

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена ведению пациентов с дислипидемиями и современным подходам к их терапии. Подробно разобрана роль фармакологических и нефармакологических методов лечения, а также новых групп препаратов для коррекции нарушений липидного обмена. Отмечена роль ингибиторов PCSK9 в первичной и вторичной профилактике дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемии, эволокумаб, факторы риска, профилактика, лечение.

S.S. YAKUSHIN, MD, Prof., E.V. FILIPPOV, MD, V.S. PETROV, PhD in medicine

FGBOU VO RyazMSU of the Ministry of Health of Russia, Ryazan

MODERN APPROACHES TO DYSLIPIDEMIA TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

The article deals with the management of patients with dyslipidemias and modern approaches to their treatment. The role of pharmacological and nonpharmacological treatments, as well as new groups of drugs for correcting lipid violations were considered in detail. The role of PCSK9 inhibitors in primary and secondary prevention of dyslipidemias was noted.

Keywords: dyslipidemia, Evolokumab, risk factors, prevention, treatment.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире. Так, в 2012 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ССЗ погибло 17 500 000 человек, что составило 46% всех хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. Из этих смертей 7 400 000 были связаны с коронарной болезнью сердца (КБС), 6 700 000 – с инсультом, 3 400 000 – с сердечной недостаточностью, аритмиями, гипертензией, кардиомиопатиями, хронической ревматической болезнью сердца и другой патологией клапанов [2].

В большинстве стран абсолютное количество смертей от ССЗ растет из-за увеличения продолжительности жизни и старения популяции [2]. Если скорректировать мировой тренд сердечно-сосудистой смертности на старение, то с 2000 по 2012 г. по прогнозам отмечалось снижение этого показателя на 16% [1]. Это связано со снижением частоты традиционных факторов риска, и прежде всего курения, уровня популяционного артериального давления (АД), а также улучшением качества лечения. Эти тренды наиболее выражены в странах с высоким уровнем экономического развития по сравнению со странами с низким и средним уровнем [3, 4].

ФАКТОРЫ РИСКА

Всего четыре поведенческих фактора риска «управляют» глобальной эпидемией ССЗ: курение, избыточное потребление алкоголя, нерациональное питание, низкая физическая активность. Регулярное курение ответственно за 10% всех смертей от ССЗ [5]. Превалентность этого фактора риска снижается среди лиц от 15 лет и старше как у мужчин, так и у женщин с 27% (2000 г.) до 21% (2013 г.) [6].

Избыточное потребление алкоголя было связано с 780 381 сердечно-сосудистой смертью в 2012 г. [7]. В

течение последнего десятилетия потребление алкоголя снижается в странах Восточной Европы и некоторых африканских странах [8]. В других западных странах тренды этого фактора риска разнонаправлены и связаны с различными ограничительными мерами в разных регионах Евросоюза [9].

Основными элементами нерационального питания, влияющими на сердечно-сосудистую смертность, являются: сатурированные жиры, трансжиры, соль и недостаточное потребление фруктов и овощей. Потребление сатурированных жиров и трансжиров в течение двух последних десятилетий в мире немного снизилось, однако остается высоким в ряде стран Африки, Латинской Америки и Южной Азии [10]. Недостаточное потребление фруктов и овощей связано с 11% смертей от КБС и с 9% – от инсульта [10]. Этот фактор все еще играет важную роль в мире, за исключением некоторых стран с высоким уровнем экономического развития [11]. Избыточное потребление соли также является важным фактором. Опыт Финляндии показывает, что ограничение соли снижает риск смерти от инсульта [12].

Глобальные данные по низкой физической активности ограничены. Однако частота этого фактора риска в странах с высоким уровнем экономического развития в 2 раза выше, чем в экономически низкоразвитых странах (33% против 17%) [5].

Высокая частота факторов риска и их вклад в сердечно-сосудистую смертность в мире привели к тому, что на 66-й Ассамблее ВОЗ в 2013 г. были приняты Глобальные цели профилактики и контроля ХНИЗ (табл. 1) [13].

