

Медикаментозна терапія при гиперхолестеринемії. Ключевые положения американского руководства ATP III

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис»

Актуальність проблеми

Начинаючи з 1995 г. в Україні відзначається прогресуючий ріст смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), досягшої в 2008 г. одного з найвищих рівнів в Європі — 63,6%, причому в структурі смертності від ССЗ перше місце (66,8%) займає ішемічна хвороба серця (ІХС). Щорічно в Україні реєструють близько 50 тис. нових випадків інфаркту міокарда (в 2008 г. — 50 368) (Бабушкіна А.В., 2009).

В наші часи необхідність корекції гиперхолестеринемії у пацієнтів з ССЗ не викликає сумнівів. З появою статинів — групи препаратів, завдяки якій в кінці ХХ в. став можливим по-істині революційний переворот в кардіології, і з розвитком доказателісної медицини стало очевидним, що сьогодні існує єдиний шлях патогенетичного лікування атеросклерозу — ефективна гіполіпідемічна терапія і зниження в крові рівня атерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНП) (Солошенко О., 2009).

Таким чином, в складившійся ситуації, коли в Україні ССЗ лідирують серед причин смертності і інвалідності, застосування статинів особливо актуально. Однак, незважаючи на обширну доказателісну базу досліджень, підтверджуючих ефективність статинів при первинній і вторинній профілактиці ССЗ, можливості цієї групи препаратів до сих пор використовуються в нашій країні не в повній мірі. Юрій Николаевич Сиренко, доктор медичних наук, професор, головний кардіолог МЗ України, завідувач відділом симптоматических гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско АМН України» вважає, що сьогодні в Україні склалася катастрофічна ситуація з призначенням препаратів цієї групи. Так, за приблизительними підрахунками, в 2008 г. <1% пацієнтів отримали стільки необхідного лікування. А оскільки застосування статинів доведено сприяє зниженню смертності внаслідок ССЗ, це являється недопустимим. Вот чому в складившійся ситуації не можна залишатися байдужими! (Солошенко О., 2009).

Даною публікацією, підготовленою при підтримці компанії «Берлін-Хемі

Менаріні», ми хочемо ще раз привертати увагу практикуючих лікарів до обговорюваної проблеми і нагадати ключові положення одного з основних світових керівництв по веденню пацієнтів з гиперхолестеринемією — американського доказателісного клінічного керівництва ATP III (от короткого названня 3-го керівництва 2001 г. — *Adult Treatment Panel III*), підготовленого Комісією експертів Національної освітньої програми США по холестерину (National Cholesterol Education Program — NCEP) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002), а також доповнення до цього керівництва, опублікованому Координаційним комітетом NCEP в 2004 г. (Grundey S.M. et al., 2004)*.

Важко підкреслити, що основні рекомендації по веденню пацієнтів з гиперхолестеринемією, викладені в ATP III, знаходять відображення і в сучасних національних рекомендаціях по діагностиці, профілактиці і ліченню дисліпідемії (Коваленко В.М. (ред.), 2009).

ATP III (Adult Treatment Panel III)

Одна з основних цілей ATP III — на основі наукових даних скласти керівництво, що допомагає спеціалістам і громадськості приймати належні заходи для зниження ризику ІХС і ССЗ.

Підкреслюється, що ефективне виявлення, оцінка і терапія гиперхолестеринемії у дорослих можуть сприяти зниженню захворюваності і смертності внаслідок ІХС.

Польза от снижения уровня ХС в отношении смертности. Терапія, направлена на зниження рівня ЛПНП, сприяє зниженню загальної смертності (тобто продовжує життя за рахунок зниження захворюваності ІХС). Ця користь від терапії не була точно встановлена в раніше проведених дослідженнях, в яких застосовувалися обмежені за кількістю втручання

зниженням рівня ХС (на 10%); в деяких з вказаних досліджень встановлено небагаті ефекти в відношенні захворювань, не пов'язаних з ІХС. Однак в клінічних дослідженнях з застосуванням статинів, в яких рівень ХС знижувався на 20% і не підвищувалася смертність внаслідок захворювань, не пов'язаних з ІХС, неопровержимо доведено зниження смертності.

Польза от снижения уровня ХС при вторичной профилактике в отношении смертности. Дані про користь зниження рівня ХС для продовжителісності життя особливо переконливі у пацієнтів з ІХС і інших груп високого ризику, що обумовлено високою смертністю в найближчий період при відсутності лікування пацієнтів даних груп, а також великою частотою випадків смерті внаслідок ІХС. У осіб з встановленою ІХС зменшення кількості випадків смерті внаслідок ІХС в результаті проведення ефективної гіпохолестеринемічної терапії неоспоримо перевищує значимість будь-яких побічних ефектів медикаментозного лікування.

