование

рекомендуется в случаях известной генетической мутации.

Гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать сразу после установления диагноза. С целью улучшения оценки риска рекомендуется использовать визуализирующие методы обследования для выявления бессимптомного атеросклероза. Концепция кумулятивного влияния высокого уровня ХС иллюстрирует важность раннего начала терапии (применительно к детям см. ниже). Лечение следует начинать с высокоинтенсивных статинов, в большинстве случаев требуется комбинация с эзетимибом. У больных СГХС очень высокого риска вследствие наличия ССЗ атеросклеротического генеза в анамнезе, целевой уровень ХС ЛНП составляет снижение ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). При отсутствии диагностированного ССЗ или дополнительного значимого ФР пациенты с СГХС относятся к категории высокого риска, и целевой уровень ХС ЛНП составляет снижение ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).

Ингибиторы PCSK9 способствуют снижению уровней ХС ЛНП до 60%, будучи добавлены к статинам. В двух РКИ выявлено положительное действие на конечные точки у больных ССЗ атеросклеротического генеза без СГХС [119, 120]. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы пациентам с СГХС очень высокого риска, у которых не удалось достичь целевых показателей на фоне терапии максимальной переносимой дозой статина и эзетимиба. Ингибиторы PCSK9 также рекомендованы больным СГХС при непереносимости статинов [366, 367].

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной СГХС приведены ниже.

**Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной СГХС**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется исключать диагноз СГХС у пациентов с ИБС в возрасте <55 лет для мужчин и <60 лет для женщин, у лиц, имеющих родственников с ранним дебютом фатальных или нефатальных ССЗ, у лиц, у родственников которых имеются ксантомы сухожилий, у лиц с выраженным повышением уровня ХС ЛНП (для взрослых >5 ммоль/л (>190 мг/дл), для детей >4 ммоль/л (>150 мг/дл)), а также у родственников первой линии больных СГХС. | I                  | C                    |
| Рекомендуется диагностировать СГХС на основании клинических критериев и, при возможности, подтверждать ДНК-анализом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | I                  | C                    |
| При выявлении случая СГХС рекомендуется семейный каскадный генетический скрининг.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                  | C                    |
| Рекомендуется лечить пациентов с СГХС, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР, как больных категории очень высокого риска, а пациентов без ССЗ в анамнезе — как больных высокого риска.                                                                                                                                                                                                      | I                  | C                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Больным СГХС очень высокого риска рекомендуется проводить терапию с целью снижения уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и достижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Если целевой уровень достичь не удастся, рекомендована комбинированная лекарственная терапия. | I   | C |
| С целью первичной профилактики у пациентов с СГХС очень высокого риска следует снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и достигать уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).                                                                                           | Ila | C |
| Терапия ингибиторами PCSK9 рекомендована больным СГХС очень высокого риска, если целевые показатели не могут быть достигнуты на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах и эзетимибом.                                                                            | I   | C |
| Детей рекомендуется обследовать для исключения СГХС, начиная с 5-летнего возраста, если имеется подозрение на гомозиготную СГХС.                                                                                                                                                | I   | C |
| Детей с СГХС следует обучать придерживаться здорового питания, а терапия статинами назначается с возраста 8-10 лет. Целевые показатели должны составлять для ХС ЛНП <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл) в возрасте >10 лет.                                                               | Ila | C |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — протеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

**9.1.2.2. Гомозиготная СГХС**

Гомозиготная СГХС представляет собой редкое жизнеугрожающее заболевание. Клиническая картина характеризуется распространенным ксантома тозом, выраженными прогрессирующими ССЗ с ранним дебютом и уровнем ОХС >13 ммоль/л (>500 мг/дл). У большинства больных развиваются ИБС и аортальный стеноз в возрасте до 20 лет, и они умирают, не достигнув 30-летия. Частот гомозиготной СГХС составляет 1/160 тыс. — 1/320 тыс. Раннее выявление таких детей и быстрое направление их к специалисту крайне важно. Пациентов необходимо лечить с помощью интенсивной липидснижающей терапии и, при возможности, с помощью афереза липопротеинов. Такое лечение (каждые 1-2 нед.) способно снизить уровень ХС ЛНП плазмы на 55-70%. Частоту процедуры можно адаптировать у каждого пациента в зависимости от динамики липидов, симптомов и других параметров заболевания. Необходимо поддерживать терапию на максимально переносимом уровне [368]. Для более детального обсуждения гомозиготной СГХС следует обратиться к консенсусу ЕОА [366, 368].

**9.1.2.3. СГХС у детей**

СГХС диагностируется в детском возрасте на основании фенотипических критериев, включая повышенный уровень ХС ЛНП в сочетании с семейным анамнезом повышения ХС ЛНП, ранним дебютом ИБС и/или положительными результатами генетиче-

ского обследования [369]. Обследование в детском возрасте позволяет дифференцировать СГХС и несемейные случаи ГХС с помощью уровня ХС ЛНП. У детей с отягощенным семейным анамнезом в отношении высокого уровня ХС или раннего дебюта ИБС допустимым пороговым уровнем является  $\geq 4,0$  ммоль/л ( $\geq 160$  мг/дл). Если у родителя имеется выявленная генетическая аномалия, диагностический уровень для ребенка составляет  $\geq 3,5$  ммоль/л ( $\geq 130$  мг/дл). При возможности, следует проводить генетическое обследование ребенка.

Хотя у детей не проводилось плацебо-контролируемых исследований, результаты обсервационных исследований свидетельствуют, что раннее начало лечения может снизить бремя высокого уровня ХС ЛНП, улучшить эндотелиальную функцию и, соответственно, замедлить развитие атеросклероза и улучшить прогноз ИБС [369-371]. Терапия детей с СГХС включает мероприятия по модификации образа жизни и назначение статинов. Здоровое питание необходимо начинать в раннем возрасте, а терапию статинами начинать в 6-10 лет. Лечение статинами следует начинать с низких доз, а затем дозу следует увеличивать до достижения целевых показателей [372]. Целевые уровни для детей >10 лет составляют для ХС ЛНП <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл), и снижение ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  в молодом возрасте.

### 9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия

Семейная дисбеталипопротеинемия (тип III гиперлипопротеинемии) представляет собой редкое заболевание, обычно наследуемое по аутосомно-рецессивному типу с вариабельной пенетрантностью. При семейной дисбеталипопротеинемии возникает характерный клинический синдром, при котором выявляется повышение как ОХС, так и ТГ, обычно оба эти показателя находятся в пределах 7-10 ммоль/л. В тяжелых случаях у пациентов возникают туберо-эруптивные ксантомы, особенно на локтях и коленях, а также пальмарные ксантомы в кожных складках кистей и запястий. Риск ИБС очень высок, также отмечается быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения бедренных и берцовых артерий. Синдром обычно не проявляется в молодом возрасте, а у женщин — до наступления менопаузы. Большинство случаев представляю собой гомозиготы E2 изоформы апоЕ. АпоЕ играет важную роль в печеночном клиренсе ремнантов хиломикрон и ЛПП. АпоЕ2 менее активно связывается с печеночными рецепторами, чем E3 и E4 изоформы. В отсутствие сопутствующих состояний, ассоциирующихся с дислипидемией, например, гипертриглицеридемии, СД, ожирения или гипотиреоза [373-375], гомозигота АпоЕ2 обычно не приводит к семейной дисбеталипопротеинемии.

Обнаружение гомозиготы апоЕ2 у пациентов с дислипидемией имеет диагностическое значение,

и в настоящее время в большинстве клинических лабораторий возможно проведение анализа изоформ апоЕ. Наличие ремнантных частиц, характерных для семейной дисбеталипопротеинемии, может быть установлено на основании уровней ХС, ТГ и апоВ в плазме [376]. Если подозрение подтверждается, можно провести гентипирование апоЕ. У пожилых пациентов с ксантомами, напоминающими ксантомы при семейной дисбеталипопротеинемии, и с доказанным носительством апоЕ гомозиготы, следует исследовать парапротеин. Лечение семейной дисбеталипопротеинемии должно осуществляться в специализированной клинике. В большинстве случаев можно ожидать хорошего эффекта от назначения статинов или, при доминировании высокого уровня ТГ, фибратов; нередко требуется комбинация статинов и фибратов.

### 9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии

Хотя генетическая этиология гипертриглицеридемии, по-видимому, сложна, последние данные расширила наше понимание генетической природы гипертриглицеридемий, особенно хиломикронемии [37, 226, 377]. Умеренное повышение уровней ТГ (2,0-10,0 ммоль/л) вызывается сочетанным эффектом множества генов, влияющих на образование и элиминацию ЛОНП. Тяжелые моногенные случаи гипертриглицеридемии приводят к хиломикронемии, панкреатиту и отложению липидов. В настоящее время установлены мутации 6 генов (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*), которые оказывают моногенное действие, приводящее к выраженному повышению уровня ТГ в сыворотке вследствие нарушения путей элиминации хиломикрон. Эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются редко. Дефект катаболизма хиломикрон и ЛОНП приводит к хиломикронемии и повышению уровня ТГ >11,2 ммоль/л (>1000 мг/дл), сыворотка становится мутной, молочно-белого цвета. Тяжелая гипертриглицеридемия наблюдается у пациентов, имеющих гомозиготную мутацию или комбинацию гетерозиготных мутаций гена фермента липопротеинлипазы, а также других генов, участвующих в катаболизме липопротеинов, богатых ГТ. У носителей гетерозиготных мутаций тех же самых генов, как правило, выявляется умеренное повышение уровня ТГ, что ведет к повышенному ССР [378]. Недавно была разработана и протестирована в клинических исследованиях генная терапия дефицита липопротеинлипазы [379], и алипоген типарвовек был в 2013г одобрен Европейским медицинским агентством. Однако эта терапия в настоящее время недоступна. Мутация приобретения функции *APOC3*, которая ведет к повышению уровня апоС-III, также может вызывать тяжелую гипертриглицеридемию за счет ингибирования активности липопротеинли-

пазы, тогда как мутации потери функции ассоциируются с благоприятным составом липидного профиля и низким уровнем ТГ [380]. В связи с этим, возможно, апоС-III станет новой терапевтической целью при коррекции липидного состава.

#### 9.1.4.1. Мероприятия, направленные на предупреждение острого панкреатита при выраженной гипертриглицеридемии

Риск панкреатита становится клинически значимым, когда уровень ТГ  $>10$  ммоль/л (880 мг/дл), особенно в сочетании с семейной хиломикронемией, в этих случаях необходимо принимать меры, направленные на профилактику панкреатита [381, 382]. Следует отметить, что гипертриглицеридемии являются причиной  $\sim 10\%$  всех случаев панкреатита, а панкреатит может развиваться у пациента даже при уровне ТГ 5–10 ммоль/л (440–880 мг/дл). Недавно полученные данные проспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что риск острого панкреатита существенно возрастает при превышении каждого квартиля уровня ТГ, а это значит, что ТГ как ФР панкреатита недооценен [383]. Любой фактор, приводящий к повышению образования ЛОНП, может усиливать риск панкреатита, среди них употребление алкоголя — один из наиболее значимых. При наличии клинических проявлений пациент должен быть либо госпитализирован, либо за ним должно быть установлено тщательное регулярное наблюдение с целью контроля уровня ТГ. Необходимо ограничить количество калорий и жира в пище (10–15%) и прекращение употребления алкоголя. Следует начать терапию фибратами (фенофибратом) и n-3 жирными кислотами (2–4 г/сут.) в качестве дополнительной терапии. В тяжелых случаях возможно также использование ломитапида [37]. Больным СД следует начать инсулинотерапию для достижения адекватного контроля гликемии. Как правило, быстрое снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2–5 дней. В острых случаях плазмаферез эффективно снижает уровень ТГ [384]. Недавно Европейской медицинское агентство одобрило препарата воланесорсен в качестве дополнительной терапии взрослых пациентов с генетически доказанным синдромом семейной хиломикронемии и высоким риском панкреатита.

#### 9.1.5. Другие генетически обусловленные нарушения метаболизма липопротеинов

Иногда пациенты сталкиваются с чрезмерно низкими уровнями ХС ЛНП или ХС ЛВП. Самой частой формой генетически обусловленной гиполипидемии является гипобеталипопротеинемия, которая наследуется по доминантному типу и нередко обусловлена мутацией гена апоВ. Уровень ХС ЛНП сыворотки обычно составляет 0,5–1,5 ммоль/л (20–60 мг/дл). Более выраженный дефицит апоВ развивается при абеталипопротеинемии, в этих случаях стеаторея, а также неврологические и другие осложнения требуют специального

лечения. Практически полное отсутствие ХС ЛВП развивается при болезни Танжера (анальфалипопротеинемии), а очень низкие уровни ХС ЛВП характерны для дефицита лецитин-ХС ацилтрансферазы. Оба эти заболевания ассоциируются с определенными клиническими синдромами и требуют специального обследования. Очень высокие уровни ХС ЛВП выявляются у больных с дефицитом белков, переносящих эфиры ХС. При гетерозиготных формах наблюдаются уровни 2,0–2,3 ммоль/л (80–90 мг/дл), а для гомозиготных форм характерны показатели  $\geq 5$  ммоль/л ( $\geq 200$  мг/дл). Эти изменения не ассоциированы с атеросклерозом и могут быть связаны с уменьшением риска.

Дефицит лизосомной кислой липазы или болезнь накопления эфиров ХС (у детей с болезнью Вольмана) представляет собой редкую причину (с рецессивным типом наследования) повышения уровня ХС ЛНП и низкого содержания ХС ЛВП, которые сопровождаются гепатомегалией и микровезикулярным стеатозом печени. Терапия статинами может снизить уровни ХС ЛНП и, соответственно, предупреждать ССЗ атеросклеротического генеза у таких больных, однако она не способна остановить прогрессирование поражения печени. Терапия ингибиторами PCSK9 может привести к еще большей перегрузке лизосом [385]. Заместительная терапия себелипазой альфа, возможно, будет решением терапевтической проблемы в ближайшем будущем [386].

## 9.2. Женщины

В небольшом количестве РКИ была показана независимая польза в отношении ССЗ у женщин на фоне терапии статинами [387, 389], поскольку женщины недостаточно представлены в исследованиях статинов.