Существуют и другие факторы риска, вносящие определенный вклад в сердечно-сосудистую смертность. Одним из этих факторов является нарушение обмена холестерина (ХС) и липопротеинов.

ДИСЛИПИДЕМИИ

Связь концентрации общего ХС и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с риском развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин установлена давно [14]. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 тыс. смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от КБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД [15].

Сама по себе гиперхолестеринемия не имеет симптомов, а лишь указывает на повышенный риск [16]. За исключением редких случаев наследственных расстройств обмена липидов, таких как семейная гиперхолестеринемия, повышенная концентрация ХС может быть связана с любым риском развития КБС. Для здорового некурящего человека она практически не имеет значения, но увеличивается с повышением числа других факторов риска и может быть в 10 раз выше для человека того же возраста, но курящего [17, 18]. Самый высокий абсолютный риск, ассоциированный с высокой концентрацией ХС, отмечен у людей, уже имеющих проявления КБС или страдающих сахарным диабетом [19].

Снижение уровня ХС в общей популяции значительно уменьшает вероятность развития новых случаев КБС. Уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1% ведет к снижению риска развития различных форм заболевания на 2,5%. Так, в США с 1968 г. смертность, связанная с ИБС, снизилась на 30%. Это в определенной мере, помимо других причин, связывается с уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны на 0,6–0,8 ммоль/л [20].

Таблица 1. Глобальные цели профилактики и контроля ХНИЗ к 2025 г. (адаптировано из [13])

Индикатор	Цель
Снижение преждевременной смертности от ССЗ, рака, диабета и хронических респираторных заболеваний	25%
Снижение избыточного потребления алкоголя	Как минимум 10%
Снижение уровня низкой физической активности	30%
Снижение уровня среднего потребления соли/натрия	30%
Снижение частоты курения	30%
Снижение частоты повышенного АД	25%
Повышение частоты диабета и ожирения	Остановить!
Количество пациентов, получающих лекарственную терапию и профилактическое консультирование (включая контроль гликемии) по поводу ангинозных приступов и инсульта	Как минимум 50%
Доступность основных медицинских технологий и препаратов, включая дженерики, необходимых для лечения основных ХНИЗ	Как минимум 80%

Показатели ХС и липопротеинов в настоящее время рассматриваются в рамках комплексной оценки риска. Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г., уровень общего ХС необходимо исследовать для оценки общего риска развития ССЗ при использовании шкалы SCORE [21]. Измерение уровня ЛПНП также рекомендуется в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценке сердечно-сосудистого риска, диагностике и лечении [21].

Связь концентрации общего ХС и липопротеинов низкой плотности с риском развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин установлена давно. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 тыс. смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от КБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД

Роль ЛПНП в развитии атеросклеротической бляшки подтверждается целым рядом молекулярных, патологических и эпидемиологических исследований. Исследование ARIC, включившее 13 342 лица, которым было проведено генотипирование, показало, что низкий уровень ЛПНП снижает риск развития ССЗ, несмотря на высокую превалентность других факторов риска [22]. Исходно низкие значения ЛПНП, в т. ч. генетически детерминированные, тоже ассоциировались с меньшим сердечно-сосудистым риском. Так, мутации аллелей PCSK9, связанные с более низким, чем в группе контроля, уровнем ЛПНП (на 0,5 ммоль/л), уменьшали инцидентность КБС на 50%, а различия на 1 ммоль/л снижали частоту этого заболевания уже на 88% [22, 23]. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) также было показано, что снижение уровня ЛПНП уменьшает риск сердечно-сосудистых событий. Так, в метаанализе СТТ снижение уровня ЛПНП с помощью статинов на 1,0 ммоль/л ассоциировалось со снижением относительного риска (ОР) смертности от всех причин на 10% (ОР 0,90, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–0,93), больших коронарных событий – на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,73–0,79), инсульта – на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,80–0,89) [24, 25].

ЦЕЛИ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

На сегодняшний день целевой уровень ЛПНП до конца не определен, поскольку существует неуклонная связь между уровнем снижения этого показателя и снижением риска. Кроме того, в исследованиях пока не выявлена концентрация ЛПНП, при которой польза или вред были бы определены [21].

Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г., основываясь на результатах РКИ со статинами, клинических наблюдений, исследований в области генетики и эпидемиологии, фундаменталь-

Таблица 2. Целевые уровни ЛПНП при проведении лечения (адаптировано из [21])

Группа риска SCORE	Целевой уровень ЛПНП	Класс	Уровень
Очень высокий	<1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл)	I	B
Высокий	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл)	I	B
Умеренный и низкий	<3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)	Ila	C

ных научных исследований определили целевые значения ЛПНП как основную мишень терапии нарушений липидного обмена (*табл. 2*).

В данных рекомендациях целевой уровень ЛПНП зависит от уровня риска SCORE, который оценивает фатальные сердечно-сосудистые события, связанные с атеросклерозом, в течение ближайших 10 лет. Данная шкала не оценивает общий риск, однако исследованиями установлено, что он приблизительно в три раза выше риска SCORE [21]. Стратегии вмешательства в зависимости от уровня риска и уровня ЛПНП представлены в *таблице 3*.

ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В основе терапии дислипидемий лежат изменение образа жизни и диета. Положительный эффект этих факторов представлен в *таблице 4*. Однако эти мероприятия не всегда эффективно снижают уровень ЛПНП до целевых значений, что требует применения более агрессивных профилактических стратегий.

РОЛЬ НУТРИЦЕВТИКОВ

Нутрицевтики потенциально способны модифицировать липидный спектр плазмы крови, что может уменьшить бремя ССЗ [25]. В настоящий момент к ним относят стеролы/станолы, полифенолы, спирулину.

Употребление стеролов/станолов в пищу ассоциировано с уменьшением уровня общего ХС, циркулирующего в крови человека [26]. Они преимущественно действуют на ЛПНП и очень незначительно – на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) [27, 28]. Механизм действия стеролов/станолов связан с уменьшением абсорбции ХС в кишечнике, регуляцией ЛПНП-рецепторов печени и уменьшением продукции эндогенного ХС [29]. Их регулярный прием в качестве биологической добавки может снизить уровень ЛПНП на 10% [30]. Метаанализ 15 РКИ подтвердил, что совместный прием стеролов/станолов и статинов приводил к дополнительному уменьшению концентрации ХС и ЛПНП, не влияя на ЛПВП и ТГ [31, 32]. Другой метаанализ исследований, где эти нутрицевтики добавлялись к диете, не продемонстрировал дополнительного снижения уровней липидного спектра [33]. Последний большой трайл подтвердил, что употребление фитостеролов может быть ассоциировано с уменьшением риска инфаркта миокарда у мужчин, но это не влияет на уменьшение риска ССЗ [34]. Такие противоречивые данные требуют дальнейших исследований.

Несколько исследований показали, что полифенолы способны влиять на концентрацию липидов плазмы [35]. Так, употребление здоровыми лицами 700 мг экстракта виноградных полифенолов в сутки ассоциировалось со снижением уровня ХС и ЛПНП [36]. Однако метаанализ 9 исследований, включивший 390 человек, не продемонстрировал никакого влияния на липидный спектр [37, 38]. Также существуют противоречивые данные о пользе ресвератрола. В последнем метаанализе не выявлено связи между ним и концентрацией ХС, ЛПНП, ТГ и глюкозой [39]. Метаанализ 6 исследований полифе-

Таблица 3. Стратегии вмешательства в зависимости от риска SCORE и уровня ЛПНП (адаптировано из [21])

Риск SCORE	Уровень ЛПНП				
	<70 мг/дл, <1,8 ммоль/л	70 до <100 мг/дл, 1,8 до <2,6 ммоль/л	100 до <155 мг/дл, 2,6 до <4,0 ммоль/л	155 до <190 мг/дл, 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл, ≥4,9 ммоль/л
Низкий	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия			
Умеренный	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Высокий	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Очень высокий	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии

нолов какао-бобов показал значимое снижение уровня ЛПНП, но только у лиц с повышенным риском ССЗ [40]. Flaviola Health Study продемонстрировало снижение концентрации ХС на 0,20 ммоль/л, ЛПНП – на 0,17 ммоль/л, повышение ЛПВП – на 0,10 ммоль/л у лиц с низким риском, в течение 1 мес. принимавших флавоноиды какао-бобов [41]. Однако несмотря на снижение показателей липидного спектра, вопрос влияния полифенолов какао-бобов на риск ССЗ остается открытым и требует проведения хорошо спланированных РКИ.

