

# СТАТИНЫ НА ЭКВАТОРЕ ДЕСЯТИЛЕТИЙ

40 ЛЕТ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 4S

**Проблема атеросклероза является одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии. Учитывая чрезвычайно высокую смертность в России от сердечно-сосудистых заболеваний, вопросы диагностики атеросклероза и адекватности липидснижающей терапии являются для нашей страны особенно актуальными. Основным подходом в медикаментозной терапии атеросклероза является применение липидснижающих препаратов с наибольшей доказательной базой – статинов. Современное состояние проблемы липидснижающей терапии мы обсуждали с доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником Лаборатории клинической липидологии отдела проблем атеросклероза Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения Российской Федерации, членом EAS/IAS/NLA/HEART-UK/ACC/ANA//CGAB/IAS Lipid Guidelines Committee/WCCL Advisory Board Андреем Владимировичем Сусековым.**

– Андрей Владимирович, мы назвали это интервью «Статины на экваторе десятилетий. 40 лет после исследования 4S». Расскажите, пожалуйста, о значимости этого исследования для повседневной практики.

– Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) являются ключевыми препаратами в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений (ACC/ANA 2013, ESC/EAS 2011, NYJF 2012). В период 1994–2011 гг. было запланировано и проведено несколько десятков рандомизированных клинических исследований со статинами, продемонстрировавших достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (4S, CARE, LIPID, HPS, SHARP et al.). История лечения статинами уходит в начало 1970-х гг., когда в Японии профессор Акира Ямомото впервые использовал один из первых статинов – мевалолин для лечения девочки с семейной гиперхолестеринемией. Доказательная база статинов по «твердым» конечным точкам насчитывает более 20 лет.

Осенью 1994 г. на Научных сессиях Американской ассоциации сердца впервые в клинической практике были озвучены результаты эпохального исследования 4S. Уникальность этой работы заключается в том, что впервые в клинической практике в плацебо-контролируемом исследовании была показана возможность влияния терапии симвастатином 20–40 мг/сут на прогноз тяжелых больных с дислипидемией, которые уже перенесли инфаркт миокарда. В частности, по результатам 4S, у больных, принимавших симвастатин 5,4 года, было отмечено достоверное снижение количества инфарктов миокарда на 34%, смертности от ИБС на 42%, количества инсультов на 28% и снижение общей смертности на 30%. Но самое главное, в группе контроля за 5 лет наблюдения от повторных осложнений атеросклероза погибло 202 человека, а ведь они принимали плацебо. Сейчас даже представить такое невозможно.

С тех пор прошло много лет, рандомизированные исследования со статинами практически закончены. Результаты этих работ были опубликованы как в оригинальных публикациях и



вторичных анализах, так и в ключевых мета-анализах Cholesterol Treatment Trialists Collaborations (CTT) 2005, 2010, 2012 гг. В целом, по данным этих метаанализов, на 1% лечения статинами может быть достигнуто снижение сердечно-сосудистой смертности на 0,8%.

– Можно ли подвести какие-либо промежуточные итоги большой работы, проведенной за прошедшие 20 лет в области лечения атеросклероза и дислипидемий?

– Десять основных итогов прошедшего десятилетия следующие:

- 1) Наряду со снижением СС смертности во многих странах продолжается эпидемия метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета во всем мире. Эти проблемы наряду с курением табака определяют основу резидуальных рисков СС заболеваний в большинстве стран мира, включая регион Юго-Восточной Азии, Китая, стран Ближнего Востока.
- 2) Закончена эра рандомизированных исследований со статинами, где они использовались в монотерапии, определены основные популяции для лечения этими препаратами (1994–2011).
- 3) Результаты этих исследований подтвердили липидную гипотезу атеросклероза, снижение СС риска пропорционально снижению уровня ХС ЛНП.
- 4) В большинстве международных Рекомендаций по снижению липидов для больных очень высокого СС риска предлагается достижение и поддержание уровня ХС ЛНП не более 1,8 ммоль/л или 50%-ное снижение этого уровня от исходных значений. Вторая цель терапии – целевой уровень ХС неЛВП для больных очень высокого СС риска не более 2,6 ммоль/л.
- 5) С учетом негативных результатов исследований ILLUMINATE, HPS 2 THRIVE, ASSURE во многих международных Рекомендациях (ESC/EAS 2011, ACC/ANA 2013,