#### 9.2.1. Статины для первичной и вторичной профилактики

Ранее имелись разногласия по вопросам эффективности статинов для первичной профилактики у женщин. На основании опубликованных данных в 2013г Кокрановский анализ продемонстрировал, что терапия статинами в качестве первичной профилактики ведет к уменьшению общей смертности, количества сосудистых событий и частоты реваскуляризации у женщин, а пропорциональные эффекты аналогичны таковым у мужчин [213]. В исследовании СТТ проведен более полный анализ на основании данных 22 исследований статинов по сравнению с контролем, а также 5 исследований, сравнивавших высокоинтенсивную терапию с менее интенсивной [35]. В целом, среди 174149 участников исследований было 46 675 (27%) женщин, и после внесения поправки на не-гендерные различия оказалось, что степень снижения частоты основных сосудистых событий, основных ССС, коронарных реваскуляризации и инсультов на каждый ммоль/л уменьшения

уровня ХС ЛНП была одинаковой для мужчин и женщин [35].

### 9.2.2. Гиполипидемическая терапия другими препаратами

В настоящее время доказано кардиопротективное действие других гиполипидемических препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП, и этот эффект одинаков для мужчин и женщин. По данным исследования IMPROVE-IT [33] относительная польза добавления эзетимиба к симвастатину была одинаковой у мужчин и женщин [33]. В исследовании ACCORD не было получено дополнительного эффекта при добавлении фенофибрата к симвастатину у больных СД 2 типа [306], однако анализ результатов исследования FIELD показал значимое уменьшение ССС как у мужчин, так и у женщин [389]. Доступны данные нескольких исследований, оценивавших эффекты ингибиторов PCSK9 при их добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами, которые свидетельствуют об одинаковой степени уменьшения числа основных ССС у мужчин и женщин [120, 286, 290].

### 9.2.3. Гормональная терапия

Назначаемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие низкие дозы эстрогенов и прогестинов, по-видимому, не приводят к увеличению числа ССС [390] и могут использоваться, после исходной оценки липидного профиля, у женщин с допустимым уровнем ТГ. Альтернативные методы контрацепции следует рекомендовать женщинам с ГХС (ХС ЛНП >4 ммоль/л (>160 мг/дл)) или с множественными ФР, а также пациенткам с высоким риском тромбозов [391]. Заместительная терапия эстрогенами, несмотря на благоприятное действие на липидный профиль, не приводила к снижению ССР и не может рекомендоваться с целью профилактики ССЗ у женщин [392]. Липидснижающие препараты не должны назначаться во время беременности и грудного вскармливания, поскольку не имеется достаточного количества данных об их возможных побочных эффектах. Однако возможно назначение секвестрантов желчных кислот.

Панель 6 представляет основные методы коррекции дислипидемии у женщин.

#### Панель 6. Коррекция дислипидемии у женщин

Терапия статинами рекомендуется с целью первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза женщинам категории высокого риска [34, 35].

Терапия статинами рекомендуется с целью вторичной профилактики женщинам, показания и целевые уровни такие же, как и для мужчин [34, 35].

Липидснижающие препараты не следует назначать при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Однако пациентам с тяжелой СГХС возможно назначение секвестрантов желчных кислот (не адсорбируемых) и/или афереза ЛНП.

**Сокращения:** СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

### 9.3. Пожилые пациенты

Количество пожилых людей (определяемых здесь как лица >65 лет) в обществе увеличивается и, соответственно, >80% людей, которые умирают от ССЗ, старше 65 лет. Количество пациентов, перенесших ИМ, >85 лет возросло в несколько раз [393].

Метаанализ обсервационных исследований показал, что более высокий уровень ОХС ассоциирован с повышенной смертностью от ИБС во всех возрастных группах [62, 394]. Однако, поскольку абсолютный риск ИБС выше у пожилых людей, ассоциированное абсолютное увеличение риска на каждое конкретное повышение уровня ОХС больше в старшей возрастной группе [217].

#### 9.3.1. Статины для первичной и вторичной профилактики

Применение статинов уменьшается по мере увеличения возраста пациентов, что отражает изменения как в назначении препаратов, так и приверженности [395, 396]. Эта тенденция еще более выражена среди пожилых пациентов, не имеющих признаков стенозирующего поражения сосудов [396]. Одним из возможных объяснений может быть отсутствие уверенности относительно эффективности статинов у пожилых пациентов, поскольку число лиц >75 лет, участвовавших в клинических исследованиях, невелико [233, 397, 398]. Исследование СТТ недавно предоставило всеобъемлющую информацию относительно данных РКИ об эффективности терапии статинами в различных возрастных группах [217]. Из 186854 участников 28 исследований 14483 (8%) были старше 75 лет на момент рандомизации. В целом, терапия статинами привела к относительному уменьшению числа основных ССС на 21% (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,77-0,81) на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП, при этом имеются прямые доказательства пользы такой терапии у лиц >75 лет. Относительное уменьшение риска было одинаковым у пациентов с диагностированными сосудистыми заболеваниями вне зависимости от возраста, но было несколько меньше среди лиц пожилого возраста без сосудистых заболеваний в анамнезе. Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия статинами способствует существенному уменьшению количества основных ССС вне зависимости от возраста. Однако в отношении лиц старше >75 лет, не имеющих окклюзирующих заболеваний сосудов доказательная база менее убедительна; в связи с этим в настоящее время в Австралии проводится исследование STAREE (STAtin therapy for Reducing Events in the Elderly).

#### 9.3.2. Нежелательные явления, лекарственные взаимодействия и приверженность

Безопасность и побочные эффекты статинов у пожилых пациентов представляют собой отдельную тему для обсуждения, поскольку у таких больных

нередко имеются сопутствующие заболевания, они принимают большое количество лекарственных препаратов, и для них характерно изменение фармакокинетики и фармакодинамики. Взаимодействие статинов с другими препаратами важно, прежде всего, из-за потенциальной возможности увеличения частоты мышечных статин-ассоциированных нежелательных явлений, таких как миалгия без повышения КФК, миопатия с повышением КФК и редко возникающего, но серьезного рабдомиолиза. Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз в случае выраженного нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий, а затем титровать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.

Рекомендации по лечению пожилых пациентов с дислипидемиями приведены ниже.

**Рекомендации по лечению пожилых пациентов с дислипидемиями (старше 65 лет)**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Терапия статинами рекомендуется пожилым пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза в том же формате, что и более молодым пациентам [217].                                                                                             | I                  | A                    |
| Терапия статинами в качестве первичной профилактики в соответствии с уровнем риска рекомендована пожилым людям в возрасте ≤75 лет [217].                                                                                               | I                  | A                    |
| Возможно начало терапии статинами в качестве первичной профилактики пожилым лицам >75 лет при наличии у них высокого или очень высокого риска [217].                                                                                   | IIb                | B                    |
| Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз в случае наличия значимого поражения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий, а затем постепенно увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП. | I                  | C                    |

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

**9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром**

Количество больных СД увеличится с ~415 млн в настоящее время до 550 млн в 2030г, однако ситуация может быть даже хуже [399]. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в терапевтических стратегиях, которые привели к уменьшению факторов ССР, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости и смертности у лиц с СД 2 типа. Вызывает оптимизм тот факт, что частота фатальных ССЗ существенно снизилась как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа за период с 1998 по 2014гг [400]. Сам по себе СД является независимым ФР ССЗ и ассоциируется с увеличением ССР, в большей степени у женщин. Разница в уровне ССР между лицами с СД и без СД существенно уменьшилась за последние несколько

десятилетий [401], и выявляется четкая ассоциация между СД и ССЗ [402, 203]. Последние данные свидетельствуют о том, что сам по себе СД увеличивает риск ССЗ примерно вдвое, однако риск зависит от популяции и текущей агрессивной превентивной терапии [401, 404]. Важно, что у лиц с СД и ИБС риск возникновения ССЗ в будущем существенно возрастает. При СД 2 типа риск ССЗ атеросклеротического генеза определяется наличием поражения органов-мишеней — включая нефропатию (микроальбуминурию), нейропатию и ретинопатию — при этом риск возрастает в зависимости от количества имеющихся осложнений [405]. АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени часто сопутствуют СД и еще больше увеличивают риск, который достигает максимума у лиц с СД 2 типа и несколькими факторами кардиометаболического риска [406-408]. Важно, что при СД ассоциируется с самым высоким риском смерти после ОКС, несмотря на современные методы лечения, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных СД и ИБС, которые требуют активного лечения [409].

В настоящее время обсуждается, каким образом можно оценить дополнительный риск (помимо традиционных ФР). С практической точки зрения, при выявлении хотя бы одного компонента следует проводить тщательное обследование для выявления других [410].

**9.4.1. Особенности дислипидемии при инсулинорезистентности и СД 2 типа**

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений липидов и липопротеинов плазмы, которые метаболически взаимодействуют между собой. Увеличение содержания крупных частиц ЛОНП при СД 2 типа инициирует последовательность событий, приводящих к образованию атерогенных ремнантных частиц, мелких плотных ЛНП и мелких плотных частиц ЛВП, богатых ТГ [411]. Эти изменения не изолированы, а тесно взаимосвязаны. Как ЛНП, так и ЛВП имеют различные изменения в своем составе, которые отражаются на их функции. Важно, что уровень апоС-III повышен у больных СД [412]. Высокая концентрация апоС-III препятствует клиренсу липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов, что ведет к увеличению времени циркуляции этих частиц [413, 414]. По-видимому, нарушение катаболизма липопротеинов, богатых ТГ, является более важным фактором, обуславливающим повышение уровня ТГ, чем увеличение скорости их образования. Все вместе, ремнанты липопротеинов, богатых ТГ, мелкие плотные ЛНП и мелкие плотные ЛВП, формируют атерогенный липидный профиль, который также характеризуется повышением апоВ-содержащих частиц. Важно, что липопротеины, богатые ТГ, включая хиломикроны, ЛОНП и другие ремнанты,

несут единственную молекулу апоВ, как частицы ЛНП. Поэтому “злокачественная” природа диабетической дислипидемии не всегда выявляется с помощью определения уровня липидов в обычной клинической практике, поскольку уровень ХС ЛНП может оставаться в пределах нормальных значений. Она лучше выявляется с помощью определения не-ХС ЛВП [415]. Повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛВП натощак и после еды наблюдаются почти у половины всех пациентов с СД [416, 417] и часто обнаруживаются и лиц с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе [413].

Панель 7 суммирует изменения липидного спектра, характерные для МС и СД.

**Панель 7. Изменения липидного спектра, характерные для МС и СД 2 типа**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дислипидемия представляет собой кластер нарушений липидов и липопротеинов, включая повышение уровней ТГ, апоВ и мелких плотных ЛНП, снижение уровней ХС ЛВП и апоА-1, как натощак, так и после еды.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Уровни не-ХС ЛВП и апоВ являются достоверными маркерами липопротеинов, богатых ТГ, и ремнантов, и представляют собой вторичную цель терапии. Желательно достигать уровня не-ХС ЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и апоВ <80 мг/дл у пациентов высокого риска, а у лиц очень высокого риска — не-ХС ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) и апоВ <65 мг/дл. Для пациентов очень высокого риска с рецидивирующими ССС атеросклеротического генеза целевой уровень не-ХС ЛВП может составлять <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), а апоВ — <55 мг/дл. |
| Атерогенная дислипидемия — один из ведущих факторов ССР у пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к глюкозе.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Сокращения:** апо — аполипопротеин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

**9.4.2. Липидснижающая терапия**

**9.4.2.1. ХС ЛНП**

ХС ЛНП является первичной целью липидснижающей терапии у больных СД. Результаты клинических исследований, проведенных у больных СД 2 типа, а также данные анализа подгрупп пациентов с СД из крупных исследований статинов показали существенную пользу назначения статинов в отношении предупреждения ССС у лиц с СД 2 типа [418]. По данным метаанализа, в течение 5 лет терапия статинами приводит к уменьшению частоты основных ССС на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП и других параметров [418]. Согласно метаанализу СТТ, у пациентов с СД 2 типа отмечается такое же уменьшение относительного риска, как и у больных без СД; однако поскольку эти пациенты имеют более высокий абсолютный риск, абсолютная польза у них будет выше, что отражается меньшим числом пролеченных пациентов на одного излеченного. Таким образом,

терапия статинами является основным методом лечения, направленного на снижение уровня ХС ЛНП и уменьшения бремени ССЗ [419].

Эзетимиб способствует снижению ХС ЛНП на ~24% и при добавлении к статинам уменьшает риск основных ССС [33]. Относительное уменьшение риска основных ССС пропорционально степени абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и аналогично динамике, наблюдаемой при применении статинов. Пациенты с СД, принимавшие участие в исследовании IMPROVE-IT, имели, как и ожидалось, более высокую частоту основных ССС, чем больные без СД (46 vs 31% в течение 7 лет, согласно анализу Каплана-Мейера). Эзетимиб оказался особенно эффективен у пациентов с СД, его назначение привело к относительному уменьшению риска на 15% (95% ДИ 6–22%) и абсолютному уменьшению риска на 5,5% [299].

Моноклональные антитела — ингибиторы PCSK9 эволокумаб и алирокумаб снижают уровень ХС ЛНП на ~60% при добавлении к статинам, что способствует снижению риска основных ССС [119]. По данным исследования FOURIER относительное уменьшение риска основных ССС было одинаковым у больных СД и пациентов без СД, а абсолютное уменьшение риска было несколько больше у пациентов с СД (абсолютное снижение значимых ССС на 2,7% в течение 3 лет) [297]. Следует отметить, что на фоне терапии эволокумабом был достигнут уровень ХС ЛНП 0,8 ммоль/л. Аналогичные данные были недавно получены в отношении пациентов с СД, перенесших ОКС и принимавших участие в исследовании ODYSSEY [420].

Согласно результатам современных исследований, возможно увеличение частоты СД у пациентов, получающих терапию статинами [247]. Такие наблюдения были сделаны в исследованиях с менделевской рандомизацией и в клинических исследованиях, хотя вероятность такого эффекта, по-видимому, максимальна у пациентов, которые уже имеют высокий риск развития СД (например, у больных с предиабетом). Эти данные не должны повлиять на принятие решений относительно терапии наших больных, поскольку общая польза в отношении уменьшения риска ССС остается намного более существенной, чем увеличение риска СД. По данным РКИ ни эзетимиб, ни ингибиторы PCSK9 не увеличивают риск СД [297].

