

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

## Нові рекомендації з лікування гіпердисліпідемії з обох боків Атлантики: що змінилося?



**К. М. Амосова**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Минулого року опубліковано оновлені рекомендації з лікування пацієнтів з гіпердисліпідемією Американської асоціації кардіологів і Американської колегії кардіології (АНА/АСС) [1], а в вересні 2019 р. — Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [2].

Основою рекомендацій залишається максимально широке призначення високо- або помірно інтенсивної терапії статинами як терапії першої лінії для зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), що розглядають як головну мету лікування згідно з великою доказовою базою. Незважаючи на парадигму «що нижче, то краще», доказової бази щодо досягнення при лікуванні певного рівня ХС ЛПНГ або ХС ліпопротеїнів невисокої густини немає. Оптимальний рівень ХС ЛПНГ для «здорових» осіб не встановлено. Відносно низьким ризик вважають при  $\leq 2,6$  ммоль/л. Численні дослідження довели безпечність зниження за допомогою медикаментозної терапії рівня ХС ЛПНГ навіть до 1 ммоль/л.

Хоча причинно-наслідковий зв'язок між вмістом ХС ЛПНГ та розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з атеросклерозом (ССЗА), не викликає сумнівів, результати низки досліджень, проведених останнім часом, підтвердили клінічну ефективність та безпечність значнішого зниження його рівня

( $< 1,8$  ммоль/л) порівняно з меншим, зокрема при поєднанні статинів з нестатинами (езетимібом та інгібіторами PCSK9 (моноклональними антитілами проти пропротеїнконвертази субтилізин-кесину 9-го типу)). Це відповідає встановленню нових «жорсткіших» ліпідних цілей для пацієнтів з дуже високим ризиком, досягнення яких можливе лише при додаванні нових біологічних препаратів, які включено до рекомендацій вперше.

За даними рекомендацій ЄТК, додавання до високоінтенсивної терапії статинами езетимібу знижує ХС ЛПНГ у середньому на 65 %, монотерапія інгібіторами PCSK9 — на 60 %, високоінтенсивного статину та інгібітора PCSK9 — на 75 %, потрібна терапія — на 85 %.

У разі проміжного ризику новим є використання так званих модифікаторів ризику, зокрема, кальцій-скорингу під час спіральної комп'ютерної томографії, для уточнення ризику та вирішення питання щодо призначення статину.

Що змінилося в рекомендаціях порівняно з попередньою версією та які відмінності є між рекомендаціями АНА/АСС і ЄТК?

### Нове в оцінці ризику

Для оцінки ризику у пацієнтів без ССЗА, цукрового діабету і сімейної гіперхолестеринемії (СГХ) обидва документи рекомендують користуватися шкалами: ЄТК — шкалою SCORE для оцінки 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій, а АНА/АСС — шкалою 10-річного ризику тяжких подій (фатальних і нефатальних інфаркту міокарда та інсульту) ASCVD Risk Estimator Plus. Остання визначає ризик з урахуванням віку, статі, раси, рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску, наявності

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2019 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри 01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, 2019

цукрового діабету, тютюнокуріння, загального ХС, ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), лікування артеріальної гіпертензії, прийому ацетилсаліцилової кислоти, тобто враховує більше чинників, ніж SCORE (вік, стать, систолічний артеріальний тиск, загальний ХС, ХС ЛПВГ). Ризик оцінюють як низький при < 5%, як середній — при 5,1–9,9% і як високий — при  $\geq 10\%$  імовірності настання таких подій.

Суттєво відрізняються рекомендації за визначенням дуже високого ризику. Для американських — це пацієнти із ССЗА з двома тяжкими подіями (недавній гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інсульт, симптоматичний периферичний атеросклероз) або з однією такою подією за наявності  $\geq 2$  чинників ризику.

ЕКТ зараховує до категорії дуже високого ризику всіх пацієнтів з клінічними або документованими за допомогою візуалізації ССЗ.