- NLA 2014) терапия по повышению уровня ХС ЛВП в настоящее время не рекомендована.
- 6) Наряду с высокой эффективностью статинов, отмечены их off-target побочные эффекты (новые случаи сахарного диабета, когнитивные расстройства, миопатии). Частота этих побочных эффектов низка.
  - 7) Большинство исследований по комбинированной гиполипидемической терапии по резидуальному риску с ниацином, фибратами и ингибиторами белка, переносящего эфиры холестерина (ингибиторами СЕТР), потерпели поражение (метаанализ BMJ 2014;349:g4379doi:10.1136/bmj.g4379).
  - 8) Эти негативные результаты не означают, что те или иные лекарства (фибраты и ниацин) не имеют клинических перспектив, поскольку дизайны этих исследований (FIELD, ACCORD, HPS 2 THRIVE, IMPROVE-IT) далеко не безупречны и не позволяют проверить основные гипотезы.
  - 9) Появились новые классы препаратов для лечения дислипидемий – ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб), ингибиторы микросомального белка (лометапид), новые омега-3 ПНЖК (амарил, эпанова), которые прошли или проходят регистрацию FDA и скоро появятся в клинической практике.
  - 10) Отмечается ренессанс в отношении диагностики и лечения моногенных дислипидемий (семейная гиперхолестеринемия, семейная гиперхиломиконемия), начато формирование национальных и международных регистров под эгидой Международных научных организаций (IAS, EAS, NLA, FH Foundation, International Federation for Familial Hypercholesterolaemia).

К середине текущего десятилетия во многих странах (США, Финляндии, Чехии, Великобритании, Польше и ряде других, включая западный берег реки Иордан) было достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. К осени 2014 г. было опубликовано полтора десятка Рекомендаций по липидам, а именно: Рекомендации Европейского общества атеросклероза (2011 г.), Консенсус EAS для больных с семейной гиперхолестеринемией (2013) Американские рекомендации ACC (Американской коллегии по кардиологии/Американской ассоциации сердца 2013 г.), новые Британские рекомендации Joint British Society Guidelines 2014 г. (26 марта 2014 г.). Во второй половине 2014 г. вышел Консенсус экспертов EAS для больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и Консенсус для диагностики и лечения пациентов с полигенной гипертриглицеридемией (август 2014 г.), английские Рекомендации NICE Lipid Guidelines (конец июля 2014 г.), а также Рекомендации Национальной липидной ассоциации (NLA) США (15 сент. 2014 г.). Весь этот материал, включающий сотни страниц доказательной липидологии, требует широкого обсуждения и внедрения в российскую клиническую практику.

К октябрю 2011 г. эра монотерапии статинами в контексте клинических исследований фактически была закончена. В исследовании **SATURN** был получен паритет в сравнительной эффективности двух наиболее сильных статинов – аторвастатина и розувастатина – в высших суточных дозах (80 мг

и 40 мг соответственно). Как указано ранее, ряд исследований по изучению снижения резидуального риска потерпели поражение – **AIM-HIGH, HPS2 THRIVE** с никотиновой кислотой, а также ряд исследований с СЕТР-ингибиторами (**ILLUMINATE, ILLUSTRATE**). В ряде рекомендаций появилась двойная цель терапии – достижение целевого уровня холестерина неЛВП. Этот показатель, на мой взгляд, является весьма интересным в плане последующего внедрения в клиническую практику, поскольку он учитывает весь атерогенный профиль пациентов и не требует 12-часового голодания для взятия анализа на липиды. Целевой уровень ХС неЛВП для первичной профилактики ≤ 3,4 ммоль/л, для вторичной профилактики – ≤ 2,6 ммоль/л.

Что касается медикаментозной терапии дислипидемий и атеросклероза, серия метаанализов 2010 и 2012 г. показала свою эффективность и безопасность высоких доз статинов, в т. ч. и у больных низкого СС риска, что отражено в вышеуказанных рекомендациях.

– *Андрей Владимирович, Вы сказали о том, что существует несколько новых липидных рекомендаций. Можно ли выделить наиболее значимые из них? В чем их особенности?*

– Как я уже говорил, в 2013 г. вышли Американские рекомендации, вызвавшие большую волну дискуссий во всем мире, продолжающихся до настоящего времени. Основная тема для дискуссий – отмена целевых уровней холестерина ЛНП.

