

КОНТРОЛЬ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА — ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, д.м.н.

В обзорной статье освещены позиции современных клинических рекомендаций в отношении назначения высокоинтенсивной терапии статинами и нестатиновыми холестеринснижающими препаратами у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска после перенесенного инфаркта миокарда, а также цели терапии. Обозначены подходы к контролю параметров липидограммы после назначения высокоинтенсивной терапии статинами и к назначению ингибиторов PCSK9 (алирокумаб) после развития острого коронарного события. Для составления обзорной статьи использованы доступные материалы из открытых и зарубежных библиотечных баз данных (e-Library, Library's MEDLINE/PubMed database).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, алирокумаб

Проблема снижения высоких показателей сердечно-сосудистой смертности после перенесенного эпизода острого коронарного синдрома (ОКС) далека от разрешения [1]. Это проявляется высокой частотой развития повторных острых коронарных событий и ишемических катастроф в других сосудистых бассейнах. Активное развитие системы «сосудистых центров» позволило на территории России оптимизировать догоспитальный и стационарный этапы оказания помощи пациентам с ОКС. Внедрение современных подходов к реваскуляризации миокарда, выполнение госпитальных стандартов медика-

ментозного сопровождения в лечении ОКС существенно сократило показатели госпитальной летальности. Задачей настоящего этапа совершенствования системы оказания помощи этой категории пациентов является дальнейшая оптимизация подходов к постгоспитальной реабилитации и вторичной профилактике. В многочисленных исследованиях приводятся данные о том, что низкая приверженность как пациентов, так и врачей к соблюдению принципов вторичной профилактики является одной из главных причин неудовлетворительных результатов лечения [2].

В настоящем обзоре приводятся современные данные, демонстрирующие важность контроля липидов крови у пациентов после перенесенного острого коронарного события, основные ограничения в использовании липид-

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

нормализующих средств и перспективы применения нового класса препаратов (ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)), используемых для коррекции липидного обмена.

Основной принцип профилактической кардиологии: чем выше у пациента сердечно-сосудистый риск, тем более агрессивное должно быть лечение. Агрессивные подходы ко вторичной профилактике после перенесенного эпизода ОКС детально освещены в последних рекомендациях Европейского кардиологического общества [3]. Главный их смысл сводится к необходимости неопределенно долго использовать жизнеспасующую терапию (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, препараты блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, липидснижающие средства) на фоне агрессивного подхода к модификации образа жизни. Поскольку дислипидемия, в том числе высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), является ключевым фактором формирования и прогрессирования атеросклероза и острых сосудистых событий [4], коррекция дислипидемии с достижением целевых параметров липидограммы является одним из главных факторов успеха вторичной профилактики инфаркта миокарда [5].

Статины в настоящее время являются базовой группой препаратов в лечении пациентов с атеросклерозом, в том числе с проявлениями ОКС, обеспечивая не только эффективное снижение уровня ХсЛПНП, но и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6]. Пациенты с ОКС относятся к категории очень высокого риска, в связи с этим справедливо утверждение, что назначение липидкорректирующей терапии должно обеспечить у них снижение ХсЛПНП до значений менее 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50% этого показателя, если исходный уровень находится в диапазоне от 1,8 до 3,5 ммоль/л [7].

Достижение этих целей реально, если максимальному количеству пациентов в госпитальном периоде заболевания будет назначена высокоинтенсивная терапия статинами (класс I, уровень доказательности A). Такое лечение подразумевает использование аторвастатина в дозе от 40 до 80 мг или розувастатина в дозе от 20 до 40 мг [8]. Если эта цель в снижении ХсЛПНП недостижима на фоне приема монотерапии статинами, рекомендуется присоединение эзетимиба (класс IIa, уровень доказательности B) [9]. Лишь у пациентов с ОКС и высоким риском развития побочных эффектов при приеме статинов (пациенты пожилого и старческого возраста, с почечной и печеночной недостаточностью, с ранее выявленными побочными эффектами от приема статинов или принимающих сопутствующую терапию с риском развития лекарственных взаимодействий) может обсуждаться низкодозовая терапия статинами, что было отражено и в предыдущих европейских руководствах по ведению дислипидемий [10].