**9.4.2.2. ТГ и ХС ЛВП**

Мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, являются основным методом коррекции атерогенной дислипидемии, поскольку обладают многогранным действием. В большинстве случаев наиболее эффективной мерой является снижение массы тела, поскольку оно ассоциируется с очень

выраженным влиянием на уровни ТГ и ЛВП, а также с небольшим снижением уровней ОХС и ХС ЛНП. Умеренные и интенсивные аэробные физические нагрузки также ассоциируются с улучшением липидного профиля плазмы за счет снижения уровней ТГ и повышения концентрации ХС ЛВП. Что касается состава диеты, то помимо необходимости избегать употребления транс-жиров, существующая доказательная база свидетельствует в пользу уменьшения содержания насыщенных жиров в рационе и их замены ненасыщенными жирами, а также замены большей части рафинированных углеводов и простых углеводов продуктами, богатыми пищевыми волокнами, такими как фрукты, овощи и цельнозерновые продукты [179].

Необходимость коррекции высокого уровня ТГ и низкой концентрации ХС ЛВП (которые часто наблюдаются при СД) с точки зрения клинической пользы является предметом дискуссии, поскольку эффекты применения фенофибратов в отношении основных нежелательных ССС были отрицательными в исследованиях FIELD и ACCORD, которые проводились у больных СД 2 типа [306, 307]. По данным ретроспективного анализа результатов исследования FIELD фенофибрат способствовал уменьшению числа ССС на 27% у больных с повышенным уровнем ТГ (~2,3 ммоль/л (200 мг/дл)) и повышал уровень ХС ЛВП (количество пролеченных на одного излеченного = 23 [416]. Результаты исследования ACCORD подтвердили следующее: польза от добавления фенофибратов к симвастатину была выявлена у пациентов, имевших одновременно уровень ТГ в верхней трети (~2,3 ммоль/л (200 мг/дл)) и ХС ЛВП — в нижней трети ( $\leq 0,4$  ммоль/л ( $\leq 34$  мг/дл)), что соответствует 17% участников [306].

Недавно результаты наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследовании ACCORD, продемонстрировали благоприятный эффект фенофибратов у лиц с исходными гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП [421]. Аналогичные данные были получены в метаанализе исследований фибратов, назначаемых с целью предупреждения ССЗ 11590 пациентов с СД 2 типа; показано, что терапия фибратами способствует существенному уменьшению риска нефатального ИМ на 21%, однако не оказывает влияния на риск общей и коронарной смертности [422]. В исследованиях фибратов с оценкой прогноза уменьшение риска, по-видимому, было пропорционально степени снижения уровня не-ХС ЛВП [50].

В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД с атерогенной дислипидемией терапия, направленная на снижение уровня ТГ, обладает дополнительным благоприятным действием, будучи добавленной к статинам [354]. В настоящее время продолжается исследование

PROMINENT, в котором проводится изучение эффективности пемафибрата, нового селективного модулятора PPAR- $\alpha$ , в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза у ~10 тыс. пациентов с СД и атерогенной дислипидемией, получающих терапию статинами [317, 423].

В настоящее время имеется небольшое количество данных, свидетельствующих о влиянии на ССЗ добавления омега-3 жирных кислот к статинам у пациентов с высоким уровнем ТГ плазмы, получающих лечение статинами. В исследовании REDUCE-IT оценивали эффекты икозапента этила в дозе 2 г 2 раза/сут. у 8179 пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией, принимающих статины. Через 4,9 лет наблюдения отмечено существенное снижение на 25% ( $p < 0,001$ ) частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия), что соответствовало абсолютному снижению риска на 4,8%, однако выявлено повышение на 1% абсолютного риска госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий [194]. В настоящее время в исследовании STRENGTH проводится оценка эффективности омега-3 жирных кислот при их добавлении к терапии статинами у пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП, относящихся к категории высокого ССР. Исследование ASCEND представляло собой РКИ с факториальным дизайном 2 $\times$ 2, в котором оценивали добавление аспирина и омега-3 жирных кислот с целью первичной профилактики ССС пациентам с СД, при этом наличие гипертриглицеридемии не было обязательным условием. У 15480 пациентов, которые были рандомизированы для получения омега-3 жирных кислот или плацебо, не было выявлено значимого эффекта через 7,4 лет наблюдения (ОР 0,97, 95% ДИ 0,87-1,08) в отношении возникновения серьезных ССС (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или сосудистая смерть) [329, 424-426].

#### 9.4.3. СД 1 типа

СД 1 типа ассоциирован с высоким ССР, особенно у пациентов с микроальбуминурией и поражением почек [427]. Убедительная доказательная база свидетельствует о том, что гипергликемия способствует прогрессированию атеросклероза. Все больше наблюдений выявляют частое сочетание СД 1 типа с МС, что ведет к так называемому “двойному диабету”, увеличивая риск ССЗ [428].

Липидный профиль у пациентов с СД 1 типа с хорошим гликемическим контролем “супернормален”, он характеризуется почти нормальными показателями уровней ТГ и ХС ЛНП, при этом концентрация ХС ЛВП обычно соответствует верхней границе нормы

или несколько повышена. Это объясняется подкожным введением инсулина, который повышает активность липопротеинлипазы жировой ткани и скелетных мышц и, соответственно, усиливает метаболизм частиц ЛНОП [429]. Однако в составе частиц ЛНП и ЛВП присутствуют атерогенные изменения.

Убедительные данные свидетельствуют об эффективности статинов в отношении предупреждения ССС и уменьшения кардиоваскулярной смертности у пациентов с СД вне зависимости от пола [430, 431]. Метаанализ, включающий данные 18686 пациентов с СД, показал, что снижение ХС ЛНП на фоне терапии статинами привело к уменьшению общей смертности на 9%, а частоты основных ССС — на 21% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения ХС ЛНП [418]. Эти данные одинаковы для пациентов с СД 2 типа и СД 1 типа. У больных СД, перенесших ОКС, интенсивная терапия статинами приводила к уменьшению общей и сердечно-сосудистой смертности, а также способствовала замедлению прогрессирования атеросклеротической бляшки [432].

**9.4.4. Коррекция дислипидемии у беременных женщин**

Как в отношении пациентов с СД 1 типа, так и молодых пациентов с СД 2 типа имеется недостаточное количество данных о том, в каком возрасте следует начинать терапию статинами. С точки зрения подхода, лечение статинами не следует проводить во время беременности [433], а также их следует избегать у пациенток с СД 1 типа и СД 2 типа, планирующих беременность. Если у пациента с СД в возрасте ≤30 лет нет признаков поражения сосудов и, особенно, микроальбуминурии, целесообразно отложить начало терапии статинами до 30 лет. До этого возраста назначение статинов должно быть индивидуальным с учетом наличия микроальбуминурии, поражения органов-мишеней и уровня ХС ЛНП.

Рекомендации по коррекции дислипидемии при СД приведены в таблице ниже.

**Рекомендации по коррекции дислипидемии при СД**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                         | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Пациентам с СД 2 типа, относящимся к категории очень высокого риска <sup>с</sup> , рекомендуется снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного и поддерживать целевой уровень <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [34, 418, 432]. | I                  | A                    |
| Пациентам с СД 2 типа, относящимся к категории высокого риска <sup>с</sup> , рекомендуется снижать уровень ХС ЛНП на ≥50% от исходного и поддерживать целевой уровень <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) [418].                | I                  | A                    |
| Пациентам с СД 1 типа, относящимся к категориям высокого или очень высокого риска <sup>с</sup> , рекомендована терапия статинами [427].                                                                              | I                  | A                    |
| До назначения комбинированной терапии рекомендуется интенсифицировать терапию статинами.                                                                                                                             | IIa                | C                    |

|                                                                                                                                                                                                         |     |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Если не удастся достичь целевых показателей, следует назначить комбинацию статина с эзетимибом [33, 299].                                                                                               | IIa | B |
| Терапия статинами не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста с СД, планирующим беременность или не использующим адекватные методы контрацепции.                                                 | III | C |
| Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа в возрасте ≤30 лет с признаками поражения органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛНП >2,5 ммоль/л, если не планируется беременность. | IIb | C |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — см. табл. 6.

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

**9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и больные, которым выполняется чрескожное вмешательство на коронарных артериях**

Пациенты с ОКС имеют повышенный риск развития повторных ССС. Таким больным следует проводить коррекцию липидного профиля в контексте стратегии снижения общего риска, включая мероприятия по модификации образа жизни, коррекцию ФР и применение кардиопротективных лекарственных препаратов. Желательно, чтобы пациенты были включены в программы кардиореабилитации с целью оптимизации контроля уровня липидов [434] и улучшения прогноза после ОКС [435]. Несмотря на очевидную пользу снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с ОКС [436], достижение целевых показателей остается неоптимальным в этой группе пациентов очень высокого риска [437].

**9.5.1. Липидснижающая терапия у пациентов с ОКС**

Уровень ХС ЛНП обычно снижается в течение первых дней после ОКС, соответственно, оценить липидный профиль необходимо как можно скорее после госпитализации пациента. При этом забор образцов крови необязательно производить натощак, поскольку этот фактор лишь незначительно влияет на уровень ХС ЛНП [100]. Гиполипидемическую терапию следует начинать как можно раньше, чтобы повысить приверженность пациента к лечению после выписки. Уровень липидов следует повторно оценить через 4-6 нед. после ОКС, чтобы определить, удалось ли достичь целевых показателей, а также проверить безопасность проводимого лечения; в соответствии с полученными результатами может быть изменен режим приема препаратов.

**9.5.1.1. Статины**

Результаты РКИ и метаанализов свидетельствуют о том, что раннее рутинное назначение высокоинтенсивной терапии статинами ассоциируется с быстрым и устойчивым клиническим эффектом [438-442]. Мы рекомендуем начинать высокоинтенсивную терапию

статины всем пациентам с ОКС, ранее не получавшим статины и не имеющим противопоказаний, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП; целью лечения является снижение уровня ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным и достижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). У больных, перенесших повторное событие в течение 2 лет на фоне приема максимально переносимой дозы статинов, целевой показатель ХС ЛНП может быть <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл). Пациентам, получающим низко- или умеренно интенсивную терапию статинами, следует увеличить интенсивность терапии. Использовать низкоинтенсивную терапию следует у пациентов с повышенным риском нежелательных явлений, например, у пожилых больных, у пациентов с выявленным нарушением функции почек или печени, а также в случае потенциального риска межлекарственных взаимодействий с другими необходимыми препаратами.

Что касается времени начала терапии статинами, недавно в плацебо-контролируемом РКИ SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization) изучали влияние периоперационного назначения аторвастатина (2 дозы по 80 мг, до планового чрескожного вмешательства (ЧКВ) и через 24 ч после процедуры) на основные ССС в течение 30 дней у 4191 пациентов с ОКС [443]. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. через 24 ч после второй нагрузочной дозы. Авторы не обнаружили существенной пользы такого лечения в общей популяции больных. При проведении предварительно заданного анализа было выявлено существенное (на 28%) снижение риска основных нежелательных ССС у пациентов, которым было выполнено ЧКВ (65% всех больных). Положительный эффект оказался еще более выраженным (снижение относительного риска на 46%) при проведении ретроспективного анализа, включавшего 865 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым была выполнена реваскуляризация с помощью первичного ЧКВ [443]. Основываясь на современной доказательной базе, мы рекомендуем начинать высокоинтенсивную терапию статинами в течение 1-4 дней госпитализации по поводу ОКС [438-442]. Более того, предварительное назначение (или назначение нагрузочных доз у больных, получающих статины) высокоинтенсивных статинов следует осуществлять при ОКС и планируемом инвазивном лечении [443].

#### 9.5.1.2. Эзетимиб

В исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к симвастатину обеспечивало дополнительный положительный эффект (снижение относительного риска комбинированной конечной точки на 6,4%) у пациентов, перенесших ОКС [33]. Клиническая польза добавления эзетимиба отмечалась во всех подгруппах пациентов [299, 444], что проявлялось также уменьшением общего числа ССС [445], инсультов [446] и повторных

госпитализаций [447]. Положительный эффект добавления эзетимиба был особенно выражен у пациентов с наиболее высоким риском атеротромбоза (по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)) [448]. В другом рандомизированном открытом исследовании с участием 1734 пациентов с ОКС добавление эзетимиба к терапии статином умеренной интенсивности (питава-статин 2 мг) не привело к улучшению прогноза в целом, однако способствовало снижению частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия и реваскуляризация) в течение 3,9 лет наблюдения у пациентов с повышенной кишечной абсорбцией ХС (диагностированной на основании повышенного уровня ситостерола) [449]; однако эти данные требуют дополнительного подтверждения.

#### 9.5.1.3. Ингибиторы PCSK9

В исследовании FOURIER, в котором участвовали 27564 пациентов с ССЗ атеросклеротической природы, добавление эволокумаба к терапии статинами (69% — терапия высокой интенсивности) привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15% в течение 2,2 лет наблюдения. Такие же результаты были получены в подгруппе больных, перенесших ИМ (81% всех пациентов) [119, 450]. Субанализ данных исследования FOURIER показал, что у пациентов с минимальным уровнем ХС ЛНП на фоне терапии ингибитором PCSK9 выявлен самый низкий риск развития значимых ССС в будущем [451]. В исследовании ODYSSEY Outcomes, включавшем данные 18924 пациентов с недавно перенесенным ОКС (1-12 мес. до включения, в среднем 2,6 мес.), добавление алирокумаба к терапии статинами (89% — терапия высокой интенсивности) также привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15% и относительному снижению частоты общей смертности на 15% в течение 2,8 лет наблюдения [120]. Ни в одном из этих крупных исследований не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и не возникло опасений в отношении безопасности. Оптимальное время для начала терапии ингибиторами PCSK9 после ОКС и их влияние на клинические исходы еще предстоит установить. Что касается времени начала терапии, ретроспективный анализ данных исследований FOURIER показал, что чем раньше после события начато лечение, тем лучше. Инициация терапии ингибиторами PCSK9 во время острой фазы ОКС в настоящее время изучается в исследовании EVOPACS (EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome) [452]. Основываясь на имеющихся доказательствах, мы рекомендуем начинать терапию ингибиторами PCSK9 у пациентов с ОКС, у которых не достигнуты целевые значения ХС ЛНП (как показано в табл. 7), через 4-6 нед. лечения максимально переносимыми дозами ста-

тинов и эзетимиба. Пациентам, госпитализированным по поводу ОКС, у которых уровни ХС ЛНП не соответствуют целевым показателям и которые принимали статины и эзетимиб в максимально переносимых дозах до развития события, следует добавить ингибитор PCSK9 сразу после события (по возможности, в ходе госпитализации по поводу ОКС).

