

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АСС/АНА 2013 ПО КОНТРОЛЮ ДИСЛИПИДЕМИИ: ЧТО НОВОГО И ПОЛЕЗНОГО ОНИ СОДЕРЖАТ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА? (ЛЕКЦИЯ)

А.В. Сусеков, д.м.н., З.Г. Лугинова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной летальных исходов в Российской Федерации. Важный вклад в усложнение эпидемической ситуации вносят атеросклероз и дислипидемии. В России проблема с этими заболеваниями стоит наиболее остро, что обусловлено как недостаточной немедикаментозной профилактикой, так и особенностями фармакотерапии дислипидемий. В последние годы в мире вышло несколько вариантов рекомендаций по контролю и лечению этих заболеваний. В представленной публикации проводится сравнительная оценка этих рекомендаций и подробно рассматриваются одни из наиболее новых рекомендаций международного уровня и возможность их применения в условиях российского здравоохранения.

В конце 2013 — начале 2014 г. большой резонанс вызвали рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями, выпущенные Американской коллегией кардиологов Американской ассоциации сердца. Это были одни из последних рекомендаций в этой области. Если рассмотреть эволюцию официальных рекомендаций (*иллюстрация 1*) по контролю холестерина, становится очевидно, что основная доказательная база формировалась в США после 1988 г, а в Европе после 1994 г. Европейских рекомендаций вышло 5 версий — последние в 2011 г. В них были зафиксированы жесткие целевые уровни холестерина ЛПНП для больных очень высокого риска $\leq 1,8$ ммоль/л. В Американских рекомендациях также отмечено постепенное ужесточение требований к этому показателю, и целевые

уровни холестерина ЛПНП были снижены с $\leq 2,6$ ммоль/л до $\leq 1,8$ ммоль/л. Таким образом, с 2011 г. позиции европейских и американских липидологов стали унифицированными. Однако в Американских рекомендациях, вышедших в 2013 г., целевой уровень холестерина ЛПНП был отменен и сделан акцент на высоких и умеренных дозах статинов.

Иллюстрация 2. В отношении качества лечения больных высокого риска в отношении липидного обмена на взгляд автора наиболее показательными являются результаты исследования DYSIS-Canada, опубликованные в 2010 г. Из данных исследования видно, что по структуре факторов риска в канадской популяции доминируют метаболические факторы риска — гипертония, сахарный диабет 2-го типа, метабо-

лический синдром. В то же время, поскольку канадские врачи применяют больше аторвастатина в дозе 20 мг/сут (почти 50% назначений), мы видим, что средние уровни липидов у почти 2,5 тыс. пациентов, принимающих статины, достаточно оптимистичны, что видно из информации, представленной на слайде. В структуре назначений при липидснижающей терапии доминирует аторвастатин, на втором месте синтетический розувастатин, в меньшей степени — симвастатин и другая терапия. Особенности лечения пациентов с дислипидемиями в Канаде — достаточно большой процент назначений комбинированной терапии статинами с эзетимибом.

Иллюстрация 3. Большой интерес специалистов в 2014 г. вызвали результаты части исследования DYSIS, проведенной в Китае. Было установлено, что в структуре назначений статинов в этой стране одинаковая доля приходится на аторвастатин и симвастатин, в меньшей степени розувастатин, статины более ранних поколений практически не используются. Показатели уровня липидов у более 25 тыс. китайских пациентов, принимавших статины в течение 3 месяцев, представлены на слайде. В отношении качества лечения больных очень высокого риска мы видим, что дозы ста-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 1

ЭВОЛЮЦИЯ ОФИЦИАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО КОНТРОЛЮ ХОЛЕСТЕРИНА (1988–2013)



ИЛЛЮСТРАЦИЯ 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ DYSIS-CANADA (2010)

Пациенты на статинах (n=2436)

Курение — 14%;
ХСН — 4,1%;
ИБС — 37%
Гипертония — 75%
СД2 — 48%
Метаболический синдром — 51%