Польза от снижения уровня ХС при первичной профилактике в отношении смертности. Результати клінічних досліджень, пов'язаних з первинною профілактикою з застосуванням статинів, продемонстрували значительне зниження смертності внаслідок ІХС, відсутність підвищення смертності, не обумовленої ІХС, а також чіткі тенденції до зниження загальної смертності. В зв'язі з меншою частотою випадків смерті, обумовлених ІХС, в дослідженнях по первинній профілактиці (по порівнянню з відзначаємою при вторинній профілактиці) остання тенденція не вважається значимою. Клінічні дослідження з застосуванням статинів проводили в середньому впродовж 5 років; дослідження більшої тривалості служать більш наглядним свідченням потенціального впливу на протязі всієї життя пацієнта зниження ХС на смертність. Відсутність загального зниження смертності при проведенні клінічних досліджень по первинній профілактиці до відкриття статинів можна пояснити незначительним зниженням рівня ХС (<10%) і в деяких випадках — небагатими ефектами в відношенні захворювань, не пов'язаних з ІХС,

*Розширений реферат керівництва на російській мові — см. Стасокукоцкій А.Л. (переклад і редакція), 2005).

которые не отмечали при терапии статинами.

В руководстве рассматриваются следующие вмешательства и практики:

1. Определение уровня липопротеинов натощак (общего холестерина — ХС, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности и триглицеридов — ТГ).

2. Выявление основных факторов риска, а также факторов риска, обусловленных «нездоровым» образом жизни, и новых факторов риска.

3. Определение 10-летнего риска ИБС по Фрэнкингемской шкале оценки риска (Framingham scoring).

Оценка риска — первый этап в системе мер по снижению риска

Базовый принцип профилактики состоит в корректировке в зависимости от величины абсолютного риска у каждого пациента интенсивности терапии, направленной на снижение риска. Следовательно, первым этапом в выборе гипохлипидемической терапии для снижения ЛПНП является оценка степени риска у данного пациента. Оценка риска требует определения уровня ХС ЛПНП в рамках комплексного анализа липопротеинов и выявления сопутствующих факторов риска

ХС ЛПНП — первоопределенная цель терапии

Результаты экспериментов на животных, лабораторных и эпидемиологических исследований, а также изучение генетических форм гиперхолестеринемии свидетельствуют о том, что повышенный уровень ХС ЛПНП является основной причиной ИБС. Кроме того, в недавно проведенных исследованиях получены устойчиво воспроизводимые результаты, доказывающие, что терапия, направленная на уменьшение уровня ЛПНП, снижает риск развития ИБС. Исходя из этого, в АТР III сохранено определение, согласно которо-

му повышенный уровень ХС ЛПНП является первоопределенной целью гипохлипидемической терапии. Поэтому первоопределенные цели терапии и критические уровни, при которых необходимо ее начинать, указаны по отношению к ХС ЛПНП.

Первичная и вторичная профилактика ИБС посредством гипохлипидемической терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП, предполагает

1. Лечебные изменения образа жизни (therapeutic lifestyle changes) (ЛИОЖ), в том числе диетотерапию, уменьшение массы тела и повышение физической активности (схема 1).

2. Медикаментозную терапию, включающую ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, никотиновую кислоту и производные фибровой кислоты (фибраты).

Медикаментозная терапия для достижения целевого уровня ХС ЛПНП

Часть пациентов с высоким ближайшим и отдаленным риском развития ИБС дополнительно к проведению ЛИОЖ нуждаются в назначении гипохлипидемических средств для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). В табл. 2 приведены целевые и критические уровни ХС ЛПНП из АТР III, а также предлагаемые в дополнении 2004 г. изменения алгоритма лечения в отношении ХС ЛПНП на основании доказательств, полученных в последних клинических испытаниях (Grundy S.M. et al., 2004). Важные изменения указаны в примечаниях к табл. 2 и резюмированы ниже в табл. 3.

При медикаментозной терапии всегда необходимо неукоснительно продолжать проведение ЛИОЖ. К средствам, влияющим на метаболизм липопротеинов, в настоящее время относятся ингибиторы

ГМГ-КоА редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и фибраты (табл. 4).

Вторичная профилактика: медикаментозная терапия при ИБС и рисках, эквивалентных ИБС

У лиц с ИБС и рисками, эквивалентными ИБС, цель терапии состоит в достижении уровня ХС ЛПНП < 100 мг/дл (см. табл. 1 и 2). Большинству пациентов с ИБС необходимо проведение медикаментозного лечения для снижения ЛПНП. Другие липидные факторы риска также могут стать основанием для назначения фармакотерапии. Независимо от того, применяют или не применяют фармакотерапию для изменения уровня липидов в крови, наличие нелипидных факторов риска требует внимания врача и принятия мер для их устранения.