#### 9.5.1.4. n-3 ПНЖК

Пероральный прием высокоочищенных n-3 ПНЖК привело к снижению смертности у больных, перенесших ИМ, в одном исследовании (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione (GISSI-P)), однако не оказал влияния на клинические исходы в последующих исследованиях, в которых использовалась современная терапия, направленная на вторичную профилактику. Недавно опубликованный метаанализ доступных РКИ продемонстрировал отсутствие влияния на смертность, ИМ или основные ССС на фоне приема n-3 ПНЖК, в т.ч., в подгруппе больных ИБС [453]. Соответственно, терапия n-3 ПНЖК не рекомендована в рутинной практике.

#### 9.5.1.5. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС

В 2007г крупное проспективное исследование, в котором изучали торцетрапиб — ингибитор белка, переносящего эфиры ХС, не выявило никаких благоприятных эффектов более чем у 15 тыс. пациентов высокого риска и продемонстрировало потенциальный риск этой терапии [336]. Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС, далцетрапиб (у >30 тыс. пациентов с недавно перенесенным ОКС [65]) и эвацетрапиб (у >12 тыс. пациентов высокого риска [63]) были изучены в 2012 и 2017гг, соответственно. Ни одно из этих клинических исследований не выявило клинической пользы применения ингибиторов белка, переносящего эфиры ХС [65]. Несколько позже в исследовании REVEAL изучали эффективность анацетрапиба у >30 тыс. пациентов с сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и выявили меньшую частоту значимых кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо через 4 года, при этом не было никаких опасений в отношении безопасности [64]. Однако этот препарат не подавался для одобрения для выведения на рынок.

#### 9.5.2. Липидснижающая терапия у пациентов, которым выполняется ЧКВ

По данным метаанализа 13 РКИ с участием 3341 пациентов, которым планировалось выполнение ЧКВ, начало терапии статинами в высоких дозах до вмешательства (больные, ранее не получавшие статины, 11 исследований) или применение высокой нагрузочной дозы способствовало уменьшению риска значимых ССС (смерть, ИМ или реваскуляризация таргетного сосуда) на 44%, это касалось как ИМ на фоне вмешательства, так и значимых ССС в течение 30 дней [454].

Во всех исследованиях, за исключением одного, ЧКВ выполняли по поводу стабильной стенокардии или планово по поводу ОКС без подъема сегмента ST. В одном из исследований, включенных в метаанализ, было выявлено улучшение коронарного кровотока при ЧКВ, выполненном по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [455]. В рутинной практике при проведении плановой ЧКВ или при лечении ОКС без подъема сегмента ST целесообразно следовать стратегии назначения высоких доз статинов до проведения вмешательства или применения нагрузочной дозы (когда пациент уже получает лечение статинами) [454, 456, 457].

Кроме того, было показано, что назначение статинов до вмешательства способствует уменьшению риска контраст-индуцированного острого повреждения почек после коронарной ангиографии или ЧКВ [458].

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ОКС и больных, которым выполняется ЧКВ, суммированы ниже.

#### Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска с ОКС

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Всем пациентам с ОКС, не имеющим противопоказаний или убедительных анамнестических данных о непереносимости, рекомендуется начинать или продолжать терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных показателей ХС ЛНП [438, 440, 442].                                                                      | I                  | A                    |
| Уровни липидов следует повторно оценить через 4-6 нед. после ОКС и установить, достигнуто ли снижение уровня ХС ЛНП на ≥50% от исходного уровня и целевой показатель <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). В это же время необходимо оценить критерии безопасности и при необходимости изменить дозу статина в соответствии с полученными результатами. | IIa                | C                    |
| Если через 4-6 нед. не удалось достичь целевых показателей ХС ЛНП на фоне применения максимально переносимых доз статинов, рекомендуется назначать комбинацию с эзетимибом [33].                                                                                                                                                            | I                  | B                    |
| Если через 4-6 нед. не удалось достичь целевых показателей ХС ЛНП на фоне применения максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9 [119, 120].                                                                                                                                                   | I                  | B                    |
| Пациентам с подтвержденной непереносимостью статинов или противопоказаниями к их назначению следует назначить эзетимиб.                                                                                                                                                                                                                     | IIa                | C                    |
| Пациентам с ОКС, имеющим нецелевой уровень ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, следует добавить ингибитор PCSK9 сразу после события (в течение госпитализации по поводу ОКС, если возможно).                                                                                                            | IIa                | C                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

**Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов очень высокого, которым выполняется ЧКВ**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                        | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Пациентам, которым выполняется ЧКВ по поводу ОКС или плановое ЧКВ, следует назначать в рутинной практике статины в высокой дозе (или нагрузочные дозы статинов, если пациент уже получает эту терапию) до проведения вмешательства [443, 454, 456]. | Ia                 | B                    |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**9.6. Инсульт**

Инсульт имеет различную этиологию, включая кардиогенные тромбоэмболии (нередко ассоциированные с фибрилляцией предсердий, но также имеющие и не установленный источник — эмболический инсульт неясной этиологии), атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, патологию мелких сосудов и внутрисердечные кровоизлияния (в т.ч., церебральные и субарахноидальные). Дислипидемия может иметь различное значение для патогенеза в зависимости от конкретного варианта инсульта. Хорошо известна взаимосвязь между дислипидемией и атеротромботическими событиями, включая ишемический инсульт и ТИА; ассоциация дислипидемии с другими формами инсультов не установлена. Несмотря на это, коррекция других этиологических факторов, например, гипертензии, имеет крайне важное значение.

После перенесенного ишемического инсульта или ТИА пациенты подвержены не только повышенному риску повторных цереброваскулярных событий, но также и других сердечно-сосудистых катастроф, включая ИМ. Вторичная профилактика с помощью статинов способствует снижению риска повторного инсульта (на 12% на каждый ммоль/л уменьшения уровня ХС ЛНП), ИМ и сосудистой смерти [459, 460]. Терапия статинами до развития ТИА ассоциировалась со снижением риска раннего повторного инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий согласно обобщенным данным, что говорит о необходимости как можно более раннего начала терапии статинами после инсульта [460-462]. Терапия статинами, возможно, несколько повышает риск геморрагического инсульта, однако доказательная база, касающаяся этого факта, неубедительна [34, 36, 251, 252].

**Рекомендации по липидснижающей терапии для предупреждения ССС, обусловленных атеросклерозом, у пациентов, перенесших ишемический инсульт**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                             | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Пациенты, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, относятся к категории очень высокого риска ССС атеросклеротического генеза, особенно в отношении повторного ишемического инсульта, поэтому им рекомендуется назначать интенсивную терапию, направленную на снижение ХС ЛНП [459, 460]. | I                  | A                    |

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

**9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца**

**9.7.1. Предупреждение СН у пациентов с ИБС**

Снижение ХС с помощью статинов способствует уменьшению частоты развития СН у больных ИБС (стабильной ИБС или в случае перенесенного ОКС), не имеющих СН в анамнезе; это было продемонстрировано неоднократно в РКИ, в которых сравнивали режимы терапии, содержащие и не содержащие статины [463, 464], а также режимы терапии статинами различной интенсивности [465-468]. Крупномасштабный метаанализ РКИ, изучавших первичную и вторичную профилактику с помощью статинов, продемонстрировал умеренное (10%) снижение частоты первой госпитализации по поводу нефатальной СН на фоне терапии статинами, при этом не было выявлено влияния на смертность от СН за период наблюдения, лимитированный длительностью клинического исследования [469]. Нет данных, свидетельствующих о том, что статины способны предупреждать развитие СН неишемической природы.

**9.7.2. Хроническая СН**

Результаты двух крупных РКИ [466, 470] (в которых преимущественно участвовали пациенты с систолической СН), а также метаанализ 24 РКИ продемонстрировали отсутствие положительного влияния статинов на сердечно-сосудистую смертность или частоту инсультов [471]; объединенный анализ данных исследований CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) и GISSI-P [472] выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН [218, 471], и некоторое уменьшение частоты ИМ. Основываясь на современных данных, назначение статинов пациентам с СН в отсутствие других показаний (например, ИБС) не рекомендуется. Поскольку нет свидетельств увеличения риска для пациентов, получающих статины, после возникновения у них СН, нет необходимости отменять эту терапию.

Отсутствуют данные, касающиеся эффективности ингибиторов PCSK9 у пациентов с хронической СН. По данным исследований FOURIER [119] и ODYSSEY Outcomes [120], применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза или перенесших ОКС не приводило к уменьшению риска госпитализаций по поводу СН. В исследовании BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), в котором участвовали 2174 пациента с ухудшением СН, мультивариантный анализ выявил положительную линейную взаимосвязь между уровнем PCSK9

и риском смертности, а также композитной точкой, включавшей смертности и незапланированные госпитализации по поводу СН [473]. Выявлена также обратная зависимость между рецепторами к ЛНП и смертностью, что указывает на возможную взаимосвязь между PCSK9-ЛНП и прогнозом и пациентов с СН, что требует дальнейшего изучения [473, 474].

Терапия n-3 ПНЖК в дозе 1 г однократно в течение суток, возможно, оказывает некоторое положительное влияние у пациентов с хронической СН, что проявилось значимым (9%) снижением относительного риска смертности в РКИ GISSI-HF [475].

### 9.7.3. Клапанные пороки сердца

Аортальный стеноз способствует увеличению риска ССР и смертности, и этот порок нередко сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза. Длительное существование повышенных уровней ХС ЛНП [476] и Лп(а) [477] ассоциировано с развитием стеноза аортального клапана и кальциноза аортального клапана по данным генетических исследований с менделевской рандомизацией. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о возможном положительном действии интенсивной липидснижающей терапии в отношении замедления прогрессирования стеноза нативного аортального клапана [478]. Однако эти данные не были подтверждены ни РКИ [266, 479-481], ни метаанализами наблюдательных РКИ [482, 483]. Три небольших исследования [479-481] и одно крупное РКИ (SEAS, в которое были включены 1873 пациента, получавшие терапию симвастатином 40 мг в сочетании с эзетимбом 10 мг) [266] не смогли продемонстрировать замедление прогрессирования тяжести аортального стеноза у пациентов с незначительным/умеренным стенозом нативного аортального клапана. По данным ретроспективного анализа результатов исследования SEAS эффективность липидснижающей терапии в отношении замедления прогрессирования тяжести аортального стеноза была выше при исходно более высоких уровнях ХС ЛНП и более низкой скорости кровотока на клапане (т.е. при исходно менее тяжелом стенозе) [484]. Ретроспективный анализ трех РКИ, в которых участвовали пациенты, не имевшие аортального стеноза на момент включения в исследование (Treating to New Targets (TNT), Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) и Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)), также не обнаружил влияния высоких доз статинов по сравнению с обычными дозами на частоту развития стеноза аортального клапана [485]. У пациентов, которым была выполнена транскатетерная замена аортального клапана, терапия статинами ассоциировалась с улучшением прогноза по данным небольшого наблюдательного исследования [486].

Склерозирование аортального клапана (кальцификация створок без формирования значимого градиента давления на клапане) ассоциируется с повышенным риском ИБС, даже в отсутствие других ФР. Могут ли статины способствовать замедлению прогрессирования как аортального стеноза, так и ИБС у таких пациентов еще предстоит установить [487].

Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с СН и клапанными пороками сердца представлены ниже.

#### Рекомендации по коррекции дислипидемий при хронической СН и клапанных пороках сердца

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов с СН в отсутствие других показаний к такому лечению [466, 470].                                                                                                | III                | A                    |
| Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов со стенозом аортального клапана без ИБС с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к такому лечению [266, 479-481]. | III                | A                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность.

### 9.8. Хроническая болезнь почек

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек длительностью >3 мес., влияющее на состояние здоровья. ХБП классифицируется в зависимости от причины, уровня СКФ и выраженности альбуминурии [488]. У взрослых снижение СКФ ассоциируется с увеличением ССР, вне зависимости от наличия других факторов ССР [489-492]. Отмечается повышение риска как атеросклеротического поражения сосудов, так и структурного поражения сердца [492]. Пациенты с ХБП и диагностированными ССЗ характеризуются существенно более высокой смертностью, чем больные ССЗ с нормальной функцией почек [493]. Таким образом, пациенты с ХБП относятся к категориям высокого (ХБП 3-й стадии) или очень высокого ССР (ХБП 4-5-й стадий или диализ), и для таких пациентов нет необходимости использовать шкалы стратификации риска.

#### 9.8.1. Профиль липопротеинов при ХБП

На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а ХС ЛНП снижены. Подклассы ЛНП смещены в сторону мелких плотных частиц ЛНП. Согласно данным научных исследований, почки принимают участие в катаболизме Лп(а), и уровень Лп(а) повышается на фоне заболеваний почек. Эти приобретенные нарушения подвергаются обратному развитию после трансплантации почки или на фоне ремиссии заболевания.

### 9.8.2. Снижение риска на фоне терапии статинами у пациентов с ХБП

В исследовании 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), в котором принимали участие 1200 пациентов с СД, получающих гемодиализ, аторвастатин не оказал существенного влияния на риск ССЗ [220]. Аналогичные результаты были получены в исследовании AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), в котором участвовали 2776 больных на гемодиализе [221].