С другой стороны, метаанализы и исследования полифенолов зеленого и черного чая показали значимое уменьшение уровня ХС и ЛПНП при их регулярном употреблении. При этом черный чай был более эффективным в снижении уровня ЛПНП у лиц с гиперхолестеринемией и другими маркерами повышенного сердечно-сосудистого риска [42–45].

Еще одним нутрицевтиком, который может влиять на липидный спектр, является спирулина (*Spirulina Maxima*). В исследованиях и метаанализе была показана ее способность снижать уровень ХС и ЛПНП [46]. При этом выявлен дозозависимый эффект этой добавки на концентрацию липидов плазмы [47, 48].

Таблица 4. Влияние изменений образа жизни на уровень липидов [21]

Изменения образа жизни	Выраженность эффекта	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня общего ХС и ЛПНП		
Снижение количества трансжиров, поступающих с пищей	+++	A
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++	A
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Прием пищи, обогащенной фитостеролами	++	A
Употребление красного дробжевого риса	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	+	B
Увеличение уровня регулярной физической активности	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+/-	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Снижение употребления алкоголя	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Использование добавок, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ЛПВП		
Снижение потребления трансжиров с пищей	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Отказ от курения	+	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+/-	C
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+/-	C

СТАТИНЫ

Публикация рекомендаций по лечению дислипидемий с целью уменьшения атеросклеротического кардиоваскулярного риска у взрослых в 2013 г. открыла дискуссию о необходимости приема статинов для первичной профилактики и об их дозах [49].

Исследования по первичной и вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов показывают, что лечение 10 тыс. пациентов в течение 5 лет этими препаратами приводит к 1 случаю рабдомиолиза, 5 случаям миопатий, 75 новым случаям диабета и 7 – геморрагического инсульта, предотвращая при этом 1 тыс. событий у пациентов с ССЗ и 500 – у лиц с повышенным риском [50].

Несмотря на это, пациенты, принимающие статины, имеют значимый резидуальный риск. По данным метаанализов, в течение 5 лет остаточный риск больших сердечно-сосудистых событий составил 22% среди пациентов с ССЗ и 10% – среди лиц без ССЗ [51, 52]. По данным исследований, ЛПНП является маркером резидуального риска даже при снижении его уровня до менее чем 2 ммоль/л [53, 54]. Однако остаточный риск может быть связан и с влиянием других факторов, которые могут быть индивидуальными у различных пациентов [55].

Исследование IMPROVE-IT, в которое были включены пациенты, перенесшие острый коронарный синдром и получающие симвастатин или симвастатин + эзетимиб, показало, что добавление второго препара-

та снижало уровень ЛПНП приблизительно на 24%. Результатом этого стало значимое снижение риска сердечно-сосудистых событий после 7 лет наблюдения (отношение шансов (ОШ) 0,94, 95% ДИ 0,89–0,99, $p = 0,016$) [56]. Однако стало сюрпризом отсутствие влияния дополнительного снижения уровня ЛПНП на смертность от всех причин и кардиоваскулярную смертность. Следует отметить, что предыдущие исследования, сравнивающие стандартные и высокие дозы статинов, также не продемонстрировали положительного влияния на смертность от всех причин [57].

ИНГИБИТОРЫ PCSK9

В 2015 г. Food and Drug Administration одобрила два новых липид-модифицирующих препарата, относящихся к группе ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), – эволокумаб и алирокумаб. Механизм действия этой группы препаратов связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, что ведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности и, как следствие, к уменьшению циркулирующих ЛПНП [21]. Эти препараты применяются как дополнительная терапия к диете и максимально переносимой дозе статинов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или назначаются при наличии атеросклеротического заболевания, требующего снижения уровня ЛПНП. Эволокумаб имеет дополнительное показание – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия [58].