В обновленных европейских рекомендациях по дислипидемии [5] это усилено положением о том, что терапия статинами у пациентов с ОКС должна начинаться сразу после поступления в стационар независимо от исходных значений ХсЛПНП, контроль за эффективностью терапии следует проводить через 4–6 недель после ОКС. В случае недостижения целевых значений ХсЛПНП для усиления эффектов статинов следует рассматривать не только эзетимиб, но и новый класс нестатиновых препаратов — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Таким образом, оценка уровня ХсЛПНП у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда нужна не для решения вопроса — назначать статины в максимальной терапевтической дозировке или нет, а для определения

степени агрессивности стратегии дальнейшего ведения, а также для исключения у пациента семейной гиперхолестеринемии. При этом главной задачей стационарного этапа лечения пациента с ОКС является необходимость использования высоких доз статинов, определение целевых значений для снижения ХсЛПНП, оценка необходимости использования комбинированной липидснижающей терапии при выявлении исходно высоких показателей липидного профиля и мотивирование пациента следованию этим рекомендациям на фоне агрессивного подхода к модификации образа жизни (абсолютный отказ от курения, рациональная диета, регулярная физическая активность и другие поведенческие факторы).

С позиции управления рисками, ассоциированными с нарушениями липидного обмена, чрезвычайно важен и амбулаторный этап наблюдения. Через 4—6 недель после выписки из стационара по результатам оценки липидограммы пациента с перенесенным ОКС должен быть использован алгоритм коррекции липидснижающей терапии. Лечащему врачу необходимо оценить приверженность пациента к назначенной терапии, выявить побочные эффекты лечения, определить их связь с приемом липидснижающей терапии. При отсутствии должной приверженности необходимо объяснить пациенту соотношение пользы и рисков на фоне приема статинов. При симптомах непереносимости препарата можно рекомендовать снижение дозы препарата или использование статинов с более продолжительным периодом полужизни, назначая их два-три раза в неделю. При снижении дозы статина, обусловленном их непереносимостью из-за развития побочных эффектов, целесообразно рассмотреть возможность присоединения к низкодозовой терапии статинами эзетимиба или использование ингибиторов PCSK9 [11].

Такой подробный, пошаговый алгоритм назначения гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС для практикующих специалистов был представлен в недавно опубликованном документе, подготовленном экспертами Европейского кардиологического общества. Этот консенсус, детализирующий многие позиции липидснижающей терапии у пациентов с ОКС, по мысли авторов, должен облегчить работу практического врача стационара и амбулатории при назначении терапии этой тяжелой категории пациентов [11].

Однако насколько мы эффективно используем эти рекомендации в реальной клинической практике стационарного и амбулаторного этапов ведения пациентов с ОКС? Следует признать, что рекомендации по лечению пациентов высокого риска высокодозовой терапией статинами в полной мере не используются. Итогом этого является то, что интенсивность лечения статинами и число пациентов, достигающих целей лечения, часто не соответствует рекомендациям.

В качестве примера приведем данные Ferrieres J. с соавт.: в 2012 г. в клиниках Франции интенсивность лечения статинами значительно увеличилась, но только у 34% пациентов после перенесенного ОКС достигались целевые значения ХсЛПНП [12]. В исследовании Maddox T.M. с соавт. представлены результаты национального регистра PINNACLE, оценивающего эффективность использования в клинической практике рекомендаций американских научных и врачебных сообществ (ACC/АНА) 2013 г. — из более чем 1 млн пациентов с ИБС, принимали липидснижающую терапию только 73% [13].