Липиды, ммоль/л

Общий ХС — 4,0
ЛНП — 2,0
Тг — 1,4
ЛВП — 1,1
ХС-нелВП — 3,31

Симвастатин (%) 40 мг — 9,5
Аторвастатин (%) 20 мг — 49,7
Розувастатин (%) 10 мг — 37,4
Правастатин (%) — 2,5
Флувастатин (%) — 0,2
Ловастатин (%) — 0,7
Статины + эзетимиб — 11,1
Фибраты — 2,3
Никотиновая кислота — 1,3

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ DYSIS В КИТАЕ (2014)

XII пятилетка (2011–2015):

Смертность от инсульта повысилась: < 5%

Общая смертность повысилась: < 10%

Пациенты на статинах (n = 25317)

Общий ХС — 4,59
ЛНП — 2,63
Тг — 1,89
ЛВП — 1,28
ХС-нелВП — 3,31

Очень высокий СС риск:

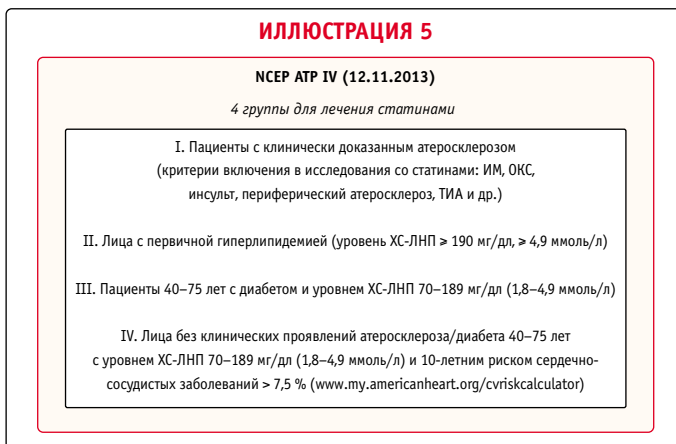
Симва 10 мг — 9% Симва 40 мг — 36%
Симва 20 мг — 44% Симва 80 мг — 8%

Симвастатин (%) — 36,6
Аторвастатин (%) — 36,6
Розувастатин (%) — 8,5
Правастатин (%) — 3,3
Флувастатин (%) — 2,5
Ловастатин (%) — 0,7
Питавастатин (%) — 0,7
Красный рис (Xuezhikang) — 5,0
Фибраты — 5,0

тинов, эквивалентные симвастину в дозировке 20 и 40 мг; составляют 44 и 36% соответственно.

Иллюстрация 4. В среде специалистов Американские рекомендации получили еще другое название NСЕР АТР IV, что означает IV версию национальной образовательной программы по холестерину для взрослых 2013 г. В Американских рекомендациях при первичной профилактике у пациентов, имеющих уровень холестерина низкой плотности более 4,9 ммоль/л, рекомендовано назначение высоких доз статинов или умеренных доз при наличии противопоказаний к использованию высоких доз. При уровне холестерина ЛПНП менее 4,9 ммоль/л или при наличии у пациентов сахарного диабета 1-го или 2-го типа, если возраст пациентов составляет 40–75 лет, назначают либо умеренные, либо высокие дозы статинов при отсутствии противопоказаний. Врачам также рекомендуется подсчитать 10-летний сердечно-сосудистый риск, и если он превышает 7,5%, для больных в возрасте 40–75 лет назначают опять же умеренные или высокие дозы статинов.

Иллюстрация 5. На взгляд автора, положительной чертой Американских рекомендаций является четкое разделение па-



циентов на 4 группы для лечения статинами (см. слайд). Первую группу составляют пациенты с клинически выраженным атеросклерозом, т. е. фактически люди, включаемые в рандомизированные клинические исследования статинов. Вторую группу фактически составляют пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, имеющие очень высокие уровни холестерина. В третью группу входят пациенты с сахарным диабетом с достаточно широким диапазоном уровня холестерина ЛПНП. И наконец, четвертая группа — группа первичной профилактики с широким диапа-

наличии противопоказаний для этого — умеренные дозы. Пожилым пациентам старше 75 лет обычно назначают умеренные дозы при наличии противопоказаний к назначению высоких доз.