В исследовании SHARP [222], терапия симвастином и эзетимибом способствовала снижению риска основных атеросклеротических событий (коронарная смерть, ИМ, не-геморрагический инсульт или любая реваскуляризация) по сравнению с плацебо у лиц с ХБП стадий 3А-5. Исследование не имело достаточной мощности для того, чтобы отдельно оценить влияние на первичную конечную точку у пациентов, получающих и не получающих диализ. Хотя понятно, что терапия статинами эффективна при незначительной/умеренной ХБП, после публикации результатов исследований 4D, AURORA и SHARP дискуссия касается вопросов эффективности статинов при более тяжелой ХБП, в частности, на фоне диализа. Метаанализ СТТ, объединив данные трех исследований, проводившихся у пациентов с ХБП, с результатами других исследований, показал, что даже с учетом меньшей степени снижения уровней ХС ЛНП у пациентов с тяжелой ХБП и различных конечных точек, оцениваемых в исследованиях, имеется тенденция к меньшему относительному снижению основных атеросклеротических событий на ммоль уменьшения уровня ХС ЛНП по мере уменьшения расчетной СКФ (рСКФ) (при этом у пациентов, получающих диализ, положительный эффект выражен незначительно) [214]. Такое уменьшение степени снижения риска по мере уменьшения рСКФ свидетельствует о том, что по крайней мере у больных, не получающих диализ, для достижения того же самого эффекта требуется более интенсивное снижение уровней ХС ЛНП.

### 9.8.3. Безопасность коррекции уровня липидов у пациентов с ХБП

Вопросы безопасности и необходимость коррекции дозы приобретают важное значение при тяжелой ХБП (стадии 3-5), поскольку нежелательные явления нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации препаратов в крови. Хотя предполагается, что предпочтение следует отдавать режимам и дозам, эффективность которых доказана в РКИ, выполненных у соответствующего контингента больных [494], результаты метаанализа СТТ убедительно демонстрируют, что целью терапии — как и у пациентов без ХБП — должно быть достиже-

ние максимально возможного безопасного абсолютного уменьшения уровня ХС ЛНП. Хотя в исследованиях 4D, AURORA и SHARP не было выявлено каких-либо особых проблем, касающихся безопасности терапии, статины, которые метаболизируются системой цитохромов СYP3A4, могут привести к развитию нежелательных явлений, обусловленных межлекарственными взаимодействиями, и при их назначении следует соблюдать осторожность.

Основываясь на имеющихся доказательствах относительно коррекции липидного профиля у пациентов с ХБП, организация KDIGO (the Kidney Disease: Improving Global Outcomes) разработала клинические рекомендации по коррекции дислипидемий при ХБП [494]. На основании этого документа, а также уделяя особое внимание пациентам высокого и очень высокого риска развития ССЗ, мы суммировали рекомендации ниже.

#### Рекомендации по коррекции дислипидемий у пациентов с умеренной и тяжелой (стадии 3-5 по классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ХБП

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                       | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется считать, что все пациенты с 3-5 <sup>c</sup> стадиями ХБП согласно классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative имеют высокий или очень высокий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза [489-493]. | I                  | A                    |
| Применение статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендовано пациентам с ХБП 3-5 стадий, не получающих терапию диализом [214, 222, 495, 496].                                                                                  | I                  | A                    |
| Если во время начала диализа пациент уже получает терапию статинами, эзетимибом или комбинацией статин/эзетимиб, целесообразно продолжить это лечение, особенно пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза.                       | IIa                | C                    |
| Пациентам с ХБП, получающим диализ и не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза, начинать лечение статинами не рекомендуется [220, 221].                                                                                           | III                | A                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — определяется при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при двух измерениях с интервалом >3 мес.

**Сокращения:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

## 9.9. Трансплантация

Дислипидемии часто встречаются у пациентов, которым выполнена трансплантация сердца, легких, печени, почек или аллогенная трансплантация стволовых клеток; это подвергает таких больных повышенному риску развития ССЗ атеросклеротического генеза и поражения артерий трансплантированного органа [497-501]. У пациентов с ХБП, которым выполняется трансплантация почки, риск ССЗ может быть определен, по крайней мере частично, риском, который обусловлен самим наличием ХБП.

Иммуносупрессивная терапия может обладать нежелательным действием на метаболизм липидов, что ведет к повышению уровня ОХС, ЛОНП и ТГ, а также влияет на размер и плотность частиц ЛНП. Эти эффекты различны у разных иммуносупрессивных препаратов [497, 498, 502-506].

Коррекция дислипидемий у пациентов после трансплантации органов основана на тех же принципах, что и у больных с высоким и очень высоким ССР, хотя следует уделять больше внимания причинам нарушений липидного профиля и возможным побочным эффектам вследствие межлекарственных взаимодействий (см. *Рекомендации по снижению уровня ЛНП при трансплантации солидных органов*).

Клиническая эффективность статинов у пациентов с пересаженной почкой изучена недостаточно вследствие отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований у таких больных. Систематизированный обзор пользы и рисков применения статинов у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом включал 3465 больных, не имевших ИБС, из 22 исследований. Хотя авторы сделали вывод о том, что статины способствуют уменьшению числа ССС, они также отметили необходимость проведения дополнительных исследований [253]. Однако на пациентов с функционирующим почечным трансплантатом и повышенным ССР целесообразно экстраполировать данные о безусловной эффективности терапии статинов, полученные у больных с умеренным снижением СКФ [214].

Следует принимать во внимание потенциальные межлекарственные взаимодействия, особенно это касается циклоспорина, который метаболизируется СYP3A4, может способствовать повышению концентрации статинов и риска миопатии. Циклоспорин способствует повышению концентрации всех статинов.

Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются другой системой цитохромов, поэтому для них характерен меньший риск лекарственных взаимодействий [507].

Такролимус также метаболизируется СYP3A4, однако его взаимодействие со статинами подвергает пациентов меньшему риску, чем циклоспорина. По возможности следует избегать назначения других препаратов, влияющих на активность СYP3A4, пациентам, получающим комбинацию статинов и ингибиторов кальциневрина.

Пациентам, которым выполнена трансплантация, возможно назначение эзетимиба в качестве альтернативы статинам при невозможности их приема или как дополнение к максимально переносимой дозе статина [507-509]. В настоящее время нет данных, касающихся прогноза при приеме этого препарата, который следует рассматривать как препарат второй линии. Циклоспорин способен увеличивать концентрацию эзетимиба в 2-12 раз.

Требуется также соблюдать осторожность при назначении фибратов, поскольку они могут снижать уровень циклоспорина, а также способны вызывать миопатию. Особая осторожность требуется при назначении комбинации фибрата со статином. Холестирамин неэффективен в качестве монотерапии у пациентов после трансплантации сердца, а также может нарушать абсорбцию иммуносупрессантов; этот эффект уменьшается при раздельном применении препаратов.

### Рекомендации по снижению уровня ЛНП при трансплантации солидных органов

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                     | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Статины являются препаратами первой линии у больных после трансплантации. Начинать терапию следует с низких доз с последующим увеличением дозы, соблюдая осторожность в отношении возможных межлекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, получающих циклоспорин [507]. | IIa                | B                    |
| При непереносимости статинов, а также при сохранении дислипидемии на фоне приема максимальной переносимой дозы статинов, в качестве альтернативы или дополнительного препарата может быть назначен эзетимиб.                                                                     | IIb                | C                    |

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращение: ЛНП — липопротеины низкой плотности.

## 9.10. Заболевания периферических артерий

Термин “заболевания периферических артерий” охватывает все локализации, включая сонные, позвоночные, мезентериальные, почечные артерии, артерии верхних и нижних конечностей. Нередко сюда же относят и поражение аорты [510]. ЗПА — частое проявление атеросклероза, и такие пациенты имеют повышенный риск ССС, ЗПА является независимым ФР ИМ и сердечно-сосудистой смерти [510, 511]. Пациенты с ЗПА относятся к категории очень высокого риска, и их лечение должно быть основано на рекомендациях, приведенных в таблице 7. Повышенный ССР привел к тому, что ЗПА является одним из “эквивалентов риска”, при которых следует применять рекомендации по вторичной профилактике (см. *Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ЗПА (включая поражение сонных артерий* ниже). В настоящее время, несмотря на высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, пациенты с ЗПА получают недостаточно адекватную терапию по сравнению с больными ИБС [511].

### 9.10.1. Заболевание артерий нижних конечностей

Низкий ЛПИ (0,90) является диагностическим критерием заболевания артерий нижних конечностей. Как низкое (0,90), так и высокое (1,40, что

связано с жесткостью сосудов) значение ЛПИ являются предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Снижение уровня ХС ЛНП способствует уменьшению риска ишемических ССС и прогрессирования перемежающейся хромоты, а также увеличению дистанции ходьбы. Что касается ССС, систематизированный обзор 18 исследований с участием 10 тыс. пациентов с уровнем ХС от нормального до повышенного свидетельствует о том, что липидснижающая терапия у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей ассоциировалась со снижением общего числа ССС на 20%, а также с недостоверным (14%) снижением общей смертности [512]. По данным исследования Heart Protection Study терапия статинами сопровождалась снижением частоты некоронарной ревазуляризации на 16% [513].

Было также показано, что назначение ингибиторов PCSK9 также сопровождается снижением количества ССС у пациентов с ЗПА. При проведении предварительно заданного анализа в подгруппах больных, принимавших участие в исследовании FOURIER, эволокумаб существенно снижал частоту первичной конечной точки у пациентов с ЗПА [514]. При этом при ЗПА отмечено более существенное снижение абсолютного риска первичной конечной точки (3,5% у пациентов с ЗПА и 1,6% у больных без ЗПА). Терапия эволокумабом также способствовала снижению риску основных нежелательных событий, связанных с поражением конечностей, на 42% вне зависимости от наличия ЗПА. В исследовании FIELD назначение фенофибрата ассоциировалась со снижением риска ампутаций, особенно небольших ампутаций в отсутствие поражения крупных сосудов, возможно, этот эффект не связан с влиянием на липиды [515].

#### 9.10.2. Поражение сонных артерий

Хотя пока не проводилось РКИ с целью оценки влияния липидснижающей терапии на частоту ССС у пациентов, включенных в исследование на основании наличия поражения сонных артерий, по данным многочисленных исследований липидснижающая терапия способствует уменьшению риска инсульта. Согласно метаанализу РКИ, включавших >90 тыс. пациентов, терапия статинами приводила к снижению частоты всех инсультов на 21% в различных популяциях; этот эффект зависел, главным образом, от степени снижения ХС ЛНП [460].

#### 9.10.3. Поражение сосудов сетчатки глаза

Атеросклеротические изменения в артериях сетчатки коррелируют с уровнями ОХС, ХС ЛНП, ТГ и апоВ, а также с наличием ИБС [516]. Фенофибрат способствовал замедлению прогрессирования диабетической ретинопатии [517, 518].

#### 9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшной аорты

Наличие аневризмы абдоминального отдела аорты представляет собой риск-эквивалент ИБС, и ассоциируется с возрастом, мужским полом, индивидуальным анамнезом атеросклеротических ССЗ, курением, АГ и дислипидемией [519]. Напротив, больные СД имеют более низкий риск.

В настоящее время нет данных клинических исследований, касающихся коррекции ССР с помощью липидснижающей терапии у пациентов с данным заболеванием. Систематизированные обзоры [520], основанные, главным образом, на нерандомизированных ретроспективных исследованиях, свидетельствуют о том, что до сих пор нет убедительных доказательств эффективности статинов в отношении периоперационной кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. По данным РКИ, в котором сравнивали терапию аторвастатином 20 мг с плацебо, частота комpositивной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и нестабильная стенокардия) существенно снизилась у 100 пациентов, которым выполнялось вмешательство на сосудах, включая операцию по поводу аневризмы брюшной аорты [521]. В другом двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, которым выполнялись операции на сосудах, назначение флувастатина (80 мг/сут.) в периоперационном периоде ассоциировалось с улучшением прогноза в послеоперационном периоде [522].

#### 9.10.5. Атеросклероз почечных артерий

Липидснижающая терапия никогда не изучалась в РКИ у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий; однако недавно в нерандомизированном популяционном исследовании было показано, что у пациентов старше 65 лет с атеросклерозом почечных артерий такое лечение может оказать положительное влияние на кардиоренальный профиль; риск значимых кардиоренальных событий (ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ, смерть) был существенно ниже на фоне терапии статинами [523].

#### Рекомендации по липидснижающей терапии у пациентов с ЗПА (включая поражение сонных артерий)

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Пациентам с ЗПА рекомендована липидснижающая терапия, включая назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибов или ингибиторами PCSK9, с целью уменьшения риска ССС [512, 524]. | I                  | A                    |

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ССС — сердечно-сосудистые события, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

### 9.1.1. Другие особые категории пациентов с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза

В целом, эффективность снижения ХС ЛНП определяется абсолютным риском ССЗ атеросклеротического генеза и достигнутым уровнем ХС ЛНП, поэтому важно выявлять и лечить всех больных, имеющих повышенный ССР. Существуют несколько групп пациентов, у которых такой повышенный риск обусловлен основным заболеванием и у которых назначение стандартной терапии может само по себе привести к дислипидемии, что будет способствовать увеличению ССР. Эти группы включают: (i) хронические иммунные воспалительные заболевания; (ii) ВИЧ-инфицированные пациенты; (iii) пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями. Принципы терапии в этих группах те же, однако необходимо принимать во внимание особенности дислипидемий и учитывать безопасность препаратов. Более детальная информация приведена в Дополнительных данных.

## 10. Воспаление

Недавно проведенные научные исследования установили, что хроническое воспаление играет фундаментальную роль в качестве медиатора всех стадий атеросклероза, от начала и прогрессирования процесса до разрыва бляшки и возникновения тромботических осложнений. Клеточные и молекулярные взаимодействия, вовлеченные в атерогенез, практически не отличаются от процессов, свойственных хроническому воспалению при фиброзно-пролиферативных заболеваниях, например, ревматоидном артрите, гломерулосклерозе или легочном фиброзе [525]. Почти все клетки иммунновоспалительной системы — макрофаги, Т- и В-лимфоциты, — а также большинство про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов принимают участие в процессе атерогенеза [526].

Интересно, что накопление ХС в клетках активирует ответ инфламмосомы и приводит к образованию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1 $\beta$ . Многочисленные исследования у животных с использованием нокаутных моделей показали, что воспаление и иммунная система играют важнейшую роль в атерогенезе [527].