Американские исследователи отмечают, что наибольшую проблему составляет использование высокоинтенсивной терапии именно у пациентов после ОКС. Так, в 2007—2009 гг. только 27% таких пациентов были на такой тера-

пии [14]. В течение последующего года наблюдения их число увеличилось всего лишь до 35%. Среди пациентов с ОКС, поступивших в стационар без предшествующего использования статинов, при выписке высокоинтенсивную терапию назначили лишь 23,1%. Только 9,4% пациентам с низко- и умеренно-интенсивной терапией до поступления была назначена в госпитале высокоинтенсивная терапия. И наконец, лишь 80,7% пациентов, находящихся до госпитализации на высокоинтенсивной терапии статинами, такая же по интенсивности терапия была рекомендована при выписке из стационара.

По мнению авторов исследования, эти данные свидетельствуют о недостатке знаний врачей о положительных эффектах высоких доз статинов по сравнению с умеренными или низкими дозами. Так, факт снижения дозы статина у пациента, принимающего до развития ОКС высокоинтенсивную дозу, по-видимому, является результатом оценки уровня ХсЛПНП на момент поступления пациента в стационар. Однако, как уже говорилось ранее, уровень ХсЛПНП в госпитальном периоде не должен быть ориентиром для обоснования использования высоких доз статинов у данной категории пациентов.

Приведенные выше данные были подтверждены результатами другого исследования. Так, в работе Arnold S.V. и соавт. процент назначения статинов в стационаре оказался достаточно высоким (87%), но интенсификация и максимализация (достижение интенсивных доз) оказались низкими — 23 и 26% соответственно [15]. Предикторами назначения более высоких доз статинов в стационарных условиях оказался вид ОКС (чаще назначали пациентам с ИМ и подъемом), более высокий уровень ХсЛПНП.

По-видимому, врачи считают, что эта группа пациентов имеет более высокий сердечно-сосудистый риск и, следовательно, они нуждаются

ся в более агрессивной терапии статинами. Однако такие представления ошибочны, поскольку отсутствуют данные о различиях в эффектах статинов в зависимости от типа ОКС и исходного уровня ХсЛПНП, все пациенты с любым типом ОКС характеризуются исходно очень высоким риском и нуждаются в агрессивной терапии дислипидемии [16, 17].

И хотя у пациентов со стабильной ИБС и лиц без анамнеза атеросклероза более высокий уровень ХсЛПНП ассоциируется с большим риском сосудистых событий, чем у пациентов с меньшими значениями ХсЛПНП, такая связь не показана для больных с ОКС. Более того, у пациентов с ОКС она может носить даже обратный характер, что получило название «cholesterol paradox» [18]. Этот феномен описан в ходе выполнения корейского регистра ОКС, где было показано, что пациенты, имеющие при поступлении ХсЛПНП менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), отличаются худшим годовым прогнозом по сравнению с пациентами с более высоким уровнем ХсЛПНП. Механизмы такого феномена пока не ясны. Однако в качестве объяснения могут быть приведены факты о том, что пациенты с более низкими значениями ХсЛПНП при поступлении в стационар с признаками ОКС — более старшего возраста, более коморбидны, характеризуются большей частотой исходной сердечной недостаточности, в том числе ее терминальной стадии. К тому же пациентам с низкими значениями ХсЛПНП при ОКС практикующие врачи очень неохотно назначают статины, что также отражается на исходах заболевания.

В российской части регистрового исследования DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) был изучен липидный статус 1586 амбулаторных пациентов, получавших статины. Большая часть пациентов (88%) была очень высокого сердечно-сосудистого риска. Среднее значение ХсЛПНП в этой группе пациентов со-

ставило 2,7 ммоль/л, а степень достижения целевого уровня ХсЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) составила всего 12,2% [19]. Средний уровень ХсЛПНП у пациентов высокого риска составил 2,9 ммоль/л, а процент достижения целевого значения (менее 2,5 ммоль/л) всего 30,3%.