Иллюстрация 7. В отношении доказательной базы терапии статинами в Американских рекомендациях, как мы уже обсуждали, целевые уровни холестерина ЛПНП были отменены. Эта отмена была обоснована данными, полученными в результате рандомизированных клинических исследований. Нужно обратить внимание, что применение высоких доз статинов получило наиболее высокий уровень доказательности IA. Такой же класс и уровень доказательности применим для назначения умеренных доз пациентам с выявленным атеросклерозом, имеющим противопоказание к применению высоких доз этих препаратов. Несколько менее высокий уровень доказательности имеют другие рекомендации: необходимость взвесить риск соотношения пользы и опасности возникновения по-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 7

НСЕР АТР IV: ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

Рекомендации	Класс	Уровень
Целевые уровни — никаких рекомендаций	–	–
Высокие дозы статинов у больных с клиническими проявлениями атеросклероза	I	A
Если высокие дозы противопоказаны у больных с документированным атеросклерозом — назначь умеренные дозы статинов	I	A
У пациентов > 75 лет с клиническими проявлениями атеросклероза необходимо взвесить риск пользы/побочных эффектов назначения высоких/умеренных доз статинов	IIa	B (16,20–43)
У пациентов с уровнем ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л и Tg > 5,6 ммоль/л – исключи вторичные причины	I++	B (44,45)

зоном уровня холестерина ЛПНП и 10-летним сердечно-сосудистым риском, превышающим 7,5%.

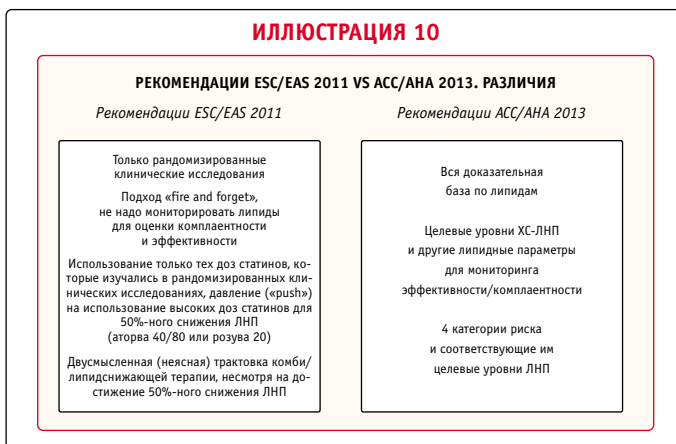
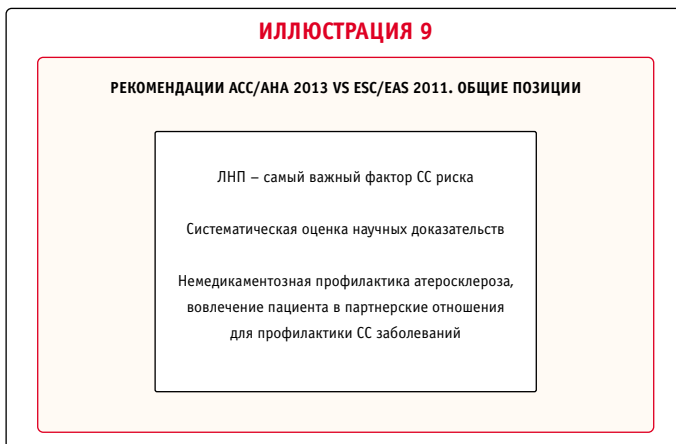
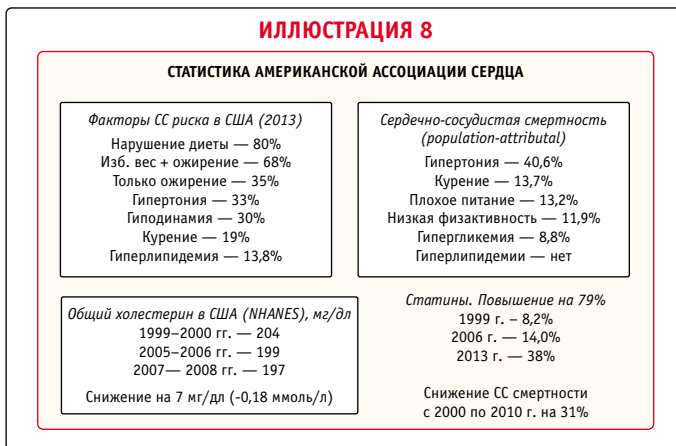
Иллюстрация 6. Вторичная профилактика в Американских рекомендациях проводится взрослым старше 21 года, являющимся кандидатами на терапию статинами. При этом для назначения статинов у таких пациентов должны быть выявлены клинические признаки атеросклероза сонных, коронарных, периферических артерий. Пациентам моложе 75 лет рекомендованы высокие дозы статинов, а при