**■ В серии метаанализов 2010 и 2012 г. была показана эффективность и безопасность высоких доз статинов при медикаментозной терапии дислипидемий и атеросклероза, в т. ч. у больных низкого СС риска**

Что касается эволюции липидных Рекомендаций, во всем мире с 1988 г. приоритет в формировании и по внедрению в практику целевых уровней ЛНП принадлежит именно американским ученым. Еще в 1988 г. эксперты NCEP ATP США зафиксировали целевые уровни холестерина ЛНП < 2,6 ммоль/л. Эволюция Американских рекомендаций с выходом новых версий NCEP ATP в 1993 г., 2001 г., 2004 г., когда впервые (2004 г.) были зафиксированы жесткие целевые уровни <1,8 ммоль/л, по сути стимулировала формирование национальных рекомендаций по липидам во всем мире, в Европе и РФ. Они отражают взвешенный и приближенный к повседневной клинической практике подход, представленный в Рекомендациях EAS/ESC 2011 г. При формировании Европейских рекомендаций всегда использовалась вся доказательная база, в т. ч. и неконтролируемые и нерандомизированные клинические исследования. Эволюция Европейских рекомендаций по липидам, начиная с выхода версии 1994 г. (ESC/EAS/ESH Task Force), также постепенно привела к снижению целевых уровней липидов в 2011 г. Общие положения (совпадение точек зрения) европейских (EAS/ESC 2011) и американских реко-

мендаций (ACC/AHA 2013) следующие (Ray K.K., Kastelein J. et al. European Heart Journal, 2014, 35: 960-968):

- холестерин ЛНП является самым важным фактором риска атеросклероза;
- систематическая оценка научных доказательств;
- немедикаментозная профилактика атеросклероза, вовлечение пациента в партнерские отношения для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

– В чем состоят основные отличия Американских и Европейских рекомендаций? Какие из них наиболее близки российской действительности?

– Основные отличительные особенности Американских и Европейских рекомендаций следующие:

- Американские рекомендации ACC/AHA 2013:
  - Подход «fire and forget», не нужно мониторировать уровень липидов для оценки комплаентности и эффективности.
  - Рекомендуют использовать только те дозы статинов, которые изучались в рандомизированных исследованиях, давление («push») на использование высоких доз статинов для 50%-ного снижения уровня ЛНП (аторвастатин 40/80 мг и розувастатин 20–40 мг).
  - Двусмысленная (неясная) трактовка комбинированной липидснижающей терапии, несмотря на то, что пациенты уже достигли 50%-ного снижения уровня ЛНП.
- Европейские рекомендации ESC/EAS 2011 (The European Atherosclerosis Society):
  - Наличие 4 категорий риска и соответствующих им целевых уровней ЛНП.
  - Оценка целевых уровней холестерина ЛНП и других липидных параметров для мониторинга эффективности/комплаентности.

На мой взгляд, ближе всего к российской действительности Европейские рекомендации EAS/ESC 2011 г., именно они и легли в основу Российских рекомендаций НОА/РКО/РосОКР 2012 г.

– Возышло ли эффект внедрение этих рекомендаций в международную и российскую повседневную клиническую практику? Насколько липидснижающая терапия в настоящее время эффективна?

– Сложно сказать определенно; данные, полученные в фармакоэпидемиологических исследованиях типа EUROASPIRE-III, LIPID-II, серии исследований DYSIS I, II, быстро стареют. Однако одно могу сказать точно: достижение целевых уровней ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л для больных очень высокого СС риска во всем мире примерно 30%. Ситуация в разных странах сильно варьирует. Так, по данным исследования DYSIS, 2010–2014 гг., недостижение целевого уровня холестерина ЛНП для больных очень высокого СС риска  $< 1,8$  ммоль/л в различных странах следующее: Канада – 37%, Ирландия – 30%, Австрия – 52%, Бельгия – 56%, Португалия – 63%, Латвия, Литва и Эстония – 81%, Россия – 87%, Арабские Эмираты, Саудовская Аравия, Ливан, Иордания (DYSIS Middle-East) – 83%,

Мексика – 66%, ЮАР – 50%, Китай – 39%, Южная Корея – 51%, Филиппины – 64%.