Анализ результатов регистра EUROASPIRE IV, проводившегося в 2012–2013 гг. и объединившего 24 страны Европы, также продемонстрировал проблемы липидснижающей терапии у пациентов с ИБС после эпизода ОКС и/или реваскуляризации миокарда. Показано, что 90,4% пациентов с ИБС выписываются из стационара на терапии статинами, через год этот процент уменьшается до 86%. Однако только 37,6% пациентов в момент выписки принимают высокоинтенсивную терапию, через год — 32,7%. В Испании, Латвии и Кипре минимален процент пациентов, выписываемых без статинов (3,7; 4,2; 1,6% соответственно). Однако даже в таких экономически развитых странах Европы, как Германия и Нидерланды, крайне редко пациенты выписываются из стационара на статинах (22 и 23,2%). Вариабельность этого показателя и в различных госпиталях одной страны позволяет утверждать, что определяющим фактором является не только экономический. Только в шести из 24 стран (Бельгия, Финляндия, Германия, Литва, Нидерланды, Швеция) увеличился процент пациентов, принимающих статины от момента выписки из стационара до последующего наблюдения в амбулаторных условиях. В таких странах, как Хорватия, Испания, Польша, Россия, Украина, наоборот, в период амбулаторного наблюдения происходило увеличение доли пациентов без статинов. Использование высокоинтенсивной терапии также крайне различается. Наиболее часто высокоинтенсивная терапия статинами при выписке из стационара рекомендуется в Испании (90,1%) и Латвии (81,7%). В период амбулаторного наблюдения на такой терапии наиболее часто находят-

ся пациенты Испании (80,2%), Ирландии (75,1%). Россия в этом регистре занимает промежуточное место – на высокоинтенсивной терапии из стационаров выписываются 40,3%, при этом терапию статинами используют 92,5% пациентов. На амбулаторном этапе наблюдения процент пациентов без статинов увеличивается в 3,5 раза (до 27,7%). Высокую дозу статинов получали лишь 47,7% пациентов.

Главные результаты этого регистра — минимальна доля пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, достигших целевого значения уровня ХсЛПНП (менее 1,8 ммоль/л), — всего 19,3%. В России этот показатель составил 15,9%. Наилучшие показатели продемонстрировала Испания — 41% [20].

Следует отметить, что представленные результаты многоцентровых исследований, как правило, объединяют крупные передовые госпитали, академические центры различных стран, что несколько искажает реальную картину в лучшую сторону.

Таким образом, несмотря на доказанные преимущества липидснижающей терапии статинами, многие пациенты после эпизода ОКС лечатся неадекватно. Так, каждый десятый пациент в Европе и США выписывается из стационара без статинов и только треть пациентов при выписке получают рекомендацию принимать высокоинтенсивную дозу статинов. Через 6–36 месяцев после острого коронарного события число пациентов, не принимающих статины, повышается [20].

Итогом этого является факт, что более $\frac{3}{4}$ пациентов, получающих статины, несмотря на проводимое лечение, имеют резидуальный (остаточный) риск, поскольку не достигают целевого уровня ХсЛПНП. Учитывая известную связь степени снижения сердечно-сосудистых событий со снижением ХсЛПНП, следует признать, что есть значительный потенциал для снижения заболеваемости и смертности при

ИБС за счет более эффективного управления уровнем ХсЛПНП [21].

Основная причина не достижения целевых значений ХсЛПНП — низкая приверженность к терапии. Действительно, только 50% пациентов после перенесенного ИМ оказываются привержены к рекомендованной терапии. Вариант неприверженности к терапии возможен и при полной компенсации назначаемой терапии по страховкам, и при инициации терапии во время госпитализации [22]. Факторы, ассоциированные с низкой приверженностью, — коморбидность, повторные госпитализации, женский пол, принадлежность к этническим меньшинствам, отсутствие наблюдения у кардиолога после выписки из стационара, низкий социальный уровень, далекое расстояние до медицинского центра наблюдения. Обращает на себя внимание тот факт, что женщинам, особенно молодым, с ОКС с подъемом ST в стационарах реже назначают высокодозовую терапию статинами, чем мужчинам с таким же диагнозом. Эта тенденция сокращается в последние годы, однако до сих пор она существует [23].