У лиц, госпитализированных по поводу основного коронарного события, необходимо при госпитализации или в течение 24 ч после нее измерить уровень ХС ЛПНП. На основании этого можно принимать решение о тактике лечения. В целом, лицам, госпитализированным по поводу коронарного события или хирургического вмешательства на коронарных артериях, следует перед выпиской назначить медикаментозное лечение в случае, если уровень ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл. При уровне ЛПНП 100–129 мг/дл следует принять клинически обоснованное решение о целесообразности назначения медикаментозной терапии до выписки из больницы, учитывая, что уровень ХС ЛПНП начинает снижаться на протяжении нескольких часов после развития события и значительно снижается через 1–2 сут после этого и может оставаться низким в течение многих недель. Поэтому исходный уровень ХС ЛПНП, установленный при госпитализации, может быть значительно ниже обычно отмечаемого у данного пациента. Некоторые специалисты полагают, что медикаментозную терапию следует проводить всякий раз, когда при госпитализации по поводу патологического состояния, связанного с ИБС, уровень ХС ЛПНП составляет > 100 мг/дл. Начало фармакотерапии до выписки пациента имеет 2 преимущества. Во-первых, в это время у больных особенно высокая мотивация для выполнения всех вмешательств, направленных на снижение риска. Во-вторых, неудача на начальном этапе проведения лечения является одной из причин «пробела в терапии», поскольку амбулаторное наблюдение часто менее адекватно и систематично.

ЛПНП-снижающая терапия в целях первичной профилактики

Критические уровни ЛПНП для решения вопроса о медикаментозной терапии при первичной профилактике — см. табл. 1 и 2. Общий подход к проведению лекарственной терапии отражен на схеме 2.

Вопрос о начале проведения лекарственной терапии в целях первичной профилактики, как правило, решается при

Схема 1



Таблица 1

Группа риска	Целевые и критические уровни ХС ЛПНП для ЛИОЖ и медикаментозной терапии у лиц 3 групп риска		
	Целевой уровень ХС ЛПНП, мг/дл	Уровень ЛПНП для начала ЛИОЖ, мг/дл	Уровень ЛПНП, при котором рекомендуется фармакотерапия, мг/дл
ИБС или риски, эквивалентные ИБС (10-летний риск >20%) >2 факторов риска (10-летний риск <20%)	<100	>100	>130 (при 100–129 мг/дл: рассмотреть вопрос о вариантах фармакотерапии) ¹ При 10-летнем риске 10–20%: >130
0–1 фактор риска ²	<130	>130	При 10-летнем риске <10%: >160 >190 (при 160–190 мг/дл: рассмотреть вопрос о вариантах фармакотерапии, снижающей ЛПНП)

¹Некоторые специалисты рекомендуют в данной группе применение лекарственных препаратов для снижения ЛПНП в случаях, когда посредством ЛИОЖ невозможно достичь целевого уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл. Другие специалисты предпочитают применять лекарственные средства, преимущественно влияющие на уровень ТГ и ЛПВП, например никотиновую кислоту или фибраты. Также возможно принятие клинического решения об отсрочке проведения фармакотерапии в этой подгруппе пациентов.

²Почти у всех лиц с 0–1 фактором риска 10-летний риск составляет <10%, поэтому необходимость в его оценке отсутствует.

Таблица 2

Целевые и критические уровни ХС ЛПНП (из АТР III) для проведения ЛИОЖ и медикаментозной терапии у пациентов различных групп риска, а также предлагаемые изменения на основании данных последних клинических испытаний

Группа риска	Целевой уровень ХС ЛПНП, мг/дл	Критический уровень ХС ЛПНП, при котором рекомендуется принятие мер, мг/дл	
		ЛИОЖ	Медикаментозная терапия
Высокий риск: ИБС ¹ или риск, эквивалентный ИБС ² (10-летний риск >20%)	<100 (по усмотрению: <70) ³	>100 ⁴	>100 ⁴ (<100 мг/дл: рассмотреть вопрос о вариантах медикаментозной терапии) ¹⁰
Умеренно высокий риск: >2 фактора риска ³ (10-летний риск 10–20%) ⁴	<130 ⁷	>130 ⁴	>130 (100–129 мг/дл: рассмотреть вопрос о вариантах медикаментозной терапии) ¹¹
Умеренный риск: >2 фактора риска ³ (10-летний риск <10%) ⁴	<130	>130	>160
Низкий риск: 0–1 фактора риска ³	<160	>160	>190 (160–189 мг/дл: гиполипидемическая терапия по усмотрению) ⁸

¹ИБС включает наличие в анамнезе указаний на инфаркт миокарда, нестабильную или стабильную стенокардию, хирургические вмешательства на коронарных артериях (ангиопластика или шунтирование) или же доказательства клинически значимой ишемии миокарда.

²Риски, эквивалентные ИБС, включают клинические проявления некоронарных форм атеросклероза (атеросклероз периферических артерий, аневризма брюшной аорты и атеросклероз сонных артерий [транзиторные ишемические атаки или инсульт в результате поражения сонных артерий, или обструкция сонной артерии >50%]), сахарный диабет и множественные (>2) факторы риска при 10-летнем риске развития тяжелых форм ИБС >20%.

³Факторы риска включают табакокурение, артериальную гипертензию (АД >140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных лекарственных средств), низкий уровень ХС ЛПВП (<40 мг/дл), раннее развитие ИБС в семейном анамнезе (ИБС у родственника первой степени родства по мужской линии в возрасте <55 лет; ИБС у родственника первой степени родства по женской линии в возрасте <65 лет) и возраст (мужчины >45 лет; женщины >55 лет).