Кроме этих двух препаратов сегодня исследуется еще один ингибитор PCSK9 – LY3015014. Четвертый из этой группы препарат – бокоцизумаб был отозван в связи с высокой иммуногенностью и недостаточным снижением уровня ЛПНП [59].

Одним из первых исследований, подтвердивших эффективность эволокумаба, было The Open-Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-cholesterol (OSLER), включившее 4 465 пациентов, завершивших одно из 12 исследований II-III фазы и получавших препарат в дозе 420 мг каждые 4 нед. [60]. В этом исследовании в группе эволокумаба было достигнуто снижение уровня ЛПНП на 61%. Частота серьезных нежелательных явлений не отличалась от таковой в контрольной группе (7,5% против 7,5%, $p > 0,05$). Снижение частоты комбинированной точки (смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация, инсульт, транзиторная ишемическая атака и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) в OSLER составила 53% (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,28–0,78) [60].

В исследовании FOURIER, включившем 27 564 пациента с атеросклеротическим заболеванием и ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, оценивались уровень снижения ЛПНП и его влияние на смертность [61]. 81% участников этого трайла имели инфаркт миокарда в анамнезе и средний уровень ЛПНП 2,4 ммоль/л. На фоне подкожного введения эволокумаба снижение уровня ЛПНП составило 59%, 42%

пациентов достигли целевых значений этого показателя. После 2,2 года наблюдения частота первичной комбинированной конечной точки уменьшилась на 15% (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,79–0,92, $p < 0,001$), а вторичной конечной точки – на 20% (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,73–0,88, $p < 0,001$). Анализ показал, что абсолютный риск различался между группой эволокумаба и контрольной группой на 2% к трем годам наблюдения. При этом количество пациентов, которым необходимо лечить, составило 50 [61]. Кроме того, в исследовании GLAGOV, включившем 968 пациентов с КБС, подтвержденной коронароангиографией, было показано значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки при приеме эволокумаба по сравнению с таковым в группе, получавшей монотерапию статинами ($-0,95\%$, $p < 0,001$ против $+0,05\%$, $p > 0,05$). Примечательно, что в этом исследовании 98% пациентов уже принимали статины [62].

Благодаря применению современных достижений медицины в лечении дислипидемий возможно значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако они не всегда доступны пациентам, что требует разработки стратегий, которые помогут не только «приблизить» их к реальной клинической практике, но значительно снизить стоимость терапии при сохранении ее эффективности

Были опасения, что такое значительное снижение уровня ЛПНП будет иметь негативное влияние на развитие нейрокогнитивных событий. В исследовании OSLER их частота составила 0,9% в группе эволокумаба и 0,3% в группе контроля. Однако эти данные не подтвердились в субисследовании EBBINGHAUS, куда было включено 1 974 пациента [63].

С учетом того, что ингибиторы PCSK9 являются моноклональными антителами и только вышли на рынок, ориентировочная ежегодная стоимость терапии этими препаратами оценивается в 14 тыс. долл. США. Учитывая, что около 20 млн человек соответствуют показаниям к их применению, ориентировочное бремя лечения дислипидемий в США составляет 280 млрд долл. в год [64]. Однако такая стоимость значительно превышает приемлемое значение QALY менее 100 тыс. долл., что отражается на частоте разрешения использования этих препаратов контролирующими органами [65]. Исследование Symphony study продемонстрировало, что около 80% первичных назначений ингибиторов PCSK9 в США были отозваны, и только 25–50% пациентов в итоге получили необходимый препарат [66].

Эти данные не соответствуют двум последним целям Глобальной профилактики ХНИЗ, что ставит вопрос о необходимости разработки новых подходов к лечению пациентов с дислипидемией. Так, одним из вариантов снижения стоимости и увеличения доступности технологий для лечения дислипидемии является создание алгоритма STEP-терапии (пошаговой терапии) [67]. Шаг 1

включает в себя назначение обычной липид-модифицирующей терапии (в т. ч. и дженериков). Шаг 2 – назначение оригинальных препаратов в соответствии с предпочтениями плательщика, страховых компаний и системы медицинской помощи. Шаг 3 – назначение других оригинальных препаратов, в т. ч. имеющих высокую стоимость [67].