В процессе воспаления идентифицирована роль многочисленных белков острой фазы, несколько клинических исследований продемонстрировали, что СРБ [528] является наиболее важным сывороточным маркером воспаления несмотря на то, что он обладает низкой специфичностью в отношении идентификации конкретного воспалительного процесса, включая атеросклероз. Был разработан высокочувствительный метод определения СРБ с целью выявления очень низких его концентраций, что позволяет осуществлять более точную оценку хронического

воспаления по сравнению со стандартным определением СРБ [529]. Этот диагностический метод отличается только диапазоном СРБ, который он может определять. В нескольких исследованиях было обнаружено, что повышенный уровень высокочувствительного СРБ в крови ассоциируется с высоким риском ССС и может быть использован для определения прогноза независимо от уровня ХС [530, 531]. В других исследованиях не удалось обнаружить взаимосвязь между хроническим воспалением, определяемым по уровню высокочувствительного СРБ, и повышенным ССР [532-535]. Наконец, генетические исследования, проведенные в больших популяционных когортах, не показали, что хронически повышенный уровень высокочувствительного СРБ способствует увеличению риска событий, обусловленных атеросклерозом [536]. Тем не менее, в некоторых рекомендациях высокочувствительный СРБ добавлен к традиционным ФР, это имеет особое значение при определении прогноза у пациентов с промежуточным риском [537, 538].

Было показано, что статины уменьшают секрецию СРБ гепатоцитами [539], а ряд клинических исследований и ретроспективных анализов выявили, что улучшение прогноза на фоне терапии статинами обусловлено как снижением уровня ХС, так и уменьшением выраженности воспаления [540-544]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin) [542] было продемонстрировано, что при проведении первичной профилактики у лиц с хронически повышенным СРБ (>2 мг/л) терапия статином способствовала существенному уменьшению числа ССС [545]. Следует отметить, что другие липидснижающие препараты, такие как эзетимиб и ингибиторы PCSK9 не оказывают влияния на уровень СРБ [546, 547], однако при добавлении их к терапии статинами происходит дополнительное значимое снижение риска ССС.

Специфическую противовоспалительную терапию изучали в исследовании CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) [548]. У пациентов, перенесших ИМ и имеющих хронически повышенный уровень высокочувствительного СРБ, которые получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую статины, канакинумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-1 $\beta$ , дозозависимо снижал уровень СРБ и значительно снизил частоту повторных ССС по сравнению с плацебо, этот эффект не зависел от степени снижения уровня липидов. При этом отмечено небольшое увеличение риска серьезных и фатальных инфекций, ассоциированного с применением канакинумаба, что объяснимо. Это было первое исследование, продемонстрировавшее положительную корреляцию между уровнем высокочувствительного СРБ и ССС, при этом

самые низкие уровни СРБ прямо коррелировали с низким уровнем ССС в будущем [548]. Тем не менее, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) отказало в регистрации канакинумаба в целях снижения ССР на основании результатов исследования CANTOS. Поскольку эффективность канакинумаба не сравнивали с моноклональными антителами к PCSK9 и/или эзетимибом, добавленными к терапии статинами, вопрос об остаточном риске остается открытым в отношении пациентов с повышенным высокочувствительным СРБ, несмотря на достижение очень низких (ниже целевых) показателей ХС ЛНП; также неясно, будет ли польза от применения антител к интерлейкину-1 $\beta$  и других противовоспалительных препаратов у больных с очень низким уровнем ХС ЛНП. Необходимо также отметить, что все липидснижающие препараты, рекомендованные к применению, включая ингибиторы PCSK9, оказывают положительное действие на состав атеросклеротической бляшки, а также на объем бляшки; в отношении противовоспалительных препаратов таких данных пока нет. Другой подход к противовоспалительной терапии с использованием метотрексата был изучен в исследовании CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [549]. 7 тыс. пациентов со стабильной ИБС были рандомизированы для получения метотрексата в очень низкой дозе (10 мг/нед.), для которой доказана противовоспалительная активность в отношении снижения уровня фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и СРБ при лечении ревматоидного артрита, или плацебо. Исследование было прекращено из-за своей бесполезности. Следует отметить, что метотрексат не оказал влияния ни на уровень интерлейкина-6, ни на содержание высокочувствительного СРБ в этой популяции, чем, вероятно, и объясняются нейтральные результаты исследования [550]. Существующая доказательная база не позволяет рекомендовать назначение противовоспалительных препаратов [551].

### 11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих липидснижающую терапию

Имеется ограниченное число данных, позволяющих оценить, какие исследования следует выполнять, чтобы контролировать уровень липидов у пациентов, получающих терапию. Также нет достаточной информации, касающейся оценки возможных побочных эффектов, в частности, влияния на АЛТ и КФК. В связи с этим, настоящие рекомендации основаны, в первую очередь, на мнении экспертов, а не на доказательствах.

Ответ на терапию можно оценить через 6-8 нед. после ее начала, однако мероприятия по модификации образа жизни требуют больше времени. Стан-

дартные рекомендации предлагают осуществлять наблюдение через 6-12 мес., однако эти интервалы были установлены произвольно. Как минимум, необходимо при любой возможности определять уровень ХС ЛНП, однако более взвешенное решение о характере терапии можно принять, имея результаты оценки всего липидного профиля, включающего ХС ЛВП и ТГ. Следует также определять не-ХС ЛВП и apoB, однако эти параметры используются в качестве вторичных целей терапии. Отдельной темой является влияние регулярной оценки липидного профиля на повышение приверженности пациентов к изменениям образа жизни или лекарственной терапии, которые оказывают положительное влияние на их здоровье, что было показано в ряде исследований. Неизвестно, способствует ли достижению этой цели только лабораторный мониторинг, или требуется сочетание обучения, регулярных контактов с врачом и регулярной оценки приверженности.

При проведении фармакологической липидснижающей терапии, как правило, рекомендуется выполнение лабораторных тестов для оценки безопасности, включая определение АЛТ и КФК до начала лечения, с целью выявления ограниченного количества больных, которым такая терапия противопоказана. КФК следует определять пациентам с высоким риском миопатии, например, очень пожилым больным с множественной сопутствующей патологией, пациентам с предшествующими мышечными симптомами, а также при наличии риска межлекарственных взаимодействий. Незначительное и, как правило, транзиторное повышение АЛТ, наблюдаемое у 2% пациентов, нормализуется при продолжении лечения [240, 244, 552]. Последние обзоры обнадеживают относительно безопасности длительной терапии статинами, а об индуцированном статинами повреждении печени сообщается крайне редко [243, 244, 553-555]. Рекомендуется определять уровень АЛТ до начала терапии; рутинный контроль этого показателя в ходе лечения не рекомендуется, но его следует выполнять при наличии клинических показаний. Регулярный контроль АЛТ показан при лечении фибратами. При повышении печеночных проб более чем в три раза следует исключить другие причины, например, употребление алкоголя или наличие неалкогольной жировой болезни печени, и проводить мониторинг этих показателей. Если уровень остается повышенным, следует прекратить липидснижающую терапию, однако ее можно возобновить после нормализации лабораторных параметров.

Не установлено прогностическое значение повторных определений уровня КФК в рутинной практике в отношении развития рабдомиолиза, поскольку существует множество причин для его повышения, включая поражение мышц или чрезмерные физические нагрузки. Однако следует немедленно опреде-

**Рекомендации по мониторингованию уровней липидов и ферментов у пациентов до начала липидснижающей терапии и в ходе лечения**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Определение уровней липидов</b></p> <p><b>Как часто следует определять уровни липидов?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>До начала липидснижающей терапии следует выполнить не менее двух тестов с интервалом 1-12 нед., за исключением ситуаций, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, таких как ОКС и пациенты очень высокого риска.</li> </ul> <p><b>Как часто следует контролировать уровни липидов после начала липидснижающей терапии?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>После начала лечения: 8 (<math>\pm 4</math>) нед.</li> <li>После изменения дозы: 8 (<math>\pm 4</math>) нед. до достижения целевых уровней.</li> </ul> <p><b>Как часто следует контролировать уровни липидов после того, как достигнуты целевые или оптимальные показатели?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других ситуаций, требующих более частого наблюдения).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Определение печеночных ферментов и КФК</b></p> <p><b>Как часто следует контролировать уровни печеночных ферментов (АЛТ) в рутинной практике у пациентов, получающих липидснижающую терапию?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>До начала лечения.</li> <li>Однократно, через 8-12 нед. после начала терапии или после увеличения дозы.</li> <li>Рутинный контроль уровня АЛТ в дальнейшем не рекомендуется, за исключением ситуаций, когда появляются признаки заболевания печени.</li> </ul> <p>В ходе терапии фибратами рекомендуется контроль уровня АЛТ.</p> <p><b>Что делать при повышении печеночных ферментов у пациента, получающего липидснижающую терапию?</b></p> <p>Если уровень АЛТ <math>&lt; 3 \times</math> ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжить терапию.</li> <li>Повторно определить уровень печеночных ферментов в течение 4-6 нед.</li> </ul> <p>Если уровень АЛТ <math>\geq 3 \times</math> ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Отменить липидснижающую терапию или уменьшить дозу препарата и повторно определить уровень печеночных ферментов в течение 4-6 нед.</li> <li>После нормализации уровня АЛТ возможно повторное назначение терапии с соблюдением мер предосторожности.</li> <li>Если уровень АЛТ остается повышенным, необходимо исключить другие возможные причины.</li> </ul> <p><b>Как часто следует определять уровень КФК у пациентов, получающих липидснижающую терапию?</b></p> <p><i>До начала терапии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>До начала лечения.</li> <li>Если исходный уровень КФК <math>&gt; 4 \times</math> ВГН, терапию не начинать; повторить тест.</li> </ul> <p><i>Мониторирование:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рутинное определение КФК не требуется.</li> <li>Определить уровень КФК, если у пациента появляется миалгия.</li> </ul> <p>Следует соблюдать осторожность в отношении возможного развития миопатии и повышения уровня КФК у пациентов с повышенным риском миопатии, включая пожилых пациентов, больных, получающих лечение, которое может привести к лекарственным взаимодействиям, получающих большое количество лекарственных препаратов, пациентов, имеющих заболевания печени или почек, а также спортсменов.</p> <p><b>Что делать при повышении печеночных ферментов у пациента, получающего липидснижающую терапию?</b></p> <p>Повторно оценить показания к назначению статинов.</p> <p>Если уровень КФК <math>\geq 4 \times</math> ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если уровень КФК <math>&gt; 10 \times</math> ВГН: отменить терапию, оценить функцию почек и контролировать уровень КФК каждые 2 нед.</li> <li>Если уровень КФК <math>&lt; 10 \times</math> ВГН: при отсутствии симптомов продолжить липидснижающую терапию и проконтролировать уровень КФК между 2 и 6 нед.</li> <li>Если уровень КФК <math>&lt; 10 \times</math> ВГН: при наличии симптомов отменить статины и мониторировать уровень КФК до его нормализации, прежде чем принять решение о возобновлении лечения статинами в более низкой дозе.</li> <li>Оценить возможность транзиторного повышения КФК вследствие других причин.</li> <li>Исключить миопатию, если уровень КФК остается повышенным.</li> <li>Оценить возможность назначения комбинированной терапии или замены препарата.</li> </ul> <p>Если уровень КФК <math>&lt; 4 \times</math> ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>При отсутствии мышечных симптомов продолжить терапию статином (больному необходимо разъяснить необходимость сообщать врачу обо всех симптомах; повторить КФК).</li> <li>При наличии мышечных симптомов регулярно оценивать симптоматику и уровень КФК.</li> <li>При сохранении мышечных симптомов отменить терапию статином и оценить симптоматику через 6 нед.; повторно оценить показания к терапии статинами.</li> <li>Оценить возможность возобновления терапии тем же или другим статином.</li> <li>Оценить возможность назначения статина в низкой дозе или однократно/двукратно в неделю, или назначение комбинированной терапии.</li> </ul> <p>Для детальных рекомендаций, касающихся повышения КФК и лечения мышечных симптомов см. Дополнительный рисунок 4.</p> <p><b>Каким пациентам следует контролировать уровень гликированного гемоглобина и глюкозы?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный контроль уровней гликированного гемоглобина или глюкозы следует осуществлять пациентам с высоким риском развития СД и больным, получающим терапию статинами в высоких дозах.</li> <li>Целесообразно контролировать уровень глюкозы пожилым пациентам и больным с МС, ожирением или другими признаками инсулинорезистентности.</li> </ul> |

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет.

лить уровень КФК, если пациент жалуется на мышечные боли и слабость, особенно у пожилых; лечение необходимо прекратить при повышении уровня КФК в >10 раз. Тактика ведения больных при повышении КФК суммирована в таблице 13.

Из-за увеличения частоты развития СД на фоне терапии статинами [247, 249, 556, 557] следует регулярно контролировать уровень гликированного гемоглобина у пациентов с повышенным риском развития СД, а также у больных, получающих высокие дозы статинов. Контролировать уровень глюкозы следует у пожилых больных и у пациентов с МС, ожирением или признаками инсулинорезистентности.

## 12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью липидснижающей терапии

В 2015г >85 млн человек в Европейских странах имели ССЗ [558]. Основные факторы, способствующие их возникновению, — старение населения [559], неправильное питание, курение, малоподвижный образ жизни, увеличение распространенности ожирения и СД [560-563]. Расходы Евросоюза на ССЗ составили в 2015г ~210 млрд евро, половина которых составили затраты на здравоохранение (~8% общих расходов на здравоохранение), а вторую половину составили потери производительности и уход за пациентами [558].