⁴В сети Интернет имеются специальные калькуляторы для подсчета 10-летнего риска, которые можно найти по адресу: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

⁵Почти все лица с 0–1 фактором риска имеют 10-летний риск <10%, поэтому нет необходимости в оценке у них этого показателя.

⁶Наличие очень высокого риска свидетельствует о целесообразности достижения необязательного целевого уровня ХС ЛПНП порядка <70 мг/дл, а у пациентов с высоким уровнем ТГ – достижения ХС липопротеинов невысокой плотности (сумма ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ХС ЛПНП) порядка <100 мг/дл.

⁷Целевой уровень ХС ЛПНП по усмотрению – <100 мг/дл.

⁸Каждый пациент группы высокого или умеренно высокого риска, имеющий факторы риска, связанные с образом жизни (например ожирение, низкая физическая активность, повышенный уровень ТГ, низкий уровень ХС ЛПВП или метаболический синдром), является, независимо от уровня ХС ЛПНП, кандидатом для проведения ЛИОЖ для изменения этих факторов риска.

⁹Гиполипидемическую терапию для снижения уровня ЛПНП рекомендуется проводить с интенсивностью, позволяющей достичь не менее 30–40% снижения уровня ХС ЛПНП.

¹⁰Если исходный уровень ХС ЛПНП составляет <100 мг/дл, то назначение гиполипидемического средства для снижения уровня ЛПНП является терапией по усмотрению на основании результатов имеющихся клинических испытаний. Если у пациента группы высокого риска низкий уровень ХС ЛПВП или высокий уровень ТГ, можно рассмотреть вопрос о целесообразности назначения препарата группы фибратов или никотиновой кислоты в комбинации с гиполипидемическим средством для снижения ЛПНП.

¹¹Если у пациентов группы умеренно высокого риска уровень ХС ЛПНП (исходный или при проведении ЛИОЖ) составляет 100–129 мг/дл, то назначение гиполипидемического средства для достижения уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл является терапией по усмотрению, исходя из результатов имеющихся клинических испытаний.

Таблица 3

Рекомендации по изменению примечаний к алгоритму лечения (из АТР III) для снижения уровня ХС ЛПНП

- ЛИОЖ остается важным методом клинического ведения пациентов. ЛИОЖ способствует снижению риска сердечно-сосудистой патологии посредством нескольких механизмов дополнительно к снижению уровня ЛПНП.
- У лиц группы высокого риска рекомендуемый целевой уровень ХС ЛПНП составляет <100 мг/дл.
- Целевой уровень ХС ЛПНП <70 мг/дл является терапией по усмотрению на основании данных имеющихся клинических испытаний, в особенности для пациентов группы очень высокого риска.
- Если ХС ЛПНП составляет >100 мг/дл, то одновременно с изменениями образа жизни показано назначение гиполипидемического средства для снижения содержания ЛПНП.
- Если исходный уровень ХС ЛПНП составляет <100 мг/дл, то назначение гиполипидемического средства для достижения уровня ХС ЛПНП <70 мг/дл является терапией по усмотрению на основании данных имеющихся клинических испытаний.
- Если у пациента группы высокого риска низкий уровень ХС ЛПВП или высокий уровень ТГ, можно рассмотреть вопрос о целесообразности назначения препарата группы фибратов или никотиновой кислоты в комбинации с гиполипидемическим средством для снижения содержания ЛПНП. Если уровень ТГ составляет >200 мг/дл, то ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) являются второстепенной целью терапии, с целевым уровнем на 30 мг/дл выше установленного целевого уровня ХС ЛПНП.
- Для пациентов группы умеренно высокого риска (>2 факторов риска, 10-летний риск составляет 10–20%) рекомендуемый целевой уровень ХС ЛПНП составляет <130 мг/дл; целевой уровень ХС ЛПНП <100 мг/дл является терапией по усмотрению на основании данных имеющихся клинических испытаний. Если уровень ХС ЛПНП (исходный или в случае ЛИОЖ) составляет 100–129 мг/дл, то назначение гиполипидемического средства для достижения уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл является терапией по усмотрению на основании данных имеющихся клинических испытаний.
- Каждый пациент группы высокого или умеренно высокого риска, имеющий факторы риска, связанные с образом жизни (например ожирение, низкая физическая активность, повышенный уровень ТГ, низкий уровень ХС ЛПВП или метаболический синдром), является, независимо от уровня ХС ЛПНП, кандидатом для проведения ЛИОЖ для изменения этих факторов риска.
- Лицам группы высокого или умеренно высокого риска рекомендуется проводить гиполипидемическую терапию для снижения содержания ЛПНП с интенсивностью, позволяющей достичь не менее 30–40% снижения уровня ХС ЛПНП.
- Что касается лиц групп более низкого риска, то данные последних клинических испытаний не дают оснований для изменения целевых и критических уровней для проведения терапии.

