

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616.34-008.1:612.123]-085

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, И.Н. Цыба, В.А. Ефременко,  
Е.В. Щукина, О.А. Приколота, А.И. Власенко

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2015–2016 гг.)

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: bagriyae@mail.ru*

В статье представлены современные данные о применении статинов и не-статиновых гиполипидемических средств с учетом авторитетных Рекомендаций, опубликованных в 2015–2016 гг. Помимо подходов к определению степени сердечно-сосудистого риска и изменению образа жизни для контроля дислипидемий и снижения сердечно-сосудистого риска, целевых уровней параметров липидного профиля, приводится характеристика различных групп гиполипидемических препаратов и подходы к их использованию у пациентов различных клинических групп, включая детей с семейными гиперхолестеринемиями, женщин, пожилых, больных с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами, атеросклеротическими поражениями периферических артерий. Системный поиск литературы проводили по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary, РИНЦ и другим.

*Ключевые слова:* гиполипидемические препараты, показания, режимы применения, контроль безопасности, тематический обзор.

A.E. Bagriy, M.V. Khomenko, I.N. Tsiba, V.A. Efremenko,  
E.V. Schukina, O.A. Prikolota, A.I. Vlasenko

## MAIN APPROACHES TO DYSLIPIDEMIA TREATMENT ACCORDING TO INTERNATIONAL GUIDELINES 2015–2016 YEARS

*Donetsk national medical university n. a. M. Gorkiy,  
16 Illich st., Donetsk 83003, Ukraine. E-mail: bagriyae@mail.ru*

This article is devoted to contemporary approaches on statins and non-statin lipid-lowering drugs using according to authoritative Recommendations 2015–2016. Both approaches for cardiovascular risk levels estimation with life-style changes intervention, target level of lipid profile's parameters and characteristics of statins and non-statin hypolipidemic drugs using for dyslipidemia control in different patient's categories including children, women, oldest, patients with diabetes mellitus, chronic kidney disease, acute coronary syndrome and post-invasive intracoronary procedures, atherosclerosis-associated peripheral arteries disease are presented. The system literature search is performed on Scopus databases, Web of Science, MedLine, eLibrary, RISC and other.

*Keywords:* hypolipidemic drugs, indications and modes for use, safety control, thematic overview.

## Введение

Лечебные подходы, направленные на коррекцию уровней атерогенных липидов, позволяют существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз, в связи с чем занимают одно из центральных мест в лечении больных с различными атеросклеротическими (А/С) сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В настоящей работе в сжатой форме представлены современные принципы лечения дислипидемий (ДЛП) с учетом опубликованных в 2015-2016 гг. авторитетных Рекомендаций по этой проблеме [1-3].

## 1. Определение общего сердечно-сосудистого риска

Оценке степени такого риска придается большое значение для выработки тактики лечебных мероприятий: чем выше риск, тем более интенсивный лечебный подход следует использовать. Общеизвестны (но на практике применяются редко) шкалы (например, SCORE, позволяющая определять риск смертельных и не-смертельных ССЗ в течение ближайших 10 лет с учетом пола и возраста больного, курения, уровней артериального давления (АД) и холестерина крови) [1-4]. Удобным также считают использования следующих характеристик различных градаций сердечно-сосудистого риска, представленных в табл. 1.

## 2. Изменения образа жизни, рекомендуемые для контроля ДЛП и снижения сердечно-сосудистого риска

Основные принципы, модифицирующие сердечно-сосудистый риск, включают [1-4]:

- употребление здоровой и разнообразной пищи, с увеличением в рационе фруктов, овощей, рыбы

(особенно жирных сортов), орехов, бобовых, цельнозерновых продуктов, растительных (не тропических!) масел; ограничением употребления маргаринов, тропических вариантов масла, жирного или консервированного мяса, сладостей, сметаны, сливочного масла, обычных сортов сыра, сладких напитков;

- ограничение в рационе поваренной соли ( $< 5$  г/сут), для чего необходимо стараться недосаливать блюда и убрать со стола солонку, а также учитывать, что хлеб, колбаса и многие сыры содержат много соли;
- ограничение приема алкоголя ( $< 10$  г/сут для женщин и  $< 20$  г/сут для мужчин); лицам с гипертриглицеридемией алкоголь не рекомендуется совсем;
- ежедневную физическую активность – не менее 30 мин. на воздухе;
- поддержание индекса массы тела в пределах  $20-25$  кг/м<sup>2</sup>, окружности талии  $< 94$  см (для мужчин) и  $< 80$  см (для женщин);
- прекращение табакокурения в любой форме.