Одной из главных причин низкой приверженности (помимо отсутствия мотивированности пациента и достаточных знаний у практикующего врача) является страх перед возможным развитием побочных эффектов на фоне применения высоких доз этих препаратов. Многие пациенты, несмотря на рекомендации врача, опасаясь побочных эффектов, самостоятельно прекращают прием или снижают дозу статина [24—26]. Так, Cohen J.D. с соавт. показали [27], что 62% пациентов прекратили прием препарата, назвав в качестве причины развитие побочных эффектов, причем треть из них приняли решение самостоятельно, без совета с врачом.

Данные же рандомизированных клинических исследований (РКИ) утверждают о довольно невысокой частоте развития побочных эффек-

тов на фоне терапии статинами (1—10%) [28], достаточно часто приводя данные о сопоставимости этих эффектов в группе активного лечения и плацебо. Однако эта цифра значительно больше по результатам наблюдательных проектов — от 10 до 25%, особенно связанных с мышечными симптомами (миалгии без лабораторных изменений) [29, 30].

Наиболее очевидная причина таких различий — принцип отбора пациентов для РКИ. Так, невключение пациентов с ранее известными симптомами непереносимости статинов, а также категории пациентов с высоким риском ее развития (пожилых, с применением ряда сопутствующих препаратов, не приверженных к лечению) несколько занижают реальную частоту развития побочных явлений на фоне терапии статинами. Следует признать, что в РКИ пациенты в целом идеальнее и здоровее, чем в реальной клинической практике!

Проблеме толерантности к статинам посвящено множество обзоров и экспертных документов [31—33]. Эксперты призывают тщательно и объективно оценивать симптомы, причинно-следственно связанные с приемом статина [34]. При этом не стоит переоценивать частоту развития побочных симптомов при использовании статинов, например, таких как миалгия. Миалгия — самая частая причина прекращения терапии статинами, при этом она с одинаковой частотой регистрируется в РКИ в группе статинов и плацебо [35]. Известно, что тщательная оценка симптомов миалгии до начала терапии статинами, анализ симптомов миалгии на фоне снижения дозы или замены статина позволяет вернуться к терапии статинами у 92,2% пациентов с наличием этого побочного явления [35].

Таким образом, у большинства пациентов мышечные симптомы, ассоциированные с приемом статинов, не имеют «фармакологического» происхождения, а, скорее, связаны с исходными

мышечными симптомами у этих больных [36], а учитывая ожидание пациентами возможных поражений мышц, эта проблема ими несколько агравировается [37]. Все эти проблемы практикующий врач должен обязательно учитывать при назначении статинов, особенно в высоких дозах!

Вместе с тем ведение пациента с истинно статиновой причиной мышечных симптомов сложное. Требуется убеждение пациента в том, что от статинов больше пользы, чем побочных явлений. У некоторых пациентов возможно снизить дозу препарата [35] или повысить интервалы между их приемами [38]. Однако определенной доле пациентов развитие побочных эффектов требует отмены статинов и обсуждение вопроса замены липиднормализующего препарата.

Еще одна причина, являющаяся стимулом для поиска альтернативных методов коррекции липидных нарушений, — крайне высокая вариабельность ответа на лечение статинами [4]. Примером может быть проведенный анализ результатов исследования JUPITER. В рамках этого исследования показано, что процент снижения на терапии статинами уровня ХсЛПНП прямо пропорционален снижению сердечно-сосудистого риска. Так, динамика уровня ХсЛПНП на фоне терапии 20 мг розувастатином была различной. У половины пациентов (46,3%) на фоне терапии регистрировалось снижение ХсЛПНП на 50% и более, у 42,8% — от 0 до 50%, а у 10,8% пациентов не было отмечено снижения, а регистрировалось, наоборот, повышение уровня ХсЛПНП. Процент снижения уровня ХсЛПНП на фоне лечения статином оказался прямо связан с риском развития первого сердечно-сосудистого события: он был равен 11,2% в группе плацебо, 9,2% — у пациентов без снижения ХсЛПНП, 6,7% — при снижении менее чем на 50% и 4,8% — при снижении ХсЛПНП на 50% и более [39].