3-м посещении врача в рамках проведения диетотерапии (приблизительно через 12 нед после начала ЛИОЖ и ее неэффективности в достижении целевого уровня

ЛПНП) (см. схему 1). Даже после начала медикаментозной терапии следует продолжать ЛИОЖ. Как и в случае ЛИОЖ, главной целью медикаментозной терапии

является достижение целевого уровня ХС ЛПНП. В связи с этим необходимо применение фармакотерапии. Обычно начинают с препаратов группы статинов,

Таблиця 4

Лекарственные средства, влияющие на обмен липопротеинов

Группа лекарственных средств	Влияние на уровень липидов/липопротеинов	Побочные эффекты	Противопоказания	Результаты клинических испытаний
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) ¹	ЛПНП: ↓ на 18–55% ЛПВП: ↑ на 5–15% ТГ: ↓ на 7–30%	- Миопатия - Повышение активности печеночных ферментов	Абсолютные: • активная или хроническая форма болезни печени Относительные: • одновременное применение некоторых препаратов ²	Уменьшение количества случаев развития основных коронарных событий, смерти вследствие ИБС, необходимости в проведении операций на коронарных сосудах, случаев инсульта, снижение общей смертности
Секвестранты желчных кислот ³	ЛПНП: ↓ на 15–30% ЛПВП: ↑ на 3–5% ТГ: отсутствует	- Желудочно-кишечные расстройства - Запор - Ухудшение всасывания других лекарственных средств	Абсолютные: • дисбеталипопротеинемия • уровень ТГ > 400 мг/дл Относительные: • уровень ТГ > 200 мг/дл	Уменьшение количества основных коронарных событий и случаев смерти вследствие ИБС
Препараты никотиновой кислоты ⁴	ЛПНП: ↓ на 5–25% ЛПВП: ↑ на 15–35% ТГ: ↓ на 20–50%	- Приливы крови - Гипергликемия - Гиперурикемия (или подагра) - Расстройство со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта - Гепатотоксичность	Абсолютные: • хроническая болезнь печени • тяжелая форма подагры Относительные: • сахарный диабет • гиперурикемия • пептическая язва	Уменьшение количества основных коронарных событий и, возможно, общей смертности
Фибраты ⁵	ЛПНП: ↓ на 5–20% (возможно повышение при высоком уровне ТГ) ЛПВП: ↑ на 10–20% ТГ: ↓ на 20–50%	- Диспепсия - Холелитиаз - Миопатия - Необъяснимые случаи смерти вследствие заболеваний, не относимых к ИБС, в исследовании ВОЗ	Абсолютные: • тяжелая болезнь почек • тяжелая болезнь печени Относительные: • уровень ТГ > 200 мг/дл	Уменьшение количества основных коронарных событий

¹Суточные дозы: ловастатин – 20–80 мг, симвастатин – 20–80 мг, флувастатин – 20–80 мг, аторвастатин – 10–80 мг, церивастатин – 0,4–0,8 мг.²Циклоспорин, макролидные антибиотики, различные противогрибковые препараты и средства, ингибирующие ферменты системы цитохрома P450 (необходима осторожность при назначении фибратов и препаратов никотиновой кислоты).³Суточные дозы: коlestирамин – 4–16 г, коlestипол – 5–20 г, колезевелам – 2,6–3,8 г.⁴Суточные дозы препаратов никотиновой кислоты: с немедленным высвобождением (в кристаллической форме) – 1,5–3 г, с замедленным высвобождением – 1–2 г, с длительным высвобождением – 1–2 г.⁵Суточные дозы: гемфиброзил – по 600 мг 2 раза в сутки, фенофибрат – 200 мг, клофибрат – по 1000 мг 2 раза в сутки.Источник: краткое содержание АТР III (Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary; его можно найти по адресу: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3sum.pdf>).

но можно назначить и секвестрант желчных кислот или никотиновую кислоту. В большинстве случаев лечение статинами необходимо начинать с невысоких доз. У многих пациентов это способствует достижению целевого уровня ХС ЛПНП без применения более высоких доз. Реакцию организма на лечение следует проверить через 6 нед после начала медикаментоз-

ной терапии. Если целевой уровень достигнут, можно продолжать поддерживающую терапию препаратом в данной дозе. Однако если не удалось достичь целевого уровня, можно повысить интенсивность ЛПНП-снижающей терапии за счет повышения дозы статина либо путем комбинации статина с секвестрантом желчных кислот или никотиновой кислотой.