## 3. Оценка липидных параметров и их целевые уровни при лечении ДЛП

Рекомендуемые в настоящее время принципы оценки параметров липидного спектра и их целевые значения представлены в табл. 2.

## 4. Общие подходы к лечению гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии

Основные медикаментозные подходы при гиперхолестеринемии включают [1-8]:

- назначение *статины* в дозах, вплоть до максимально рекомендуемых или максимальных переносимых, для достижения целевых уровней ХС ЛПНП;

Таблица 1

Характеристика градаций сердечно-сосудистого риска (адаптировано из Рекомендаций ESC/EAS 2016 [1])  
*Cardiovascular risk categories (adapted from ESC/EAS Guidelines 2016 [1])*

Очень высокий сердечно-сосудистый риск – у лиц с документированными (1) А/С ССЗ (перенесенные инфаркт миокарда (ИМ) / острый коронарный синдром (ОКС), процедуры коронарной или иных артериальных реваскуляризации, ишемические инсульты (ИИ) / транзиторные ишемические атаки (ТИА); поражения периферических артерий); (2) сахарным диабетом (СД) с поражениями органов-мишеней (например, при наличии протеинурии) или с явными дополнительными факторами риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия); (3) скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) $< 30$ мл/мин; (4) индексом SCORE $\geq 10\%$ для 10-летнего риска смертельных ССЗ	Very high cardiovascular risk: (1) cardiovascular disease (CVD) including myocardial infarction / acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization procedures, ischemic stroke / transient ischemic attack; peripheral arterial disease; (2) diabetes mellitus with target organ damage (such as proteinuria) or a major risk factor (smoking, hypertension, dyslipidemia); (3) glomerular filtration rate (GFR) $< 30$ ml/min; (4) SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD
Высокий риск – у лиц с (1) очень выраженным единственным фактором риска, особенно ДЛП (общий холестерин $> 8$ ммоль/л как при семейной ДЛП) или при АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.); (2) прочих лиц с СД; (3) СКФ в пределах 30-59 мл/мин; (4) индексом SCORE в пределах 5-9 %	High risk: (1) markedly elevated single risk factors such as in familial dyslipidemia (total cholesterol $> 8$ mmol/l) or blood pressure $\geq 180/110$ mm Hg; (2) most other persons with diabetes; (3) GFR 30-59 ml/min; (4) SCORE = 5-9 %
Умеренный риск – у лиц с индексом SCORE в пределах 1-4 %	Moderate risk: SCORE = 1-4%
Низкий риск – у лиц с индексом SCORE $< 1\%$	Low-risk: SCORE $< 1\%$

Note: SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – scale for 10 year risk of fatal cardiovascular events assessment

Таблица 2

**Принципы оценки параметров липидного спектра и их целевые уровни [1-3]**  
***Lipid parameters evaluation, treatment targets and goals ([1-3])***