Новим у рекомендаціях є визначення так званих модифікаторів ризику, наявність яких свідчить про більший ризик порівняно з оцінкою за шкалами. В американських рекомендаціях це вік понад 65 років, сімейний анамнез, запальні стани, зокрема синдром набутого імунodefіциту, ревматоїдний артрит, псоріаз, передчасна менопауза, еклампсія в анамнезі, належність до азійців, а також біомаркери (С-реактивний білок > 2 мг/л). У рекомендаціях ЕТК до таких чинників віднесено також ожиріння, особливо центральне, фізичну неактивність, психосоціальні стреси, фібриляцію передсердь, гіпертрофію лівого шлуночка, хронічну хворобу нирок, неалкогольну жирову хворобу печінки. Проте як саме використовувати ці чинники-модифікатори ризику не пояснено.

Унаслідок високого серцево-судинного ризику підвищення рівня ліпопротеїну (а), вміст якого мало змінюється впродовж життя, рекомендовано включити одноразове його визначення протягом життя до скринінгового обстеження. Рівень > 430 ммоль/л свідчить про дуже високий ризик, еквівалентний такому при гетерозиготній СГХ, і потребує аналогічної корекції.

У пацієнтів з цукровим діабетом, метаболічним синдромом, підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) і відносно невисоким — ЗС ЛПНГ для уточнення ризику ЕТК рекомендує визначати рівень апопротеїну В (апоВ).

До модифікаторів ризику, рекомендованих для його уточнення у пацієнтів з низьким та помірним ризиком, віднесено також оцінку «навантаження бляшками» (plaque burden) за допомогою сонографії екстракраніальних і периферичних артерій (клас Іа, рівень В за ЕТК) або кальцій-скорингу для СКТ (ІІв за ЕТК і Іа за АНА/АСС) і рентгенконтрастної коронарографії.

Підставою для розширеного клінічного використання кальцій-скорингу є дані дослідження MEGA та інших, котрі свідчать про дуже низький

ризик у пацієнтів без депозитів кальцію, при якому призначення статинів недоцільне. Таким чином, американські експерти пропонують використання кальцій-скорингу насамперед для уникнення «зайвої» статинотерапії, вважаючи цю рекомендацію першим кроком до індивідуалізації (персоналізації) її призначення «поза межами» результатів неточної бальної оцінки наявних чинників ризику. Кальцій-скоринг із скринінгового тесту перетворюється на інструмент прийняття клінічних рішень.

Американські рекомендації з первинної профілактики Kaiser Foundation of Washington (2018) вказують на недостатню обґрунтованість використання ліпопротеїну (а), апоВ і кальцій-скорингу для уточнення серцево-судинного ризику.

У рекомендаціях використано поняття «високоінтенсивної» і «помірноінтенсивної терапії статинами» для вираженості відносного зниження рівня ХС ЛПНГ (> 50 і 30–49% відповідно). При виборі високоінтенсивної терапії призначають аторвастатин у дозі 40–80 мг або розувастатин у дозі 20–40 мг з контролем ліпідограми, а при виборі помірноінтенсивної — аторвастатин у дозі 10–20 мг, розувастатин у дозі 5–10 мг або симвастатин у дозі 20–40 мг один раз на добу.

### Нове в призначенні нестатинів

Американські настанови рекомендують призначати езетиміб (препарату 2-го ряду, дешевого генерика) та інгібітори PCSK9 (препаратів 3-го ряду) за наявності дуже високого ризику і рівня ХС ЛПНГ > 1,8 ммоль/л, незважаючи на максимально інтенсивну або переносиму терапію статинами. Такі показання ґрунтуються на критеріях призначення цих препаратів у дослідженнях ODYSSEY і FOURIER.

Рекомендації ЕТК пропонують агресивніший підхід навіть за відсутності недавньої події для досягнення зниження ХС ЛПНГ не менш ніж на 50% і абсолютного рівня < 1,4 ммоль/л.