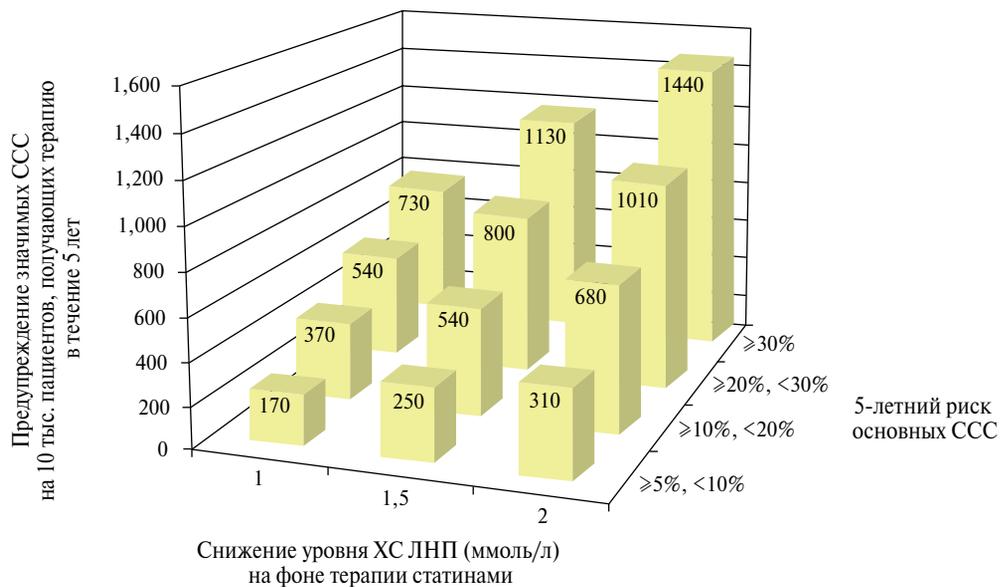
В данных рекомендациях члены Рабочей группы предлагают ряд мер, направленных на снижение распространенности ССЗ с помощью коррекции уровня липидов плазмы, начиная от мероприятий на уровне популяции с целью внедрения здорового образа жизни, до индивидуальных мероприятий для снижения числа факторов ССР, в т.ч., изменения диеты и уровня липидов. Анализ экономической эффективности способствует привлечению ресурсов, поскольку улучшение состояния здоровья напрямую связано с ресурсами [564]. Однако экономическая эффективность зависит от доступных ресурсов, стоимости оказания помощи и риска заболеваний в популяции, кроме того, результаты, достигнутые в одной стране, могут быть не применимы для другой [565]. Помимо этого, для того чтобы полностью оценить долгосрочную эффективность вмешательства, данные исследований экономической эффективности, которые комбинируют информацию, полученную в РКИ, имеющих ограничения, могут повлиять на надежность доступных данных. В данном документе суммированы данные, касающиеся экономической эффективности профилактических мероприятий (модификации уровня липидов) по предупреждению развития ССЗ атеросклеротического генеза; для оценки локальных особенностей необходимо проведение дальнейших исследований.

“Пирамида здоровья” позволяет суммировать эффективность проводимых мероприятий (рис. 5), в основании указаны вмешательства, оказывающие наибольшее влияние в популяции, а на вершине — вмешательства, требующие значительных усилий пациентов [566]. Рекомендуется влиять на все уровни пирамиды, однако акцент следует делать на мероприятиях, указанные в основании. Это позволит устранить существующий социально-экономический разрыв в отношении ССЗ, несмотря на улучшение методов их лечения [558].

Более половины успеха в отношении уменьшения распространенности ССЗ обусловлены вмешательствами на популяционном уровне в отношении факторов ССР, прежде всего, снижения уровня ХС, АД и прекращения курения [560-563, 567]. Мероприятия по модификации образа жизни на популяционном уровне экономически более эффективны, чем вмешательство на индивидуальном уровне, особенно когда речь идет о пациентах высокого риска. За последние десятилетия увеличилась информированность о влиянии образа жизни на ССЗ. Кроме того, законодательные меры, направленные на поддержание здорового образа жизни, такие как ограничение употребления соли или запрещение курения, оказались экономически эффективными в отношении предупреждения ССЗ [568-573], также многообещающим является развитие инфраструктуры, способствующей повышению физической активности [574, 575]. Ряд стратегий на международном, национальном и региональном уровнях, объединившись, могут способствовать дальнейшему снижению ССЗ и смертности [576, 577]. Экономической эффектив-



Рис. 5. Пирамида влияния на здоровье.



**Рис. 6.** Абсолютное уменьшение основных ССС на фоне терапии статинами [233].

**Примечание:** адаптировано из The Lancet, 388/10059, Collins et al., Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy, 2016:2532-61, с разрешения Elsevier.

**Сокращения:** ССС — сердечно-сосудистые события, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ностью обладают вмешательства на уровне пациента, направленные на поддержание здорового питания [578, 579], повышение физической активности [580], прекращение курения [581], могут быть экономически выгодными [582]. Однако низкая приверженность нивелирует положительные эффекты [583, 584], в связи с чем активно разрабатываются мероприятия, направленные на повышение приверженности, такие как электронные напоминания с целью усиления правильного поведения [585].

В Европе в настоящее время доступны генерики всех статинов и эзетимиба. Имеются убедительные доказательства, что снижение уровня ХС с помощью статинов, имеющих низкую стоимость, имеет высокую экономическую эффективность [586-590] у большой категории пациентов. В отношении вторичной профилактики ССЗ терапия статинами является экономически высокоэффективной [586, 590, 591], а добавление эзетимиба, имеющего низкую стоимость, к высокоинтенсивной терапии статином способствует еще большему снижению уровня ХС ЛНП и экономической эффективности превентивным мер [592]. Что касается первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза, доступные данные свидетельствуют о том, что лечение генерическими статинами является экономически выгодным для лиц, имеющих ежегодный риск ССЗ 1%, и может быть экономически оправданным даже для лиц с еще более низким риском [589], при этом наибольшая экономическая эффективность характерна для максимально переносимой дозы статинов [591, 593, 594]. Важно отметить, что многие пациенты, получающие ста-

тины, принимают препараты нерегулярно и/или не достигают терапевтических целей [595], что имеет свои медицинские и экономические последствия [596, 597]. Усиление мероприятий, направленных на повышение приверженности, является экономически оправданным [598-600].

Исследования показали, что в середине 2018г стоимость ингибиторов PCSK9 не была экономически оправданной [601-604]. Их экономическая эффективность выше у некоторых групп пациентов высокого риска, например, у больных с диагностированными ССЗ или СГХС, другими сопутствующими заболеваниями, а также с высоким уровнем ХС ЛНП [605, 606]. Однако при условии снижения стоимости ингибиторы PCSK9 будут экономически эффективны у более широкого контингента больных; недавнее снижение цены может привести к более широкому применению этих препаратов [607]. Доказательная база в отношении экономической эффективности других липидснижающих препаратов отсутствует.

Эффективные мероприятия, направленные на предупреждение ССЗ атеросклеротического генеза, включая терапию статинами, обычно приводят к одинаковому снижению относительного риска в разных категориях пациентов с высоким ССР; соответственно, положительное влияние на состояние здоровья и экономическая эффективность оказываются выше у лиц, имеющих наиболее высокий ССР (рис. 6) [36, 233]. В связи с этим, повышение усилий и интенсификация вмешательств следует направить на популяцию высокого риска.

В панели 8 приведены основные положения, касающиеся экономической эффективности профилактики ССЗ с помощью модификации уровня липидов, панель 9 суммирует недостатки доказательной базы.

### Панель 8. Ключевые положения

Предупреждение ССЗ с помощью мероприятий по модификации образа жизни и лекарственных препаратов (или их сочетания) являются экономически эффективными в различных формах, включая популяционные методы и мероприятия, направленные на отдельных пациентов, имеющих высокий ССР.

Экономическая эффективность зависит от различных факторов, включая исходный уровень ССР и показатели ЛНП, стоимость лечения, а также применение превентивных мер.

Мероприятия, направленные на предупреждение ССЗ, имеют наибольшую экономическую эффективность в популяции с наиболее высоким ССР.

Анализ экономической эффективности основывается на предположениях о долгосрочном прогнозе заболевания и эффектах лечения. Необходимо усиление доказательной базы с целью повышения обоснованности таких предположений.

**Сокращения:** ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

### Панель 9. Недостатки доказательной базы

Для оценки экономической обоснованности требуется информация об эффективности влияния различных мероприятий на состоянии здоровья и систему здравоохранения за длительный период времени; методы моделирования устраняют недостатки. Требуется больше данных из РКИ и обсервационных исследований.

Недостаточно данных об эффективности липидмодифицирующей терапии на общую смертность, особенно у пациентов низкого и умеренного риска, пожилых людей, а также в отношении новых методов лечения. Необходимо осуществлять более длительное наблюдение после завершения РКИ.

Необходимо изучать экономическую эффективность использования более точных шкал для оценки ССР с целью его коррекции.

**Сокращения:** РКИ — рандомизированные клинические исследования, ССР — сердечно-сосудистый риск.

## 13. Стратегии, направленные на повышение приверженности к здоровому образу жизни и липидснижающей терапии

Изменение образа жизни наиболее эффективно осуществляется с помощью утвержденных профилактических программ, возможно, это связано с тем, что такие программы обеспечивают интенсивное наблюдение за пациентами, а также междисциплинарный подход [608]. Однако в повседневной практике приверженность к здоровому образу жизни и медикаментозной терапии зависит от пациента и его лечащего врача.

Рекомендуется комплексный подход, подразумевающий участие пациента и членов его семьи, а не концентрация на одном ФР. Панель 10 суммирует некоторые методы, которые могут быть использованы при консультировании пациентов в отношении их образа жизни и поведения.

### Панель 10. Методы повышения приверженности к здоровому образу жизни

1. Оцените мотивацию и выявите неуверенность пациента. Взвесьте все “за” и “против” в отношении планируемых изменений, постройте доверительные отношения, самооэффективность, избегайте споров.

2. Предложите поддержку, создайте союз с пациентом и его/ее семьей.

3. Вовлеките других участников, других членов семьи или других врачей, которые могут повлиять на образ жизни пациента.

4. Используйте метод **OARS** (**O** — open-ended questions, прямые вопросы, **A** — affirmation, заверение, **R** — reflective listening, рефлексивное слушание, **S** — summarizing, подведение итогов) ([www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf](http://www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf)).

5. Делайте рекомендации, соответствующие конкретному пациенту, его культуре, привычкам и жизненной ситуации.

6. Используйте целевые установки **SMART** (**S** — specific, индивидуальные, **M** — measurable, измеряемые, **A** — achievable, достижимые, **R** — realistic, реалистичные, **T** — timely, своевременные). Наблюдайте за достижением целей и делайте записи совместно с пациентом.

Комплексный подход к повышению приверженности к лекарственным препаратам приведен в Дополнительных данных.

## 14. Ключевые положения рекомендаций

(1) **ХС и риск.** Данные проспективных РКИ, как и результаты исследований с менделевской рандомизацией показали, что повышенный уровень ХС ЛНП является причиной ССЗ атеросклеротического генеза. Относительно уровня ХС ЛНП действует принцип “чем ниже, тем лучше”, при этом отсутствует нижний порог, снижать следует, по крайней мере, до уровня ~1 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП может обеспечить дополнительный существенный эффект у пациентов имеющих средний уровень ХС ЛНП (или ниже среднего), которые уже получают липидснижающую терапию. Пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза, обусловленный уменьшением уровня ХС ЛНП (с помощью статинов, эзетимиба или ингибиторов PCSK9), зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый 1 ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на одну пятую.

(2) **Ингибиторы PCSK9.** Крупные исследования показали, что ингибиторы PCSK9 еще больше снижают риск ССЗ атеросклеротического генеза при добавлении их к терапии статинами, их применение, возможно, следует ограничить пациентами, имеющими самый высокий риск развития ССЗ.

(3) **Использование визуализирующих методов для стратификации риска.** Определение кальция в коронарных артериях с помощью КТ способствует принятию решения о назначения терапии лицам с умеренным риском ССЗ. Получение этих данных может помочь при обсуждении терапевтической стратегии у пациентов, у которых не достигнуты целевые показатели ХС ЛНП на фоне мероприятий по изменению

образа жизни, и остаются вопросы относительно необходимости назначения лекарственных препаратов. В этих обстоятельствах также помогает оценка бляшек в артериях (сонных и бедренных).

(4) **Использование apoB для стратификации риска.** ApoB является лучшим маркером воздействия атерогенных липопротеинов у конкретного пациента, соответственно, это показатель можно использовать для оценки риска у лиц, у которых определение уровня ХС ЛНП неадекватно оценивает риск, например, у больных с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.

(5) **Использование Лп(а) для стратификации риска.** Однократное определение Лп(а) позволяет идентифицировать пациентов с очень высоким наследственным уровнем Лп(а), которые имеют существенный риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в течение всей жизни. Определение этого параметра также может иметь значение для последующей стратификации риска у пациентов с высоким риском ССЗ, у пациентов, имеющих семейный анамнез раннего дебюта ССЗ, а также для определения терапевтической стратегии у лиц с пограничным расчетным риском.

(6) **Интенсификация целевых показателей.** Необходимо убедиться, что лечение пациентов с самым высоким риском приводит к максимально возможному снижению уровня ХС ЛНП. Настоящие Рекомендации поддерживают это положение, устанавливая минимальный процент снижения ХС ЛНП (50%), а также абсолютные целевые показатели ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) для больных очень высокого риска и <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) для пациентов высокого риска. Пациентов с СГХС, имеющих дополнительный значимый ФР, рекомендуется лечить как больных очень высокого риска, а лиц без ССЗ в анамнезе и не имеющих дополнительных ФР — как больных высокого риска.

(7) **Лечение пациентов с недавно перенесенным ОКС.** Результаты последних РКИ свидетельствуют о необходимости интенсификации терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска с ОКС (ИМ или нестабильной стенокардией). Если через 4-6 нед. не удастся достичь установленных целевых показателей уровня ХС ЛНП с помощью максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба, целесообразно добавить ингибитор PCSK9.

(8) **Безопасность низких концентраций ХС ЛНП.** В настоящее время нет известных побочных эффектов очень низких концентраций ХС ЛНП (например, <1 ммоль/л (40 мг/дл)).

(9) **Курация “непереносимости” статинов.** Хотя статины редко вызывают серьезное поражение мышц (миопатию или рабдомиолиз в самых тяжелых случаях), в обществе существует опасение, что статины могут часто приводить к развитию тяжелых мышеч-

ных симптомов. С такой “непереносимостью” статинов нередко сталкиваются врачи, и с ней трудно бороться. Однако плацебо-контролируемые исследования отчетливо продемонстрировали, что истинная непереносимость статинов встречается редко, и у подавляющего большинства пациентов, имеющих риск развития ССЗ, удается подобрать какую-либо форму терапии статинами (например, с помощью смены статина или уменьшения дозы).

(10) **Применение статинов у пожилых больных.** Метаанализ РКИ показал, что эффективность статинов определяется абсолютным снижением уровня ХС ЛНП, а также исходным уровне ССР, и не зависит ни от каких известных ФР, включая возраст. Соответственно, решение о назначении статинов пожилым пациентам должно приниматься на основании определения риска и исходного уровня ХС ЛНП, хотя следует учитывать общее состояние здоровья пациента и риск лекарственных взаимодействий. Меньше уверенности существует в отношении эффективности статинов у пациентов >75 лет, особенно при проведении первичной профилактики. Терапию статинами следует начинать с низких доз при наличии значимого нарушения функции почек и/или потенциального риска лекарственных взаимодействий, а затем необходимо увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.