Как видно, в большинстве стран мира, несмотря на жесткие рекомендации, целевые уровни липидов не достигаются. Наиболее благоприятная ситуация в Канаде, где еще в 2009 г. вышли радикальные национальные Рекомендации, и в Ирландии. Менее оптимистичная ситуация в большинстве европейских стран, Мексике, ЮАР, Азиатско-Тихоокеанском регионе. А наиболее сложная ситуация по этому вопросу в прибалтийских странах, России и государствах Ближнего Востока, где, помимо высокого распространения дислипидемии, большая доля пациентов имеет ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа.

**■ Разрабатываются новые препараты для гиполлипидемической терапии. Например, новый СЕТР-ингибитор (ингибитор белка, переносящий эфиры холестерина) с лабораторной кодировкой TA 895. Из препаратов, снижающих уровень триглицеридов, можно отметить новые перспективные омега-3 ПНЖК амарин и эпанова. В стадии клинических исследований находится еще один перспективный ингибитор PCSK9, Бокозикумаб (RN316)**

Действительно, существуют значительные барьеры между существующими рекомендациями и достижением целевых уровней липидов в повседневной практике. По данным некоторых российских исследований (данные представлены профессором М.Г. Бубновой), средние уровни холестерина ЛНП остаются высокими с тенденцией к небольшому понижению. В ряде последних исследований («ПОРА» и «ПЕРСПЕКТИВА») значения этого уровня колеблются в диапазоне 3,6–4,2 ммоль/л. Основная проблема в России – по прежнему врачи в основном назначают низкие дозы статинов, а высокодозовой терапии статинами в нашей стране (по крайней мере, по данным IMS 2013 г.) просто нет (1,6%).

– Есть ли какие-либо новые направления в совершенствовании липидснижающей терапии?

– Большинство пленарных и стендовых докладов на симпозиумах ESC, EAS, проходивших в последнее время, были посвящены новым классам липидснижающих препаратов. Это ингибиторы PCSK9-продуктазы, новые СЕТР-ингибиторы, новые омега-3 ПНЖК и др.

В частности, на сессиях Европейского конгресса кардиологов 2014 г. в рамках семинара PACE SNAPSHOT SESSIONS большой интерес у экспертов вызвала информация о новом СЕТР-ингибиторе (ингибиторе белка, переносящего эфиры холестерина) с лабораторной кодировкой TA 895. Предварительные данные клинических исследований продемонстрировали, что этот препарат в дозе от 1 до 10 мг способен существенно повышать уровень «хорошего» холестерина (на 76, 122, 161 и 180% при применении в дозировках 1, 2,5, 5

и 10 мг соответственно). Средний уровень повышения холестерина ЛВП у пациентов, принимавших розувастатин 10 мг/сут + новый СЕТР-ингибитор, составил 160%. Эти данные пока предварительные, и исследования этого нового перспективного препарата продолжаются. В прошлом году на сессиях Американской ассоциации сердца 2013 г. были интересные доклады по первому опыту применения новых препаратов – нового фибрата К-877 и ингибитора апо С-III. В частности, у 750 пациентов с гипертриглицеридемией лечение новым фибратом в суточных дозах 0,1–0,4 мг/день приводило к безопасному снижению этого показателя на 45–52%, лечение переносилось хорошо. Скоро этот новый фибрат появится в клинических исследованиях II–III фазы в России. Большие надежды специалисты связывают с появлением нового класса препаратов для лечения выраженной гипертриглицеридемии – ингибиторов апо С-III. Апо С-III – гликопротеин, состоит из 79 аминокислот, синтезируется в печени. Этот гликопротеин связан с апо В-содержащими ЛП и холестерином ЛВП, играет ключевую роль в регуляции уровня ТГ. Апо С-III – мощный ингибитор липолиза Тг-богатых липопротеинов, апосредованного липопротеиновой липазой (ЛПЛ), ингибирует активность гепатической липазы (важная роль ЛОНП – ЛПП), ингибирует рецептор-опосредованный захват ремнантов в печени. На сессиях Американского колледжа кардиологов – 2014 были представлены первые результаты по эффективности ингибитора апо С-III (ISIS Pharmaceuticals, Veronica Alexander et al., ACC Scientific Sessions), применяемого в инъекциях 200 и 300 мг/сут у больных с выраженной гипертриглицеридемией, исследование продолжалось 176 дней. В комбинации с фибратами среднее снижение уровня ТГ составило около 70% (с 450 мг/дл до 150 мг/дл). Профиль безопасности был хорошим. В 2015 г. планируется провести клинические исследования III фазы ингибиторов апо С-III в России. Кроме того, в РФ накоплен достаточный опыт лечения больных ингибиторами PCSK9. В *таблице 1* представлены результаты исследований 2-й фазы с ингибитором PCSK9 эволюкумаба в исследованиях 2-й фазы MENDEL-I, LAPLAS-1, GAUSS-1 и RUTHERFORD-1. Как видно из *таблицы 1*, снижение уровня атерогенных липопротеинов может достигать (ХС неЛВП) от