### Вторинна профілактика у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, пов'язаними з атеросклерозом

За настановами ЕТК, для всіх пацієнтів із ССЗА, яких експерти відносять до групи дуже високого ризику, рекомендовано зниження ХС ЛПНГ не менш ніж на 50% від вихідного рівня і досягнення  $\leq 1,4$  ммоль/л. Якщо для цього не достатньо високоінтенсивної терапії статинами або цих доз неможливо досягти через проблеми з переносністю, то доцільно додати езетиміб. У разі недосяжності 1,4 ммоль/л при застосуванні такої комбінованої терапії призначають інгібітор PCSK (рекомендація класу Іа).

Визначення ліпідної цілі < 1,4 ммоль/л ґрунтується на результатах досліджень IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY, а для пацієнтів, які пере-

несли другу тяжку «подію» протягом двох років — на результатах останніх двох досліджень ( $< 1,0$  ммоль/л). Проте для пацієнтів із безсимптомними ССЗА, діагностованими лише на підставі даних візуалізації, яких ЄТК віднесло до групи дуже високого ризику, використання таких цілей, тобто додаткового зниження ХС ЛПНГ  $< 1,4$  ммоль/л, є екстраполяцією, оскільки такі пацієнти не брали участі в дослідженнях FOURIER і ODYSSEY.

В американських рекомендаціях досягнення рівня ХС ЛПНГ нижче за пороговий ( $1,8$  ммоль/л) шляхом додавання езетимібу (клас Іа), а за неефективності цієї комбінації — також інгібітора PCSK9 — алірокумабу або еволокумабу (клас Іа) пропонують лише для пацієнтів з клінічними виявами ССЗА дуже високого ризику. Це пацієнти з гострим коронарним синдромом давністю менше ніж 12 міс, повторними тяжкими тромботичними «подіями» протягом 2 років, симптоматичним атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, з наявністю множинних метаболічних чинників ризику, гетерозиготної СГХ, стійкого підвищення рівня ХС ЛПНГ  $> 2,6$  ммоль/л попри терапію максимальними дозами статинів і езетимібом, з високим вмістом ліпопротеїну (а) тощо.

Ефективність і безпечність додавання еволокумабу до максимальної дози статину пацієнтам у першу добу гострого коронарного синдрому доведені у дослідженні EVOPACS, результати якого оприлюднені на конгресі ЄТК у 2019 р. Рівень ХС ЛПНГ  $< 1,4$  ммоль/л досягнуто у 90 % пацієнтів.

Решті пацієнтів із ССЗА віком  $< 75$  років слід призначати (клас І) високоінтенсивну терапію статинами для зниження рівня ХС ЛПНГ на  $\geq 50$  %, у разі її поганої переносності — максимально переносні дози статину. Якщо вік пацієнтів понад 75 років і вони раніше не приймали статинів, то рекомендована високо- або помірної інтенсивна терапія статинами (клас Іа).

Американські експерти наголосили на відсутності даних щодо тривалої безпечності терапії інгібіторами PCSK9. Оpubліковано результати відкритого 3-річного дослідження OSLER-1 лікування еволокумабом у дозі 420 мг щомісячно в поєднанні із загальноприйнятною холестеринзнижувальною терапією, які свідчать про стійкість збереження лабораторного ефекту через рік, хорошу переносність і відсутність утворення нейтралізуювальних антитіл (М. Коген та співавт., 2019).

Використання, крім відносного зниження рівня ХС ЛПНГ, абсолютної «ліпідної мети» як в європейських рекомендаціях, є новим у документі АНА/ACC. На відміну від попередньої версії у ньому рекомендовано проведення обов'язкового контролю ліпідограми через 4–12 тиж для визначення отриманого ефекту та прихильності до лікування, з подальшим контролем кожні 3–12 міс.

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом ЄТК рекомендують призначати інгібітор PCSK9

якомога раніше. Якщо вони до того отримували оптимальні дози статину, то в стаціонарі.