бочных эффектов при назначении высоких или умеренных доз статинов у пациентов с атеросклерозом в возрасте старше 75 лет (IIaB), а также — исключение вторичных причин у лиц с выраженной гиперхолестеринемией, а также у лиц с изолированной или комбинированной высокой гипертриглицеридемией (IB).

Иллюстрация 8. Следующий вопрос — применимость Американских рекомендаций в реальной практике. Его можно рассмотреть на американской популяции пациентов. Если оценить

распределение факторов сердечно-сосудистого риска в США за 2013–2014 гг. становится очевидно, что основными из них являются нарушение диеты, избыточная масса тела и ожирение. В меньшей степени — гипертония и гиподинамия, курение. В то время как дислипидемия среди них является наименее значимой — 13,8%. При этом в сердечно-сосудистую смертность гиперлипидемии вклад совсем не вносят. Из данных исследования NHANES видно, что с 1999 до 2008 г. средний уровень холестерина ЛПНП у американской нации снизился на 7 мг/дл (или на 0,18 ммоль/л). Это эффект активного внедрения терапии статинами, прежде всего аторвастатином, в первичной и вторичной профилактике. Как видно, за этот период назначение статинов увеличилось на 79%, а смертность из-за сердечно-сосудистых причин снизилась на 31%.

Иллюстрация 9. Нужно отметить общие положения между Европейскими и Американскими рекомендациями. Это в первую очередь акцент на то, что холестерин ЛПНП («плохой» холестерин) является самым главным фактором сердечно-сосудистого риска. Кроме того, как в одних, так и в других рекомендациях была проведена систематическая оценка научных доказательств и сделан ак-



цент на немедикаментозной профилактике атеросклероза и необходимости вовлечения пациентов в партнерские отношения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Иллюстрация 10. В то же время Европейские и Американские рекомендации имеют также различия между собой. Они представлены на рисунке. Это доказательная база рекомендаций: для Американских — рандомизированные клинические исследования, для Европейских — вся доказательная база по липидам. Подход «Fire and forget» — «Выстрелить и забыть» означает отсутствие необходимости мониторировать

рина ЛПНП. Среди особенностей Европейских рекомендаций можно выделить наличие 4 категорий сердечно-сосудистого риска и соответствующих им целевых уровней холестерина ЛПНП; а также упор на необходимость использования целевых уровней холестерина ЛПНП и других липидных параметров для мониторинга эффективности/комплаентности терапии. Фактически это показатели, позволяющие врачу определить в повседневной практике — находится пациент у цели липидснижающей терапии или нет.

Иллюстрация 11. На этом слайде представлена пирамида основных клинических исследований с atorvastатином за последние 18 лет. Эта пирамида самодостаточна и здесь изучены практически все популяции больных с гиперхолестеринемией: бессимптомные, пациенты, получившие ангиопластику, пациенты, получающие высокие дозы atorvastатина (Raal F et al., 2000), а также отдельные популяции — с острым коронарным синдромом (исследование MIRACL), больные с артериальной гипертензией (Ascot-LLA), пациенты с сахарным диабетом 2-го



уровень липидов после назначения статинов. Он вызвал основную критику научной общест-венности и клинических липидологов. Факти-чески это первый официальный конфликт в ли-пидологии между наукой и повседневной кли-нической практикой. Другая отличительная черта Американских рекомендаций — давление на применение высоких доз статинов. Кроме того, на взгляд автора этой публикации, в Аме-риканских рекомендациях присутствует дву-смысленная трактовка комбинированной ли-пидснижающей терапии, несмотря на достиже-ние пациентами 50%-ного снижения холесте-

типа (CARDS). Представлено также классичес-кое исследование PROVE-IT 22, в котором была показана эффективность и безопасность высо-кой дозы оригинального atorvastатина (80 мг) и классические исследования пациентов с ише-мической болезнью сердца после инфаркта миокарда — TNT и IDEAL. Вся линейка дозиро-вок atorvastатина от 10 до 80 мг подтвердила эффективность и безопасность этого препара-та, и хотелось бы подчеркнуть, что именно ис-следования с atorvastатином стали основой для формирования климата рекомендаций в Америке и Европе за последние 15 лет.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 12

ХС-ЛНП: ...ВСЕ НИЖЕ, И НИЖЕ, И НИЖЕ?