В настоящее время мало фактов, демонстрирующих вариабельность ответа на прием ста-

тинов, однако все чаще звучат данные о том, что при использовании высокодозовой терапии статинами эффекты лечения определяются не только самой дозировкой препарата, но и поведенческими, средовыми и генетическими факторами [40].

Таким образом, терапия статинами — базис лечения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Однако сохранение резидуального риска у пациентов, достигших целевых значений ХсЛПНП на фоне лечения высокоинтенсивной терапией статинами, а также невозможность использования высоких доз статинов у определенной категории пациентов актуализирует поиск новых терапевтических мишеней и лекарственных средств. Так, в исследовании Perrone V. и соавт. было выявлено, что даже у пациентов, принимающих терапию статинами, согласно действующим рекомендациям, и достигающих целей лечения, частота развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта сохраняется недопустимо высокой [41].

Сохранение резидуального риска у пациентов, достигших целевых значений ХсЛПНП, позволяет утверждать о целесообразности обсуждения более агрессивного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска, что может быть реализовано использованием более мощных статинов или присоединением к статинам нестатиновых липидснижающих препаратов.

Исследование IMPROVE IT — первое крупное рандомизированное исследование, которое показало пользу нестатиновой терапии для снижения сердечно-сосудистых событий при добавлении к статинам [9]. Доказано, что снижение ХсЛПНП до 54 мг/дл (1,4 ммоль/л) на фоне терапии статинами в сочетании с эзетимибом у пациентов после ОКС сопровождалось дальнейшим уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Это исследование позволило в 2016 г. в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и

в рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией указать, что статины остаются основным средством снижения сердечно-сосудистого риска, но главное — снижения ХсЛПНП [3, 5]. Однако следует отметить, что клиническая польза от добавления эзетимиба к статину была весьма умеренной (относительный риск — 0,93, а абсолютный риск снижения — 2%).

Революцией в липидснижающей терапии можно назвать появление новых препаратов для нормализации параметров липидограммы и снижения сердечно-сосудистого риска — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), дозозависимо понижающих концентрацию холестерина и аполипопротеина В-100 в плазме крови за счет увеличения на гепатоцитах плотности рецепторов липопротеидов низкой плотности. В результате увеличивается захват из плазмы крови ХсЛПНП и значительно снижается индивидуальный уровень атерогенности. Новые препараты — продукт современных биотехнологий, моноклональные антитела к PCSK9.

Насколько может быть оправданно дальнейшее снижение концентрации ХсЛПНП? Имеет ли это дополнительное снижение преимущество в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и, наконец, безопасно ли такое снижение? В качестве подтверждения целесообразности такой агрессивной терапии можно привести данные метаанализа 10 исследований, оценивающих эффективность присоединения к максимально переносимой дозе статинов ингибитора PCSK9 алирокумаба (ODYSSEY) у 4 974 пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с атеросклерозом, или пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне семейной гиперхолестеринемии [42].

Этот анализ включал 4 974 пациента на фоне терапии статинами (3 182 пациента получали дополнительно алирокумаб 75/150 мг каждые

две недели в течение 24—104 недель, 1 174 — плацебо и 618 — эзетимиб). Треть пациентов (33,1%) достигли среднего уровня ХсЛПНП менее 50 мг/дл (1,3 ммоль/л), при этом большинство пациентов из этой группы принимали алирокумаб. На каждый 1 ммоль/л уменьшения ХсЛПНП риск снижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) составил 24%.

Ограничением данного метаанализа является небольшое количество сосудистых событий (всего 104), короткая продолжительность наблюдения и сам принцип проведения post-hoc анализа. Однако принципиально была показана возможность применения нового препарата поверх статинов и достижение большего снижения сердечно-сосудистого риска.