У пацієнтів з груп високого і дуже високого ризику, у яких на тлі терапії статинами зберігається підвищення рівня ТГ у межах  $1,5$ – $5,6$  ммоль/л, на підставі результатів дослідження REDUCE-IT ЄТК рекомендують додаткове призначення препарату поліненасичених жирних кислот — ефіру айкозапенту (icosapent ethyl) по 2 г кожні 12 год (клас Іа, В). У дослідженні це сприяло зниженню рівня ТГ на 20–30 % і супроводжувалося зменшенням частоти тяжких серцево-судинних «подій» на 25 %.

Рада АНА в серпні 2019 р. рекомендувала застосування ефіру айкозапенту додатково до статину для зниження ризику в пацієнтів із ССЗА і підвищеним рівнем ТГ, що отримало підтримку FDA (Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів). Уточненню клінічної ефективності поліненасичених жирних кислот при ССЗА присвячено дослідження STRENGTH, яке має закінчитися через рік.

## Первинна профілактика

Ліпідні цілі, як і раніше, встановлено відповідно до оцінки серцево-судинного ризику.

Рекомендації ЄТК 2019 р. зараховують до категорії дуже високого ризику пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і ураженнями органів-мішеней або більше ніж з 3 чинниками ризику та ризиком за SCORE  $> 10$  %, а також з хронічною хворобою нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв. Ліпідні цілі для пацієнтів з діабетом аналогічні таким для пацієнтів із ССЗА — зниження ХС ЛПНГ не менше ніж на 50 % і досягнення  $< 1,4$  ммоль/л.

До категорії високого ризику віднесено пацієнтів зі значно вираженим одним чинником, наприклад, із ХС ЛПНГ  $> 4,9$  ммоль/л, що свідчить про імовірну СГХ, з артеріальним тиском  $> 180/110$  мм рт.ст., діабетом без ураження органів-мішеней і давністю понад 10 років, ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв і SCORE 5–10 %.

Ліпідною метою для пацієнтів з високим ризиком є зниження ХС ЛПНГ не менше ніж на 50 % до 1,8 ммоль/л.

Для пацієнтів з високим ризиком (за SCORE 5,0–9,9 %) призначення статину рекомендовано при ХС ЛПНГ  $> 2,6$  ммоль/л, а при ризиком  $\geq 10$  % — починаючи з рівня 1,8 ммоль/л (клас І).

Цільовим рівнем ХС ЛПНГ для пацієнтів із ризиком за SCORE 1,0–4,9 %, а також для молодих пацієнтів з діабетом (1 типу — до 35 років, 2 типу — до 55 років) і його давністю  $< 10$  років без інших чинників ризику є 2,6 ммоль/л, а при ризиком за SCORE  $< 1$  % — 3,0 ммоль/л.

Додавання до статину фібрата (фено- або безафірату) за наявності стійкої гіпертригліцеридемії ( $> 2,3$  ммоль/л) можна розглядати лише

в окремих випадках і пов'язане з ризиком побічних ефектів (клас ІІb).

У настановах АНА/АСС пацієнтам із СГХ і вмістом ХС ЛПНГ > 4,9 ммоль/л без оцінки ризику рекомендують призначати максимально інтенсивну переносну терапію статинами (клас І), а за відсутності зниження на 50 % або збереження рівня ХС ЛПНГ > 2,6 ммоль/л — додавання езетимібу (клас ІІa). Можна розглянути використання як третього препарату інгібітора PCSK9 (клас ІІb).

На відміну від «жорсткіших» цілей у рекомендаціях ЄТК у настановах АНА/АСС пацієнтам віком 40–75 років з діабетом помірної інтенсивності терапія статинами показана незалежно від ризику (клас І). За наявності великої кількості чинників ризику рекомендовано (клас ІІa) високоінтенсивну терапію для зниження рівня ХС ЛПНГ на  $\geq 50\%$ . Якщо вік пацієнтів понад 75 років і вони вже приймають статини, то цю терапію рекомендовано продовжувати (клас ІІa).