Снижение риска СС событий у наивных* пациентов, на терапии статинами, с исходным уровнем ХС-ЛНП 2,0 ммоль/л

Доза Аторвастатина	Δ % ХС-ЛНП	Достигнутый уровень ХС-ЛНП	Абсолютное снижение ХС-ЛНП	Предсказанное снижение СС событий, %
10 мг	-42%	1,16	0,84	-16,8%
20 мг	-45%	1,10	0,90	-18,0%
40 мг	-47%	1,06	0,94	-18,8%**
80 мг	-50%	1,00	1,00	-20,0%**

* Statin-naïve pts — т. е. больных, ранее не получавших статины.

** Объединенный показатель 1,8%

Иллюстрация 12. Важный вопрос — насколько целесообразно снижение уровня холестерина ЛПНП почти до нуля? Здесь хотелось бы обратить ваше внимание на публикацию Алана Снайдермана, который в элегантном метаанализе показал, что переход с дозы аторвастатина 40 мг на 80 мг у пациентов с исходным уровнем холестерина около 2 ммоль/л дает очень небольшой выигрыш в снижении предсказанных сердечно-сосудистых событий — всего 1,8%. Поэтому авторы данного материала убеждены, что для первичной профилактики стартовая и поддерживающая доза аторвастатина составляет 20 мг/сут, а не 10 мг/сут. А доза, необходимая для вторичной профилактики, — 40 или 80 мг/сут, что соответствует опубликованным Американским рекомендациям.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 13

ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ В РФ НЕТ

Препарат	Дозы	Процент пациентов
Аторвастатин	10 мг	21
	20 мг	25
	40 мг	3
	80 мг	0,21*
Розувастатин	10 мг	10
	20 мг	3
	40 мг	0,14*
	5 мг	2
Симвастатин	10 мг	14
	20 мг	20
	40 мг	1,28*

* Объединенный показатель 1,63% (<2%)

Источник: IMS 2013

Иллюстрация 13. К сожалению, терапия статинами в России не идеальна. По данным IMS, интенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, симвастатин 40 мг/сут) получают суммарно менее 2% пациентов. Именно поэтому в нашей стране очень большие резервы по достижению целевых уровней холестерина ЛПНП, и фактически необходимо перевооружение — переключение пациентов высокого риска с низкодозовой те-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 14

НОВЫЕ АНГЛИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ JBS-III (26.03.2014)

- 1) ХС-нелВП (ХС-нелВП = Общ ХС-ХСЛВП) не натоцак
- 2) Липидснижающая терапия рекомендована:
 - а) документированные СС заболевания;
 - б) высокий СС риск, СД2 > 40 лет, ХПН III-V? СГЛП;
 - в) высокий 10-летний СС риск (NICE GUIDELINES 2014);
 - г) целевой уровень ХС-нелВП < 2,6 ммоль/л
- 3) Терапия для повышенного уровня ХС-ЛВП не рекомендована

рапии статинами на терапию в средних и высоких дозах.

Иллюстрация 14. В заключение хотелось бы анонсировать выход новых Английских рекомендаций JBS-III, которые были опубликованы в Великобритании 26 марта 2014 г. В этих рекомендациях уже появилась новая цель — холестерин неЛВП. Этот показатель может определяться у пациентов не натошак. Он более универсален и отражает весь спектр липидных нарушений у пациентов как исходно, так и в

ходе длительной терапии статинами. Целевые группы пациентов, которым рекомендована липидснижающая терапия, согласно этим рекомендациям, перечислены на слайде. Хотелось бы обратить ваше внимание, что целевой уровень холестерина неЛВП должен быть ниже 2,6 ммоль/л. Еще одна очень важная позиция этих рекомендаций состоит в том, что проведение лечения для повышения уровня холестерина ЛПВП не рекомендуется.