## 15. Недостатки доказательной базы

- Необходимы проспективные исследования с целью изучения дополнительного значения реклассификации общего ССР и определения показаний к липидснижающей терапии на основании определения уровня кальция в коронарных артериях у пациентов с умеренным или высоким риском.

- Необходимы исследования с определением прогноза при реклассификации ССР на основании определения уровня кальция в коронарных артериях и оценки атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях с помощью ультразвука у пациентов с умеренным или высоким риском.

- Хотя для многих Европейских стран доступны специфичные версии шкалы SCORE, в большинстве стран отсутствуют шкалы риска, основанные на когортных данных в конкретных странах. Необходимо разработать региональные шкалы для оценки общего риска развития ССС (а не только для оценки смертности).

- Определение общего ССР с помощью шкалы SCORE и, соответственно, показаний для начала терапии статинами, а также целевые показатели основаны на уровне ОХС, тогда как основным методом скрининга, диагностики и терапии является определение уровня ХС ЛНП.

- Не проводилось сравнения прогноза в зависимости от уровней ХС ЛНП и apoB в качестве основных методов скрининга, диагностики и терапии.

- В отличие от результатов генетических исследований и РКИ, показавших отсутствие значимого эффекта повышения уровня ЛВП на риск развития ССС, клиническое значение терапии, влияющей на функцию частиц ЛВП, не установлено. Необходимо больше данных, касающихся очевидной обратной ассоциации между высокими значениями ХС ЛВП и прогноза.

- Желательно проведение специальных исследований для оценки прогноза на фоне специфической терапии, направленной на снижение уровня Лп(а).

- Требуется больше данных, касающихся применения PCSK9 у отдельных групп пациентов, включая больных с тяжелой ХБП и получающих диализ, ВИЧ-инфицированных, а также детей и подростков с СГХС, после трансплантации сердца и во время беременности.

- Необходимо установить эффекты ингибиторов PCSK9 во всех частях организма (как с siRNA или антисенс-терапией) или только в плазме (как с моноклональными антителами).

- Когда следует назначать ингибиторы PCSK9 пациентам с ОКС или инсультом? В соответствии с данными о клинической пользе раннего назначения статинов в раннем периоде ОКС или инсульта, необходимо изучить в клинических исследованиях оптимальное время назначения ингибиторов PCSK9 при ОКС и инсульте.

- Следует установить в клинических исследованиях с оценкой прогноза способствует ли очень низкий уровень ХС ЛНП, достигнутый на фоне терапии комбинацией статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 уменьшению потребности в ЧКВ.

- В одном клиническом исследовании было продемонстрировано наличие положительного эффекта применения n-3 ПНЖК у пациентов с хронической СН, что требует дальнейшего изучения.

- Какова оптимальная программа скрининга для выявления СГХС?

- Учитывая ограниченную доступность генетических исследований в некоторых регионах, необходимо больше данных, касающихся прогноза при осуществлении клинического скрининга для выявления СГХС по сравнению с генетическим.

- Требуется больше данных РКИ относительно применения статинов у пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 75$  лет и особенно  $\geq 80$  лет).

- Требуется больше данных РКИ относительно применения статинов у пациентов после трансплантации почки.

- Нет данных об эффективности статинов, эзетимиба или фибратов в отношении ССС при дислипидемии у ВИЧ-инфицированных больных.

- Необходимо больше данных, касающихся достижения рекомендованных целевых показателей ЛНП у пациентов очень высокого риска в реальной

практике в эру назначения комбинированной терапии для снижения уровня ЛНП.

## 16. Что делать и чего не следует делать

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Определение ССР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                      |
| Рекомендуется определять общий риск с помощью шкал, таких как SCORE, всем лицам >40 лет, не имеющим ССЗ, ХБП при СД, СГХС или ЛНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                  | C                    |
| Пациентов высокого и очень высокого риска можно идентифицировать на основании диагностированных ССЗ, СД, умеренного или тяжелого поражения почек, очень высокого уровня отдельных ФР, СГХС или высокого уровня риска по шкале SCORE; эти пациенты нуждаются в коррекции всех ФР.                                                                                                                                                                                                                        | I                  | C                    |
| Использование шкал оценки риска, разработанных для общей популяции, не рекомендуется для оценки риска у пациентов с СД или СГХС.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | III                | C                    |
| <b>Определение уровня липидов с целью оценки ССР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                      |
| ОХС следует использовать для оценки общего ССР с помощью шкалы SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | I                  | C                    |
| Определение уровня ХС ЛВП рекомендуется для дальнейшей более точной оценки риска с помощью онлайн шкалы SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | I                  | C                    |
| Определение уровня ХС ЛНП рекомендуется в качестве основного метода оценки липидного профиля для осуществления скрининга, диагностики и лечения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I                  | C                    |
| Определение уровня ТГ рекомендуется как часть оценки липидного профиля в рутинной практике.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | I                  | C                    |
| Определение уровня не-ХС ЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I                  | C                    |
| Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или МС, а также с очень низким уровнем ХС ЛНП. Его можно использовать как альтернативу определению уровня ХС ЛНП, при возможности, в качестве основного метода оценки липидного профиля для осуществления скрининга, диагностики и лечения, и он может иметь преимущество перед методом определения уровня не-ХС ЛВП у лиц с высоким уровне ТГ, СД, ожирением и очень низким уровнем ХС ЛНП. | I                  | C                    |
| <b>Целевые уровни ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                      |
| При вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                  | A                    |
| При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I                  | C                    |
| У пациентов высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | I                  | A                    |
| <b>Фармакологические методы снижения уровня ХС ЛНП</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                      |
| Рекомендуется назначать высокоинтенсивные статины в максимально переносимых дозах для достижения целевых показателей, установленных для соответствующего уровня риска.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I                  | A                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                   |     |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Если не удается достичь целевых показателей с помощью максимально переносимых доз статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом.                                                                                                                                                                                                                                                            | I | B | Рекомендуется начинать терапию статинами в низких дозах при наличии значимого нарушения функции почек или риска лекарственных взаимодействий и увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП.                                         | I   | C |
| Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска, не достигших целевых показателей с помощью максимальной переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.                                                                                                                                                                                      | I | A | <b>Лечение дислипидемий при СД</b>                                                                                                                                                                                                                |     |   |
| Пациентам с СГХС очень высокого риска (имеющих СС3 атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР), не достигших целевых показателей с помощью максимальной переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9.                                                                                                                                   | I | C | Больным СД 2 типа очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л ( $< 55$ мг/дл).                                                                    | I   | A |
| <b>Лекарственная терапия пациентов с гипертриглицеридемией</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |   | Больным СД 2 типа высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л ( $< 70$ мг/дл).                                                                          | I   | A |
| Назначение статинов рекомендуется в качестве терапии первой линии для снижения ССР пациентам высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ $> 2,3$ ммоль/л ( $> 200$ мг/дл)).                                                                                                                                                                                                                    | I | B | Назначение статинов рекомендуется пациентам с СД 1 типа, относящимся к категориям высокого или очень высокого риска.                                                                                                                              | I   | A |
| <b>Ведение пациентов с гетерозиготной СГХС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |   | Назначение статинов не рекомендуется женщинам в пременопаузе вне зависимости от наличия СД, которые планируют беременности или не используют адекватные меры контрацепции.                                                                        | III | C |
| Рекомендуется исключать наличие СГХС при развитии ИБС у мужчин $< 55$ лет и у женщин $< 60$ лет, у лиц, имеющих родственников с ранним дебютом фатальной или нефатальной ИБС, с кантомами сухожилий, у лиц с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (для взрослых $> 5$ ммоль/л ( $> 190$ мг/дл), для детей $> 4$ ммоль/л ( $> 150$ мг/дл), а также у родственников первой линии больных СГХС. | I | C | <b>Лечение пациентов с ОКС</b>                                                                                                                                                                                                                    |     |   |
| Рекомендуется диагностировать СГХС на основании клинических критериев и, при наличии возможности, подтверждать с помощью анализа ДНК.                                                                                                                                                                                                                                                         | I | C | Всем пациентам с ОКС, не имеющих противопоказаний или анамнестических указаний на непереносимость, рекомендуется назначение статинов или продолжение терапии в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.        | I   | A |
| При выявлении случая СГХС рекомендуется провести обследование членов семьи.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | I | C | Если не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП через 4-6 нед. с помощью максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом.                                                                                             | I   | B |
| Рекомендуется лечить пациентов с СГХС, имеющих СС3 атеросклеротического генеза или дополнительный значимый ФР, как больных очень высокого риска, а пациентов без СС3 или дополнительных ФР — как больных высокого риска.                                                                                                                                                                      | I | C | Если не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП через 4-6 нед. с помощью максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9.                                                                             | I   | B |
| Для пациентов с СГХС, имеющих СС3 атеросклеротического генеза и относящихся к категории очень высокого риска, рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного показателя и достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л ( $< 55$ мг/дл). Если не удается достичь целевых показателей, рекомендуется комбинированная лекарственная терапия.                                       | I | C | <b>Липидснижающая терапия для предупреждения СС3 атеросклеротического генеза у пациентов после перенесенного инсульта</b>                                                                                                                         |     |   |
| Терапия ингибиторами PCSK9 рекомендуется пациентам очень высокого риска с СГХС при отсутствии достижения целевых параметров на фоне применения максимальной переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом.                                                                                                                                                                               | I | C | Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе относятся к категории очень высокого ССР, особенно в отношении повторного ишемического инсульта, в связи с этим им рекомендуется интенсивная терапия, направленная на снижение уровня ХС ЛНП. | I   | A |
| Рекомендуется обследование детей для исключения СГХС, начиная с 5 лет, при подозрении на гомозиготную форму заболевания.                                                                                                                                                                                                                                                                      | I | C | <b>Коррекция дислипидемий при хронической СН или клапанных пороках сердца</b>                                                                                                                                                                     |     |   |
| <b>Лечение дислипидемий у пожилых пациентов</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |   | Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов с СН в отсутствие других показаний к ее назначению.                                                                                                                                  | III | A |
| Назначение статинов рекомендуется пожилым пациентам по тем же показаниям, что и более молодым больным.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I | A | Не рекомендуется начинать липидснижающую терапию у пациентов со стенозом аортального клапана, не имеющих ИБС, с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к ее назначению.                              | III | A |
| Назначение статинов показано с целью первичной профилактики в соответствии с уровнем риска пожилым больным $\leq 75$ лет.                                                                                                                                                                                                                                                                     | I | A | <b>Коррекция уровня липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 3-5 по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative)</b>                                                                                                     |     |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |   | Рекомендуется относить пациентов с ХБП стадий 3-5 к категории очень высокого ССР.                                                                                                                                                                 | I   | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |   | Рекомендуется назначать статины или комбинацию статин/эзетимиб пациентам с ХБП стадий 3-5, не получающих терапию диализом.                                                                                                                        | I   | A |

|                                                                                                                                                                                                              |     |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Пациентам с ХБП, получающим диализ и не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза, терапия статинами не рекомендуется.                                                                                         | III | A |
| <b>Липидснижающая терапия у пациентов с ЗПА (включая заболевания сонных артерий)</b>                                                                                                                         |     |   |
| Пациентам с ЗПА рекомендуется назначение липидснижающей терапии — включая максимально переносимые дозы статинов в сочетании с эзетимибом, или комбинацию с ингибитором PCSK9 — с целью уменьшения риска ССС. | I   | A |
| <b>Липидснижающая терапия у пациентов с хроническими иммунными заболеваниями</b>                                                                                                                             |     |   |
| Назначение липидснижающей терапии по поводу хронического иммуноопосредованного заболевания не рекомендуется.                                                                                                 | III | C |
| <b>Липидснижающая терапия у пациентов со значимыми психическими заболеваниями</b>                                                                                                                            |     |   |
| Рекомендуется учитывать наличие значимого психического заболевания в качестве фактора, влияющего на общий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза.                                                     | I   | C |
| Рекомендуется использовать одни и те же рекомендации при осуществлении коррекции общего ССР у пациентов, вне зависимости у них значимого психического расстройства.                                          | I   | C |
| У пациентов со значимым психическим заболеванием необходимо уделять особое внимание вопросам приверженности к мероприятиям по модификации образа жизни и комплаенсу при приеме лекарственных препаратов.     | I   | C |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** apo — аполипопротеин, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилин/кесин типа 9.

## 17. Дополнительные данные

Дополнительные данные с Дополнительными таблицами, панелями и текстом, дополняющие полный текст — а также разделы по другим вопросам: особенностям здорового питания, способствующего профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, ВИЧ пациентам, тяжелым психическим заболеваниям, а также относящимся к данной теме лекарственным препаратам с соответствующими ссылками доступны на сайте ЕОК [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 18. Приложение

**Аффилиации авторов/членов Рабочей группы:** Konstantinos C. Koskinas, Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Bern, Switzerland; Manuela Casula, Epide-

miology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Milan, Italy and IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Milan), Italy; Lina Badimon, Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; M. John Chapman, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Paris, France; Sorbonne University, Paris, France; and Division of Endocrinology-Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, Paris, France; Guy G. De Backer, Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium; Victoria Delgado, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Brian A. Ference, Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; Ian M. Graham, Cardiology, Trinity College, Dublin, Ireland; Alison Halliday, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom; Ulf Landmesser, Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; and German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Germany; Borislava Mihaylova, Nuffield Department of Population Health and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; Terje R. Pedersen, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Oslo, Norway; Gabriele Riccardi, Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy; Dimitrios J. Richter, Cardiac Department, Euroclinic, Athens, Greece; Marc S. Sabatine, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America; Marja-Riitta Taskinen, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Helsinki, Finland; Lale Tokgozoglu, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; Olov Wiklund, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

**Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР):** Stephan Windecker (Председатель) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Juni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian

Mueller (Switzerland), Steffen Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

**Национальные кардиологические сообщества ЕОК**, принимавшие активное участие по созданию 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Djamaledine Nibouche; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Jindřich Špínar; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **France:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Germany:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, László Bajnok; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjónsson; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology,

Michele Massimo Gulizia; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzi; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Leopoldo Perez de Isla; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте ЕОК [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).