Формально оцінити ризик за допомогою калькулятора рекомендовано особам віком 40–75 років без діабету і з вмістом ХС ЛПНГ 1,8–4,9 ммоль/л. За наявності проміжного ризику, тобто ймовірності 7,5–19,5%, і модифікаторів ризику (сімейного анамнезу щодо ранньої ішемічної хвороби серця/інсульту), стійкого підвищення рівня ХС ЛПНГ > 4,1 ммоль/л або ТГ > 2,0 ммоль/л, ліпопротеїну (а) > 125 нмоль/л, апоВ > 130 мг/дл, С-реактивного білка > 2,0 мг/л, ХХН, метаболічного синдрому, хронічних запальних захворювань) показане призначення помірної інтенсивної терапії статинами (клас ІІa). У спірних випадках слід урахувати результати кальцій-скорингу (клас ІІa): за відсутності кальцію відмовитися від статину, у разі 1–99 од. Агатсону — призначити статин, особливо особам віком понад 55 років, у разі  $\geq 100$  од. Агатсону — призначення медикаментозної терапії є обов'язковим.

Якщо ризик високий ( $\geq 20\%$ ), то рекомендовано високоінтенсивну терапію статинами (клас І).

Усі рекомендації вважають за доцільне призначати інтенсивну терапію статинами особам із вмістом ХС ЛПНГ > 4,9 ммоль/л, який, ймовірно, свідчить про СГХ.

### Моніторинг холестеринзнижувальної терапії

Згідно з рекомендаціями ЄТК (2019), до початку холестеринзнижувальної терапії всім пацієнтам, окрім осіб з дуже високим ризиком, зокрема з гострим коронарним синдромом, слід провести ліпідограму двічі з інтервалом 1–12 тиж. Після початку терапії контроль ліпідограми рекомендований через 4–12 тиж до досягнення ліпідної цілі, а потім — 1 раз на рік.

Щодо оцінки безпечності, то рутинний контроль вмісту трансаміназ і креатинфосфокінази (КФК) рекомендовано до початку терапії статинами, а потім — лише рівня трансаміназ через

8–12 тиж. У подальшому, за відсутності симптомів, він не потрібний.

Терапію статинами не починають, якщо вміст трансаміназ перевищує більше ніж втричі верхню межу норми, а КФК — більше ніж у 4 рази.

Новим у рекомендаціях АНА/АСС є проведення контролю ліпідограми натще та оцінки індикаторів безпечності статинотерапії через 4–12 тиж після її початку, так само, як і в рекомендації ЄТК, а потім — через 3–12 міс (клас ІА).

У настановах АНА/АСС вважають недоцільним рутинне вимірювання КФК і вмісту трансаміназ, лужної фосфатази та білірубину під час терапії статинами за відсутності відповідних симптомів. Пацієнтам з хронічними стабільними захворюваннями печінки відповідні показники слід визначити до початку статинотерапії і скласти план подальшого контролю (клас І).

У сліпих контрольованих дослідженнях частота можливих побічних ефектів (1,5–5,0%) не відрізняється від такої при прийомі плацебо. Однак у відкритих дослідженнях, коли пацієнт знає, що приймає саме статин і прочитав його інструкцію, вона вище — до 10–15%. Оскільки серед побічних ефектів переважають суб'єктивні м'язові симптоми (неспецифічні болі або слабкість у нижніх кінцівках), лікарі відносять більшість з них до ефекту носебо, тобто навіювання від острахи.

Доведених статин-асоційованих можливих побічних ефектів три.

1. М'язові — здебільшого біль або слабкість у перший місяць прийому, переважно симетричні у нижніх кінцівках, без підвищення рівня в крові КФК, який міститься в м'язових клітинах (міалгія, міопатія). Збільшення вмісту КФК у  $\geq 10$  разів унаслідок пошкодження м'язових клітин спостерігається в 1 випадку на 10 тис. Рівень нормалізується після припинення прийому статинів.