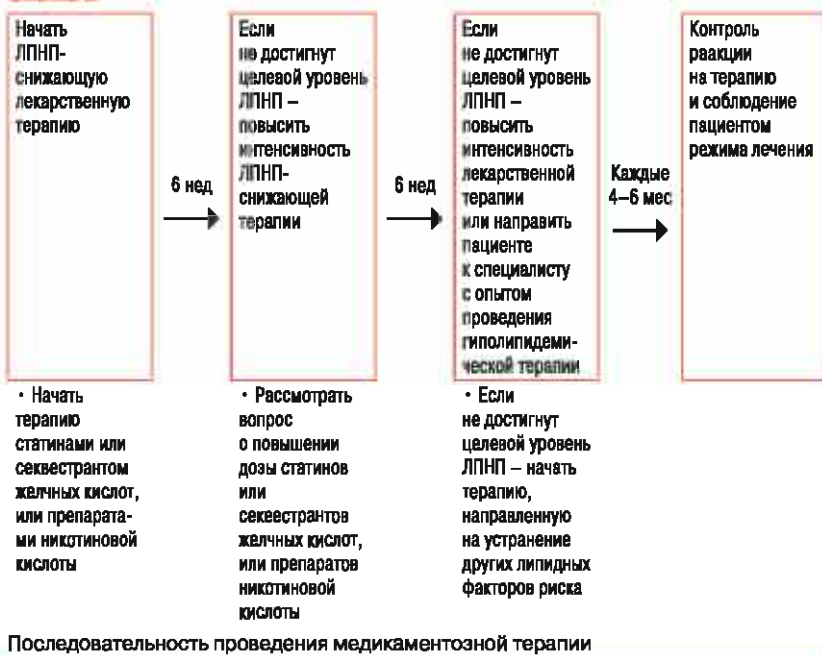
Через 12 нед после начала медикаментозной терапии следует опять проверить реакцию на лечение. Если все еще не удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП, можно рассмотреть вопрос о дальнейшем повышении интенсивности фармакотерапии. Если целевого уровня нельзя достичь посредством стандартной ЛПНП-снижающей терапии, рекомендуется направить пациента к специалисту с опытом проведения гиполипидемической терапии. После достижения целевого уровня ХС ЛПНП следует уделить внимание другим липидным и нелипидным факторам риска. После этого можно осуществлять периодический контроль за состоянием здоровья пациентов каждые 4–6 мес, а при необходимости и чаще.

Особые замечания в отношении различных подгрупп пациентов

Мужчины среднего возраста (35–65 лет). В целом у мужчин риск развития ИБС выше, чем у женщин. У мужчин среднего возраста особенно высока распространенность основных факторов риска, они предрасположены к абдоминальному ожирению и развитию метаболического синдрома. Значительная доля всех случаев ИБС приходится на мужчин среднего возраста. В связи с этим у многих мужчин данной возрастной группы высок риск развития ИБС, и тем, у кого уже имеется ИБС, требуется проведение интенсивной ЛПНП-снижающей терапии.

Женщины в возрасте 45–75 лет. У женщин ИБС обычно развивается на 10–15 лет позже по сравнению с мужчинами;

Схема 2



поэтому большинство случаев ИБС фиксируют у женщин в возрасте старше 65 лет. Все факторы риска влияют на развитие ИБС у женщин, и большая часть случаев раннего развития ИБС (в возрасте <65 лет) у них отмечается при наличии множественных факторов риска и метаболического синдрома. Вопреки ранее существовавшему мнению о том, что половые различия в степени риска развития ИБС отражают защитный эффект эстрогенов у женщин, результаты недавно проведенных испытаний по первичной и вторичной профилактике заставили сомневаться в пользе заместительной гормональной терапии для снижения риска ИБС у женщин в постменопаузальный период. Напротив, благоприятные эффекты терапии статинами у женщин, установленные в результате клинических испытаний, свидетельствуют о предпочтительности применения для снижения риска развития ИБС гиполипидемических средств по сравнению с гормонозаместительной терапией. В целях вторичной профилактики лечение женщин проводят так же, как и мужчин. При первичной профилактике общий подход руководства ATP III применим равным образом как к женщинам, так и мужчинам. Однако при принятии клинически обоснованных решений о применении гиполипидемических средств следует учитывать более позднее развитие ИБС у женщин.

Лица пожилого возраста (мужчины в возрасте >65 лет и женщины >75 лет). В целом большинство новых случаев коронарных ишемических событий и коронарной смерти отмечают у лиц пожилого возраста (>65 лет). Высокий уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП еще сохраняют прогностическую ценность в отношении развития ИБС у лиц пожилого возраста. Однако выявление прогрессирующего субклинического атеросклероза посредством неинвазивного исследования может оказаться полезным для подтверждения наличия высокого риска ИБС у лиц пожилого возраста. В клинические испы-

тания по применению статинов при вторичной профилактике было включено значительное количество лиц пожилого возраста, преимущественно 65–75 лет. В этих испытаниях доказано существенное снижение риска ИБС у лиц пожилого возраста в результате терапии статинами. Таким образом, по-видимому, нет необходимости в каких-либо жестких возрастных ограничениях при отборе пациентов с наличием ИБС для проведения ЛПНП-снижающей терапии. В целях проведения первичной профилактики у лиц пожилого возраста ЛИОЖ является терапией первой линии. Тем не менее, применение лекарственных средств, снижающих ЛПНП, также возможно в отношении лиц пожилого возраста группы повышенного риска в связи с наличием множественных факторов риска или при прогрессирующем субклиническом атеросклерозе.