34 до 61%, Лп(а) от 16 до 32%, лечение этим препаратом переносилось хорошо.

Из препаратов, снижающих уровень триглицеридов, я бы отметил новые перспективные омега-3 ПНЖК амарин и эпанола, которые обладают более высокой биодоступностью (и эффективностью), чем Омакор. В частности, в России успешно закончены клинические исследования препарата Эпанова EVOLVE-I, в декабре 2014 г. заканчивается исследование EVOLVE-II у больных с выраженной гипертриглицеридемией, получающих базовую терапию статинами. Окончательные выводы об эффективности и безопасности применения новых омега-3 ПНЖК будут сделаны после завершения многоцентровых исследований с «твердыми» конечными точками REDUCE-IT (амарин) и STRENGTH (эпанова) у больных высокого СС риска, которые будут принимать новые омега-3 ПНЖК в комбинации со статинами. Предполагается, что новые омега-3 ПНЖК будут зарегистрированы в РФ в 2016 г., а результаты исследований REDUCE-IT и STRENGTH будут опубликованы не ранее 2017–2018 гг.

В стадии клинических исследований находится еще один перспективный ингибитор PCSK9, бокозикумаб (RN316). На 63-х научных сессиях Американского колледжа кардиологов, проходивших в Вашингтоне в 2014 г. были анонсированы результаты клинического исследования 2в фазы этого препарата. Это было 24-недельное, рандомизированное плацебо-контролируемое, с повышением дозы исследование по изучению эффективности и безопасности нового ингибитора PCSK9 RN316 (бокозикумаба). Триста пятьдесят четыре пациента на терапии статинами с высоким уровнем холестерина были рандомизированы по группам, получающим подкожные инъекции разных доз бокозикумаба 50 мг, 100 мг или 150 мг два раза в месяц, или ежемесячно по 200 мг или 300 мг. Максимальное снижение уровня ХС-ЛНП на дозе бокозикумаба к 8-й неделе лечения 150 мг/дважды в месяц составило 66,9 мг/дл, у больных, получавших 300 мг/1 раз в месяц – 54,9 мг/дл. Лечение бокозикумабом переносилось хорошо, ни в одной из исследуемых групп не было отмечено серьезных побочных эффектов, активность АСТ/АЛТ/КФК в исследуемых группах и в группе плацебо также не различалась.

**Таблица 1. Программа исследований AMG 145 (эволюкумаба) на липидные параметры. Q2W-инъекции препарата 2 раза в неделю, Q4W-инъекции 1 раз в месяц**

Липидный профиль	Исследования					
	MENDEL-1 <sup>1</sup> Монотерапия		LAPLACE-1 <sup>2,3</sup> Комбинации		GAUSS-1 <sup>4†</sup> Непереносимость статинов	RUTHERFORD-1 <sup>5</sup> Гетерозиготная ГЛП
	140 mg Q2W n = 45	420 mg Q4W n = 45	140 mg Q2W n = 78	420 mg Q4W n = 80	420 mg Q4W n = 32	420 mg Q4W n = 56
Общий ХС	-31%	-35%	-43%	-33%	-27%	-40%
ХС ЛОНП	-36%	-24%	-44%	-32%	-2%	-36%
ХС неЛВП	-45%	-47%	-61%	-48%	-34%	-54%
ХС ЛВП	10%	6%	8%	5%	9%	7%
Тг	-12%	-3%	-34%	-19%	-9%	-20%
АроА1	11%	5%	<1%	4%	9%	2%
АроВ	-44%	-43%	-56%	-42%	-30%	-46%
Лп(а)	-29%	-29%	-31% <sup>‡</sup>	-23%	-16%	-32%

Третья фаза клинических исследований бокозикамаба будет посвящена изучению влияния этого препарата на «твердые» конечные точки у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, результаты этой программы будут известны через несколько лет.