2. Печінкові — підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ). Зазвичай не пов'язане зі «справжнім» пошкодженням печінки — гепатитом (жартівлива назва — «трансамініт») і є транзиторним. Про «нестрашність» свідчать:

- допустимість призначення статинів у стабільній фазі перебігу хронічних хвороб печінки, зокрема за наявності вихідного перевищення рівня трансаміназ менше ніж утричі верхньої межі норми;
- продовження терапії статинами, якщо на її тлі відбулося збільшення рівня трансаміназ менше ніж утричі від вихідного;
- відмова в більшості рекомендацій від рутинного контролю рівня трансаміназ після початку і під час лікування за відсутності печінкових симптомів (жовтяниці, свербіжжю, різкої слабкості).

3. Невелике підвищення рівня глюкози і глікованого гемоглобіну з невеликим ризиком розвитку діабету (на 0,1% протягом року). Останнє — в осіб з «переддіабетом» (ожирінням та іншими



виявами метаболічного синдрому). Часто йдеться про виявлення легкого діабету, який до того «не шукали». На думку експертів, перевага від терапії статинами значно перевищує шкоду від малого за вираженістю погіршення обміну глюкози.

Усі зазначені ефекти є дозозалежними і здебільшого пов'язані з дозою препарату в міліграмах, тому за потреби в інтенсивній терапії розувастатин має певні переваги перед аторвастатином.

Імовірність побічних ефектів вище в осіб віком понад 75 років, у жінок, при низькій масі тіла, високій фізичній активності, некоригованому гіпотиреозі (зниженні функції щитоподібної залози), захворюваннях печінки і нирок, після геморагічного інсульту, при зловживанні алкоголем. У таких пацієнтів розпочинати лікування слід не з дози статину, рекомендованої відповідно до ризику пацієнта, а з меншої.

Зв'язок терапії статинами з підвищенням ризику деменції, онкологічних захворювань і суїциду відсутній. Лише в одному з досліджень у пацієнтів старшого віку виявлено невелике збільшення частоти геморагічних інсультів.

Згідно з рекомендаціями висновок щодо непереносності статинів можна робити лише у разі появи клінічних або лабораторних виявів побічних ефектів при двох спробах лікування: одним препаратом у найменшій дозі та другим — у будь-якій дозі, тобто друга спроба призначення іншої молекули **є обов'язковою!** Перед цим слід заперечити вплив фізичного навантаження, супутньої гострої інфекції, гіпотиреозу та взаємодію з іншими препаратами. Лише після цього призначають холестеринзнижувальні препарати з іншими механізмами дії — езетиміб або інгібітори PCSK9. На фармацевтичному ринку України представлені алірокумаб (пралуент) та еволокумаб (репата).

ЄТК (2019) рекомендує в разі появи статин-асоційованих м'язових симптомів такий алгоритм дій:

- якщо вміст КФК перевищує більше ніж у 10 разів верхню межу норми, то статин відмінюють, визначають рівень креатиніну і проводять подальший моніторинг; пауза триває 2–4 тиж;
- якщо вміст КФК перевищує у 4–10 разів верхню межу норми, то припиняють прийом статину і повторюють аналіз кожні 2 тиж. Другу спробу призначити той самий або інший статин у меншій дозі роблять після зникнення симптомів і нормалізації рівня КФК. Альтернативним режимом статинотерапії є прийом препарату через день або 1–2 рази на

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur Heart J. — 2019. doi 10.1093/eurheartj/ehz445
2. 2018 AHA/ACC/AACBPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol: Executive summary // www.acc.org.
3. Koren M., Sabatine M., Giuliano R. et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolaemia // JACC. — 2019. — Vol. 74. — P. 2132–2146.
4. Ray K., Stoekenbroek R., Kallend D. et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up in ORION-1 randomized clinical trial // JAMA Cardiol. — 2019, Sep 25 [Pub. ahead of print].