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Перспективы лечения дислипидемий сегодня связаны с ингибированием PCSK9. В ряде исследований на животных было показано, что введение «малой интерферирующей РНК» (siRNA) позволяет значимо снизить уровень PCSK9. Дальнейшее изучение siRNA привело к созданию инклизирана – длительно действующего синтетического аналога siRNA, который имеет подкожный путь введения. Исследование I фазы на здоровых добровольцах показало, что однократное введение 300 мг инклизирана снижало уровень PCSK9 на 75%, а ЛПНП – на 51% до 6 мес. и дольше. Две дозы препарата снижали уровень ЛПНП на 57% за 6 мес. [68]. Инклизиран хорошо переносился, что позволило планировать исследования III фазы [69].

В настоящее время также ведутся интенсивные исследования в области поиска эффективных лекарственных

препаратов, способных повышать уровень ЛПВП и апоА1. Среди них основной интерес представляют пептиды-миметики апоА1, которые не только способствуют высвобождению ХС из клеток, но и обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря применению современных достижений медицины в лечении дислипидемий возможно значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако они не всегда доступны пациентам, что требует разработки стратегий, которые помогут не только «приблизить» их к реальной клинической практике, но значительно снизить стоимость терапии при сохранении ее эффективности.

Лечение дислипидемий должно основываться не только на применении лекарственных препаратов, но и на модификации традиционных факторов риска, что может дополнительно улучшить прогноз пациента.

Наиболее перспективными препаратами, позволяющими значительно уменьшить бремя дислипидемий в клинической практике, являются ингибиторы PCSK9, которые наиболее эффективно снижают не только уровень ЛПНП, но и сердечно-сосудистый риск.



ЛИТЕРАТУРА

- Global Health Estimates: Deaths, disability-adjusted life year (DALYs), years of life lost (YLL) and years lost due to disability (YLD) by cause, age and sex, 2000–2012. Geneva: World Health Organization. Доступно по ссылке: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*, 2014, 129: 1483–92.
- Di Cesare M, Bennett JE, Best N et al. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries. *Int J Epidemiol*, 2013, 42: 838–48.
- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2013.
- World Health Organization. WHO global report on trends in tobacco smoking 2000–2025. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/reportontrendstobaccosmoking/en/> Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Rehm J, Shield KD, Roerecke M et al. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview. *BMC Public Health*, 2016, 16: 363.
- Allamani A, Prina F. Why the Decrease in Consumption of Alcoholic Beverages in Italy between the 1970s and the 2000s? Shedding Light on an Italian Mystery. *Contemporary Drug Problems*, 2007, 34: 187–197.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO, 2014.
- Micha R, Khatibzadeh S, Shi P et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*, 2014, 348: 2272.
- World Health Organization. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO Press, 2009.
- Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). Доступно по ссылке: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/> Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*, 2010, 39: 504–18.
- World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: WHO Press, 2013.
- Lewington S et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*, 2007, 370: 1829–1839.
- Ridker PM et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 2010, 376: 333–341.
- Bollyky TJ et al. Understanding The Relationships Between Noncommunicable Diseases, Unhealthy Lifestyles, And Country Wealth. *Health Aff (Millwood)*, 2015, 34(9): 1464–1471.
- Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз. *Рос. педиатр. журн.*, 2015, 18(4): 36–42.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364: 937–952.
- Джангиров Т.Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. *Кардиология*, 2005, 45(10): 55–61.
- Мировая статистика здравоохранения – 2013. Женева: ВОЗ, 2014. 168 с.
- Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 года. *Российский кардиологический журнал*, 2017, 5(145): 7–77.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs NH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1264–1272.
- Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*, 1991, 303: 276–282.

24. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 1986, 256: 2823–2828.
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1397–1405.
26. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*, 2016, 32: 1179–92.
27. Andersson SW, Skinner J, Ellegard L et al. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: A cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58: 1378–85.
28. Wang P, Chen YM, He LP et al. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in Chinese adults: A cross-section study. *PLoS One*, 2012, 7: e32736.
29. Gylling H, Plat J, Turley S et al. for the European atherosclerosis society consensus panel on phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2014, 232: 346–60.
30. De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem*, 2003, 14: 362–9.
31. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 1494–503.
32. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*, 2014, 112: 214–9.
33. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 1494–503.
34. Han S, Jiao J, Xu J et al. Effects of plant stanol or stanol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2016, 6: 31337.
35. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition- the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22: 1067–75.
36. Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Ramezani F. Effects of red grape juice consumption on high density lipoprotein-cholesterol, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and homocysteine in healthy human volunteers. *Open Biochem J*, 2010, 4: 96–9.
37. Yubero N, Sanz-Buenhombre M, Guadarrama A et al. LDL cholesterol-lowering effects of grape extract used as a dietary supplement on healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64: 400–6.
38. Feringa HH, Laskey DA, Dickson JE et al. The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111: 1173–81.
39. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors—Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 47–55.
40. Jia L, Liu X, Bai YY et al. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92: 218–25.
41. Sansone R, Rodriguez-Mateos A, Heuel J et al. Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomized, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study. *Br J Nutr*, 2015, 114: 1246–55.
42. Zheng XX, Xu YL, Li SH et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 601–10.
43. Kim A, Chiu A, Barone MK et al. Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111: 1720–9.
44. Hartley L, Flowers N, Holmes J et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 18: CD009934.
45. Zhao Y, Asimi S, Wu K et al. Black tea consumption and serum cholesterol concentration: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 2015, 34: 612–9.
46. Torres-Duran PV, Ferreira-Hermosillo A, Juarez-Oropeza MA. Antihyperlipemic and antihypertensive effects of *Spirulina maxima* in an open sample of Mexican population: a preliminary report. *Lipids Health Dis*, 2007, 6: 33.
47. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG et al. The hypolipidaemic effects of *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) supplementation in a Cretan population: a prospective study. *J Sci Food Agric*, 2014, 94: 432–7.
48. Serban MC, Sahebkar A, Dragan S et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of *Spirulina* supplementation on plasma lipid concentrations. *Clin Nutr*, 2016, 35: 842–51.
49. Stone NG, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 pt B): 2889–2934.
50. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532–2561.
51. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, for the Cholesterol Treatment Trialists, 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.
52. Baigent C, Keech A, Kearney PM, for the Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267–1278.
53. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, for the Cholesterol Treatment Trialists, 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.
54. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, for the Cholesterol Treatment Trialists, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012, 380: 581–590.
55. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008, 102: 1–34.
56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387–2397.
57. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA et al. Adding ezetimibe to simvastatin for the secondary prevention of cardiovascular disease: is it useful? *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 3025–3026.
58. Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers – issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clinical Cardiology*, 2017, 40: 243–254.
59. Wong ND, Rosenblit PD, Greenfield RS. Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(Suppl 1): 11–20.
60. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. For the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolucumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1500–9.
61. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713–1722.
62. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 316: 2373–84.
63. No Evidence of Cognitive Issues When Evolocumab Added to Statin Therapy. Доступно по ссылке: <http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2017/03/17/11/11/sat-8am-no-evidence-of-cognitive-issues-when-evolocumab-added-to-statin-therapy>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
64. Ioannidis JPA. Inconsistent Guideline Recommendations for Cardiovascular Prevention and the Debate About Zeroing in on and Zeroing LDL-C Levels With PCSK9 Inhibitors. Доступно по ссылке: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2645741?resultClick=1>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
65. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*, 2016, 316: 743–53.
66. PCSK9 inhibitors: payer dynamics. Symphony Health Solutions website. Доступно по ссылке: <http://science.sciencemag.org/content/232/4746/34.long>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
67. Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon R. PCSK9 inhibitor access barriers – issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clinical Cardiology*, 2017, 40: 243–254.
68. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*, 2017, 376: 41–51.
69. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. LBCT.03: Insights from new therapeutic trials for lipids. ORION-1. Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by RNA interference. Planned interim analysis of a multi-center randomized controlled dose-finding trial. American Heart Association's Scientific Sessions 2016. November 12–16, 2016, New Orleans, LA.