– Андрей Владимирович, какое достижение или новость в липидологии, на Ваш взгляд, является главной к концу 2014 г.?

– Безусловно большой интерес у специалистов кардиологов и липидологов вызвал выход объединенных английских рекомендаций 26 марта 2014 г. – JBS-III (от Joint British Societies' Consensus Recommendations for the prevention of cardiovascular disease – III). Обновленные английские рекомендации представляют собой значительный по объему документ на 302 страницах. Это законченный документ, посвященный полному обзору причинно-следственной роли липидов в возникновении атеросклероза и основным подходам в коррекции их уровня. В рамках этого издания была существенно доработана предыдущая версия рекомендаций.

Основные положения этих рекомендаций следующие:

- Оценка уровня холестерина неЛПВП (ХС неЛПВП = Общий ХС минус ХС ЛВП) может определяться ненатошак.
- Рекомендации по проведению липидснижающей терапии:
  - Пациентам с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.
  - Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, с сахарным диабетом 2-го типа, старше 40 лет, с ХПН III–V степени и семейной гиперхолестеринемией.
  - Лицам с высоким 10-летним сердечно-сосудистым риском (NICE GUIDELINES 2014).
  - Целевой уровень холестерина неЛПВП  $\leq 2,6$  ммоль/л.
- Лечение для повышения уровня холестерина ЛВП не рекомендовано.

Особое внимание я бы обратил на очень практичный калькулятор JBS-III (<http://www.jbs3risk.com/pages/4.htm>). Особенность этого калькулятора заключается в том, что он практичный, удобный и интерактивный. На этом калькуляторе вводят данные пациента по АД, уровню общего холестерина и хорошего холестерина и статус по курению, а также возраст, с которого начинается врачебное вмешательство. Например, у пациента 35-летнего возраста путем изменения тех или иных параметров (АД, холестерин и др.) можно посмотреть результаты вмешательств, снизив АД со 160 до 130 мм рт. ст., а уровень холестерина – с 7 до 4 ммоль/дл. Если такой пациент бросает курить, в среднем можно будет получить дополнительные 14 лет без инфаркта и инсульта. Английские рекомендации подробно будут обсуждаться в серии международных и российских симпозиумов в конце 2014 г. – начале 2015 г.

– Отражены ли в рекомендациях JBS-III нововведения в области диагностики и лечения атеросклероза и дислипидемий?

– Да, в этих рекомендациях есть новые положения. В отношении идентификации и оценки СС риска можно выделить следующее.

Для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене необходимо использовать систематические стратегии для обнаружения людей, которые относятся к категории высоких градаций сердечно-сосудистого риска. При выявлении этих пациентов приоритет должен быть отдан лицам с 10%-ным и более риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет. В английских рекомендациях отдается приоритет алгоритму QRISK 2, который применяется при первичной профилактике ССЗ для пациентов до 84 лет.

Нет необходимости оценивать СС риск у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации меньше 60 мл/мин или альбуминурией, поскольку эти люди и так находятся в категории высокого СС риска.

**■ В первичной профилактике показано назначение аторвастатина по 20 мг/сут лицам, имеющим минимум 10%-ный риск развития ССЗ в течение ближайших 10 лет. При вторичной профилактике у пациентов с ССЗ терапию необходимо начинать с аторвастатина в дозировке 80 мг/сут**

В отношении липидснижающей терапии в первичной и вторичной профилактике ССЗ в рекомендациях JBS-III также появились нововведения. Так, до того как начать липидснижающую терапию в первичной практике, рекомендуется сделать по крайней мере один лабораторный анализ для оценки полного липидного профиля. Он включает ОХ, ХС ЛВП, ХС неЛВП и концентрацию триглицеридов. При этом впервые регламентируется, что нет необходимости делать этот анализ натошак.

В английских рекомендациях в первичной профилактике показано назначение аторвастатина по 20 мг/сут лицам, имеющим как минимум 10%-ный риск развития ССЗ в течение ближайших 10 лет. В рекомендациях 2014 г. для этого показано применять алгоритм QRISK 2, о котором мы упоминали выше.