В другом исследовании ODYSSEY LONG TERM с применением алирокумаба/плацебо на фоне приема статинов [43] была выделена группа пациентов, достигшая к 24-й неделе лечения алирокумабом 61%-ного снижения исходного уровня ХсЛПНП до 48,3 мг/дл (1,25 ммоль/л). Показана эффективность такой терапии в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий к 78-й неделе лечения и отсутствие значимого повышения риска побочных эффектов терапии (миалгия, нейрокогнитивные и офтальмологические нежелательные явления). Следует отметить, что применение алирокумаба на фоне приема статинов не приводит у пациентов к повышению частоты зарегистрированных новых случаев сахарного диабета [44].

Известно, что статины имеют многочисленные доказанные плейотропные эффекты в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и снижения активности сосудистого воспаления. По поводу плейотропных эффектов нестатиновых препаратов (эзетимиб, кумабы) данных в настоящее время пока нет. Paul Ridker, обсуждая результаты исследований с

применением ингибиторам PCSK9, предполагается, что эффекты этих препаратов максимальны тогда, когда они применяются на фоне максимальных дозировок статинов при отсутствии адекватного снижения ХсЛПНП (20–30%). А вот у пациентов со снижением ХсЛПНП на 70–80% польза от присоединения ингибиторов PCSK9 значительно менее выражена [39].

Таким образом, рациональное назначение липидснижающей терапии у пациентов с ОКС — непростая задача. Основными ориентирами для практикующего врача должны быть позиции клинических руководств, постулирующие необ-

ходимость снижения значений атерогенной фракции холестерина – липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л. Главным инструментом для такого снижения являются статины, используемые в высоких дозировках. Однако сохранение «резидуального риска» на фоне применения высокоинтенсивной терапии статинами, а также невозможность у определенной категории пациентов использовать высокие дозы статинов в связи с развитием побочных эффектов требует усиления терапии за счет эзетемиба и нового класса липидснижающих препаратов — ингибиторов PCSK9 [45].



ИСТОЧНИКИ

- Garganeva AA, Okrugin SA, Efimova EA, Borel KN. Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction. *Serdce*, 2013, 1(12): 37-41 (in Russian). Гарганеева АА, Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. *Serdce*, 2013, 1(12): 37-41.
- Ehrlich AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 Registry data). *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2016, 2: 75-82. Russian (Эрлих АД, Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 75-82.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) *European Heart Journal*, 2016, 37: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 485-494.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, Aug 27. pii: ehw272. DOI 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2016, 37: 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute

- coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul I, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
 11. Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferri-Pres J on behalf of the French Group. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 2016: 1-12.
 12. Ferrieres J, Rouyer MV, Lautsch D, et al. Improvement in achievement of lipid targets in France: Comparison of data from coronary patients in the DYSIS and DYSIS II studies. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 793-794.
 13. Maddox TM, Borden WB, Tang F. Implications of the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines for adults in contemporary cardiovascular practice: insights from the NCDR PINNACLE registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 2183-192.
 14. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015, 65: 270-277.
 15. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, Zhao Z, Maddox TM, McCollam PL, Birt J, Spertus JA. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction. *Circulation*, 2014, 129(12): 1303-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003589. Epub 2014 Feb 4.
 16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-1681.
 17. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999, 282: 2340-2346.
 18. Cho KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, Seong IW, Chae JK, Kim CJ, Cho MC, Seung KB, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Low-density lipoprotein cholesterol level in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention (the cholesterol paradox). *Am J Cardiol*, 2010, 106: 1061-1068.
 19. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Konstantinov VO, Martsevich SYu, Panov AV, Sergienko IV, Skibitskiy VV, Smolenskaya OG, Susekov AV, Tyurin VP, Shalaev SV, Maneshina OA, Brigida OV (on behalf of the DYSIS Study Group). Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(4): 70-78. [in Russian]. Оганов РГ, Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галывич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Константинов В.О., Марцевич С.Ю., Панов А.В., Сергиенко И.В., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Сусеков А.В., Тюрин В.П., Шалаев С.В., Манешина О.А., Бригида О.В. (от имени исследователей DYSIS*). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(4): 70-78.
 20. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglul I, Wood D, De Bacquer D, On behalf of the EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries e Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 243-250.
 21. Pogossova NV, Oganov RG, Boytsov SA, Aushева AK, Sokolova OJ, Kursakov AA, Pozdnyakov YM, Salbieva AO, Lelchuk IN, TA, Gusarova TA, Gomyranova NV, Skazin NA, Yeliseeva NA, Akhmedova EB, Bedeynikova KK, Kovrigina MN. Monitoring the secondary prevention of ischemic heart disease in Europe and Russia: results of the Russian part of the International multicenter study EUROASPIRE IV. *Kardiologiya*. 2015, 55(12): 99-107 [in Russian]. Порогова Н.В., Оганов РГ, Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Поздняков Ю.М., Салбиева А.О., Лельчук И.Н., Гусарова Т.А., Гомыранова Н.В., Сказин Н.А., Елисеева Н.А., Ахмедова Э.Б., Бедейникова К.К., Ковригина М.Н. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиология*, 2015, 55(12): 99-107.
 22. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 115-121.

23. Lee JH, Bae MH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, Kim YJ, Kim KS, Hur SH, Seong IW, Cho MC, Kim CJ, Chae SC, Korea acute myocardial infarction registry investigators. Contemporary trends of optimal evidencebased medical therapy at discharge for patients surviving acute myocardial infarction from the Korea acute myocardial infarction registry. *Clin. Cardiol*, 2015, 38(6): 350-356.
24. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Prevalence and types of persistent dyslipidemia in patients treated with statins. *Croat. Med. J.*, 2013, 54: 339-345.
25. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis*, 2010, 213: 598-603.
26. Sonicki Z, Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: the PERCRO survey. *Prev. Med.*, 2010, 51: 494-496.
27. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J. Clin. Lipidol.*, 2012, 6 (3): 208-215.
28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Břhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jřnosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaafelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2248-2261.
29. Wei MY, Ito MK, Cohen JD. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*, 2013, 7: 472-483.
30. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. Asystematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*, 2014, 168: 6-15.
31. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Biol Ther*, 2017 Mar 9. doi: 10.1080/14712598.2017.1305354.
32. du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*, 2017 Feb 14. pii: S0163-7258(17)30043-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.
33. Koslik HJ, Meskimen AH, Golomb BA. Physicians' Experiences as Patients with Statin Side Effects: A Case Series. *Drug Saf Case Rep*, 2017 Dec, 4(1): 3. doi: 10.1007/s40800-017-0045-0.
34. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016, 23(8): 891-896.
35. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 526-34.
36. Grundy S, Brown WV. From the editor: An interview with Dr. Scott Grundy. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: 1-8.
37. Hauser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: Their relevance in everyday clinical practice. *Disch Arztebl Int*, 2012, 109: 459-465.
38. Mampuya WM, Frid D, Rocco M. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*, 2013, 166: 597-603.
39. Ridker PM, Mora S, Rose L, on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Per cent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *European Heart Journal*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw046.
40. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*, 2015. doi 10.1016/S0140-6736(14)61730-x.
41. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016 Oct 25, 8: 649-655.
42. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*, 2016 Dec 13, 134(24): 1931-1943. Epub 2016 Oct 24.
43. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015 Apr 16, 372(16): 1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15.
44. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Mřller-Wieland D, Henry RR, Cariou B, Baccara-Dinet MT, Pordy R, Merlet L, Eckel RH. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2981-2989. Epub 2016 Jul 26.
45. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia (TA393). Technology appraisal guidance Published: 22 June 2016 nice.org.uk/guidance/ta393. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.