Взрослые молодого возраста (мужчины 20–35 лет, женщины 25–45 лет). В данной группе ИБС отмечают редко, за исключением случаев наличия у пациента сильных факторов риска (например семейная гиперхолестеринемия, курение большого количества сигарет или сахарный диабет). Несмотря на то что клиническую форму ИБС выявляют в таком возрасте относительно редко, возможно быстрое прогрессирование коронарного атеросклероза ранних стадий. Частота развития коронарного атеросклероза в более раннем возрасте коррелирует с основными факторами риска. В частности, результаты длительных проспективных исследований свидетельствуют, что повышенный уровень ХС в сыворотке крови у взрослых молодого возраста является прогнозом повышенной частоты раннего развития ИБС в среднем возрасте. Таким образом, выявление факторов риска у взрослых молодого возраста является важной целью, поскольку снижение ХС ЛПНП посредством изменения образа жизни предотвращает возможность замедлить или предотвратить развитие ИБС в более позднем возрасте. Взрослым

молодого возраста с уровнем ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл следует назначить ЛИОЖ и акцентировать внимание на важности его значения.

Особого внимания требуют курящие мужчины молодого возраста с высоким уровнем ХС ЛПНП (160–189 мг/дл); они могут являться кандидатами на терапию лекарственными средствами, снижающими ЛПНП. При наличии очень высокого уровня ХС ЛПНП (≥ 190 мг/дл) у взрослых молодого возраста рекомендуется проведение медикаментозной терапии по схеме, используемой при лечении взрослых других возрастных групп. Лицам с тяжелыми генетическими формами гиперхолестеринемии может потребоваться назначение лекарственных средств, снижающих ЛПНП (например статин + секвестрант желчных кислот).

Заключение

В заключение считаем важным привести ряд положений американского руководства организационного характера, многие из которых, безусловно, являются чрезвычайно актуальными и для нашей страны. Так, в отношении соблюдения рекомендаций по ЛПНП-снижающей терапии в ATP III рекомендуется использовать современные многопрофильные методы охвата целевых групп пациентов, врачей и систем оказания медицинской помощи для достижения эффективности рекомендаций руководства по первичной и вторичной профилактике на уровне всего населения страны (табл. 5).

Внимание соблюдению рекомендаций необходимо уделять в целях достижения по возможности самой высокой степени снижения риска развития ИБС. Соблюдение рекомендаций как пациентами, так и медицинскими работниками является решающим фактором для приближения к той эффективности лечения, польза от которого была продемонстрирована в клинических испытаниях по гиполипидемической терапии.

Таблица 5

Вмешательства для улучшения соблюдения рекомендаций

В отношении пациента

- упрощение схем медикаментозного лечения;
- обеспечение пациента исчерпывающими инструкциями и использование надлежащих методов консультирования для обучения пациента правильному соблюдению режима лечения;
- содействие использованию памяток, помогающих пациенту не забывать схему лечения;
- использование методов для улучшения соблюдения режима лечения и для сохранения контактов с пациентом;
- содействие поддержке пациента со стороны родных и близких;
- улучшение и поощрение соблюдения режима лечения;
- повышение частоты посещений для пациентов, не способных достичь целевых уровней;
- улучшение качества и доступности медицинской помощи;
- вовлечение пациентов в процесс лечения путем проведения пациентом самостоятельного мониторинга.

В отношении врача и медицинского учреждения

- обучение врачей мерам по внедрению клинических руководств по гиполипидемической терапии;
- использование памяток, побуждающих врачей уделять внимание гиполипидемической терапии;
- определение в учреждении лица, помогающего своевременному оказанию медицинской помощи пациенту;
- привлечение пациентов для содействия мерам профилактики;
- разработка стандартного плана лечения, позволяющего упорядочить оказание медицинской помощи;
- оценка приобретенного опыта, стимулирующая внесение изменений в оказание медицинской помощи;
- напоминание пациентам о запланированных посещениях врача и отслеживание пропущенных визитов.

В отношении системы оказания медицинской помощи

- ведение пациентов с гиперхолестеринемией в рамках системы специальных амбулаторий по проведению гиполипидемической терапии;
- ведение конкретных пациентов медицинскими сестрами;
- внедрение телемедицины.

Литература

Белушкина А.В. (2009) Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований — к практическим достижениям (по материалам X Национального конгресса кардиологов Украины). Укр. мед. часопис, 5(73): 10–13 (<http://www.umj.com.ua/archive/73/1506.html>; http://www.umj.com.ua/archive/73/pdf/1508_rus.pdf).

Коваленко В.М. (ред.) (2009) Настанова з кардіології. МОРИОН, Київ, 1368 с.

Солошенко О. (2009) Когда возможности используются недостаточно, или как убедить врача назначать статины? Укр. мед. часопис, 2(70): 15–17 (<http://www.umj.com.ua/rus/archive/70/1413.html>; http://www.umj.com.ua/archive/70/pdf/1413_rus.pdf).

Спасокукоцкой А.Л. (пер. и ред.) (2005) Ведение пациентов с гиперхолестеринемией (реферат руководства). Укр. мед. часопис, 1(45): 5–25 (<http://www.umj.com.ua/rus/archive/45/386.html>; http://www.umj.com.ua/archive/45/pdf/388_rus.pdf).

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285(19): 2486–2497.

Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2004) Impli-

cations of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation, 110(2): 227–239 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/2/227>; <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/2/227.pdf>).

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 106(25): 3143–3421 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/25/3143.pdf>).