**У пациентов с ССЗ терапию необходимо начинать с аторвастатина в дозировке 80 мг/сут. Меньшие дозы аторвастатина могут применяться у лиц с потенциальными лекарственными взаимодействиями, у лиц с высоким риском побочных эффектов и если это будет выбором пациента (новое 2014 г.).**

Период повторных лабораторных анализов для измерения ОХ, ХС ЛВП и ХС неЛВП составляет 3 мес. Цель лечения – по крайней мере 40%-ное снижение уровня ХС неЛВП. Если достичь этого не удастся, необходимо рассмотреть следующие моменты:

- обсудить с пациентом его приверженность к терапии, применяемую дозировку и время приема препарата;
- его приверженность к диете, немедикаментозной профилактике (снижение массы тела, отказ от курения и др.);
- повышение дозы аторвастатина вплоть до 80 мг должно обсуждаться с осторожностью у пациентов с коморбидными

состояниями или другими опасными клиническими ситуациями, по мнению лечащего врача.

Полный список рекомендаций содержит 96 позиций (!) и его невозможно полностью охватить в рамках одного интервью. Новые английские рекомендации JBS-III и NICE LIPID GUIDELINES будут дополнительно обсуждаться на российских и зарубежных конференциях в 2015 г.

*– Андрей Владимирович, подводя итог нашей беседе, скажите, пожалуйста, каковы, по Вашему мнению, перспективы совершенствования липидснижающей терапии в России и мире?*

– Перспективы адекватного применения статинов в России зависят от многих причин, включая социальные и экономические факторы, будут ли введены программы компенсации лечения статинами от страховых компаний и т. д. Необходимо внесение ключевых статинов (аторвастатин и розувастатин) в стандарты ведения больных с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, а также пациентам, перенесшим ишемический инсульт. По результатам исследования DYSIS-I, только 1 пациент из 10 достигает целевого уровня ХС ЛНП. Для оптимизации терапии статинами необходимо по крайней мере удвоить дозы статинов у российских пациентов. В РФ мало применяется комбинированная терапия с эзетемибом и фибратами. На сессиях Американской ассоциации сердца в 2014 г. были озвучены результаты исследования **IMPROVE-IT**, в котором проверялась гипотеза о влиянии комбинированной терапии симвастатин 40 мг/эзетемиб 10 мг в сутки у больных с ОКС на «твердые» конечные точки. Согласно результатам этого долгожданного исследования, разница по первичной конечной точке (все сердечно-сосудистые события) была достоверной и составила 6,4%. В группе активной терапии (симвастатин 40/эзетемиб 10) снижение риска

всех сердечных событий составило 14%, снижение риска ишемических инсультов – 21%. Лечение комбинированной терапией переносилось хорошо, не было отмечено возрастания риска неблагоприятных явлений (повышение АСТ/АЛТ), а также возрастания риска миопатий и онкологии. Результаты исследования **IMPROVE-IT** будут активно обсуждаться в 2015 г., не менее интересными будут и вторичные анализы этого важного трайла.

Промежуточные и окончательные (после 2018 г.) результаты исследования FOURNIER с эволокумабом позволят определить перспективы лечения ингибиторами PCSK9 у больных очень высокого СС риска. В США накапливается опыт применения новых препаратов лометапида у больных с редкой тяжелой формой наследственной ГЛП-гомозиготной ПЛА, однако стоимость такого лечения превышает 300 тыс. долл. США в год. После регистрации стоимость лечения ингибиторами PCSK9 тоже будет высокой – более 1000 долл. в месяц, вероятно, такое лечение в первую очередь будет показано больным с семейной гиперхолестеринемией. Для лечения больных с редкой формой гипертриглицеридемии и семейной гиперхиломикронемии зарегистрирован препарат Alipogene tiparvosec (AAV1-LPL, Glybera™), он одобрен ЕМЕА, однако стоимость курса лечения около 1,6 млн долл. Это радикальная терапия для пациентов с генетическим дефектом липопротеиновой липазы, посредством ретровируса им вводится ген, который отвечает за экспрессию этого фермента, и очень высокие уровни триглицеридов начинают снижаться. Однако для России основой основ остается адекватная терапия статинами в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Концептуально нам очень нужна государственная программа по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений. Другого пути у нас нет.



Беседовал Илья ДЬЯКОВ