Реферативна інформація

FDA: Prilosec® снижает эффективность Plavix®

По материалам www.fda.gov; money.cnn.com; www.bloomberg.com

17 ноября 2009 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) известило работников здравоохранения о новых данных, указывающих, что эффективность антитромботического препарата Plavix®/Плавикс (клопидогрел, «Bristol-Myers Squibb»/«sanofi-aventis») снижается при сочетании применении с Prilosec® (омепразол, «AstraZeneca»).

Регуляторное агентство предупреждает врачей, что в связи с этим пациенты, принимающие Plavix с целью профилактики тромбообразования, подвержены высокому риску развития сердечных приступов или инсульта, если параллельно принимают Prilosec, поскольку последний снижает эффективность клопидогрела почти на половину. При этом, отмечают в FDA, раздельное применение препаратов во времени никак, к сожалению, не влияет на негативное взаимодействие препаратов. Другие лекарственные средства, которые могут взаимодействовать с клопидогрелом подобным образом, включают: циметидин, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, этравирин, фелбамат, флуоксетин, флувоксамин и тиклопидин, потому необходимо избегать их комбинации с Plavix.

В январе «sanofi-aventis» и «Bristol-Myers Squibb» обновили инструкцию по применению Plavix, добавив рекомендацию воздержаться от применения этого препарата в комбинации с ингибиторами протонного насоса после того, как результаты одного исследования продемонстрировали вероятность негативного взаимодействия. Представитель «sanofi-aventis» Ноэль Бойд (Noelle Boyd) отметил в своем заявлении, что в настоящее время в инструкции по применению Plavix компания ужесточила формулировку, где призывает в целом избегать сочетания этих препаратов.

В США разработаны принципы применения антидепрессантов в период беременности

По материалам abcnews.go.com; www.psych.org

Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association — APA) и Американская коллегия акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG) обнародовали совместное заявление о разработанных рекомендациях для лечения женщин с депрессией, которые планируют забеременеть или уже вынашивают плод. Президент ACOG Джеральд Джозеф (Gerald Joseph) отметил, что данные рекомендации основываются на оценке имеющейся информации о рисках, связанных с депрессией и ее терапией антидепрессантами в период беременности. Он отметил, что в руководстве были приведены знания относительно различных методов терапии, что может помочь клиницистам в принятии решения относительно назначаемого лечения.

Как отметила руководитель авторского коллектива по подготовке руководства Кимберли Йонкерс (Kimberly Yonkers),

существовало много опасений относительно эффектов антидепрессантной терапии в период беременности. Так, ранее не указывалось, должны ли беременные продолжать терапию антидепрессантами.

Ныне же в рекомендациях указывается, что для некоторых пациенток с мягкой и умеренной депрессией (mild-to-moderate depression) может применяться в качестве терапевтического подхода исключительно психотерапия или психотерапия в комбинации с фармакотерапией. Кроме того, авторы отмечают, что в зависимости от психиатрической истории болезни (psychiatric history) женщины, которые проходят курс антидепрессантной терапии, но которые жалеют прекратить принимать антидепрессанты, могут сделать попытку сузить применяемое лечение или прекратить его в том случае, если не испытывают симптомов депрессии. Для женщин с тяжелым течением или рецидивирующим проявлением депрессии новые руководящие принципы рекомендуют не прекращать лечения в период беременности.

В ЕС одобрена вакцина Synflorix

По материалам www.gsk.com; www.bloomberg.com

«GlaxoSmithKline» сообщила о том, что Европейская комиссия одобрила заявку на маркетинг вакцины Synflorix для активной иммунизации против инвазивной пневмококковой инфекции и инфекций среднего уха, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у детей в возрасте от 6 нед до 2 лет.

Вакцина содержит 10 серотипов, ответственных за 90% всех случаев заболевания инвазивной пневмококковой инфекцией у детей младше 5 лет. Ожидается, что Synflorix станет главным конкурентом 7-валентной пневмококковой вакцины Prevnar компании «Wyeth», которая на территории США маркируется под торговой маркой Prevnar. Компания «GlaxoSmithKline» также заявила, что 3 дополнительных серотипа в составе Synflorix предотвращают до 25% всех случаев возникновения инвазивной пневмококковой инфекции.

Вакцина Synflorix уже одобрена в Канаде и Австралии, однако заявка на маркетинг в США так и не была подана, и в феврале 2009 г. «GlaxoSmithKline» отметила, что, скорее всего, не будет искать ее одобрения в Северной Америке.

«NicOx» регистрирует в ЕС напроксцинод

По материалам www.nicox.com; www.bloomberg.com

22 декабря 2009 г. французская компания «NicOx S.A.» сообщила о том, что представила в европейские регуляторные органы регистрационное досье для одобрения препарата напроксцинода для симптоматического лечения остеоартроза. Компания-производитель отмечает, что заявка основывается на результатах 34 клинических исследований с участием более 4000 пациентов, которые принимали данный препарат. Ранее (в сентябре) «NicOx S.A.» направила заявку на регистрацию напроксцинода в регуляторные органы США.