Какие именно параметры следует оценивать? Основным критерием оценки риска и цели лечения считают уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Также для этих целей можно использовать оценку уровней ХС не-липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) * или аполипопротеин В. Уровни общего ХС могут применяться для оценки риска в шкале SCORE или для установления ориентировочной цели лечения, если нет возможности определить ХС ЛПНП. Уровни триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП дают дополнительную информацию об уровне риска, но в качестве целевых сейчас не используются.	Which parameters to evaluate ? LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening, risk estimation, diagnosis and management. Non-HDL-C * or apolipoprotein B should be considered as an alternative risk markers. Total cholesterol is to be used for the estimation of total cardiovascular risk by means of the SCORE system (may also be considered as a tool to estimate the risk if the LDL-C evaluation is not available). TG and HDL-C levels adds information on risk (but now not in use as the treatment targets).
Как часто рекомендуют оценивать липидные параметры? (1) до начала лечения, по крайней мере, 2 раза с интервалом в 1-12 недель (за исключением ситуаций, когда имеется ИМ / ОКС или у больного очень высокий риск); (2) через 4-12 недель после начала лечения или после увеличения дозы; (3) при достижении целевых значений ХС ЛПНП – ежегодно (можно чаще, если есть необходимость в повышении приверженности больного)	How often should lipids be tested? (1) Before starting lipid-lowering drug treatment, at least two measurements should be made, with an interval of 1-12 weeks (with the exception of conditions where concomitant drug treatment is suggested such as ACS and very high-risk patients); (2) 4-12 weeks after starting treatment or after increasing the dose; (3) annually – after achieving the LDL-C target values (more often – if need to increase the adherence of the patient)
Целевые уровни ХС ЛПНП для лиц с разными значениями сердечно-сосудистого риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>• если у больного риск очень высокий, целевой уровень ХС ЛПНП &lt; 1,8 ммоль/л, а для лиц, у которых он до лечения был в пределах 1,8-3,5 ммоль/л, рекомендуют снижение на <math>\geq 50\%</math> от исходной концентрации;</li> <li>• если риск высокий, целевой уровень ХС ЛПНП &lt; 2,6 ммоль/л, а если он ранее был в пределах 2,6-5,2 ммоль/л, снижение на <math>\geq 50\%</math> от исходного;</li> <li>• если риск умеренный или низкий, целевой ХС ЛПНП &lt; 3,0 ммоль/л</li> </ul>	Target LDL-C values for people with different levels of cardiovascular risk: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very high risk: LDL-C &lt; 1.8 mmol/l or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L;</li> <li>• High risk: LDL-C &lt; 2.6 mmol/l, or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.2 mmol/L;</li> <li>• Low to moderate risk: LDL-C &lt; 3.0 mmol/l</li> </ul>
Целевые уровни артериального давления — 130-139 / 80-89 мм рт.ст. (ближе к нижней из этих границ!); гликозилированного гемоглобина – менее 7%.	Blood pressure: 130-139 / 80-89 mmHg (closer to the lower of these limits!); HbA1c < 7%.

Примечание: \* – ХС не-ЛПВП = общий ХС – ХС ЛПВП; ХС ЛПНП = общий ХС – (ХС ЛПВП + ТГ/2,2); если уровни ТГ > 4,5 ммоль/л, то ХС ЛПНП = общий ХС – ХС ЛПВП – 0,45х ТГ.

Notes: \* Non-HDL-C = total cholesterol – LDL-C; LDL-C = total cholesterol – (HDL-C + TG / 2.2); if levels of TG > 4.5 mmol/l, then LDL-C = total cholesterol – HDL-C – 0,45 x TG; TG – triglycerides; ACS – acute coronary syndrome; LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol.

- при непереносимости статина возможно использование эзетимиба или секвестранта желчных кислот, либо их комбинации;
- если целевые уровни ХС ЛПНП не достигаются при применении статина, следует использовать его комбинацию с эзетимибом или с секвестрантом желчных кислот;
- при персистировании высоких уровней ХС ЛПНП, несмотря на прием максимальных доз статинов в комбинации с эзетимибом, у лиц с очень высоким риском, а также у лиц с непереносимостью статинов возможно применение ингибитора PCSK9.

Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии эксперты ESC (2016) [1] рекомендуют у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском при уровнях ТГ > 2,3 ммоль/л, при этом в качестве препарата первого ряда должен быть предложен статин (для уменьшения сердечно-сосудистого риска), если у этих лиц, несмотря на прием статина, со-

храняются уровни ТГ > 2,3 ммоль/л, возможно присоединение к статину фенофибрат.

### 5. Место статинов в современной гиполипидемической терапии

Статины являются основой современной гиполипидемической терапии [1-9]. Они лидируют среди гиполипидемических средств (ГЛС) ввиду значимых благоприятных эффектов, оказываемых на липидный профиль, хорошей переносимости и наличия доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, полученных во многочисленных очень крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Характеристика современных дозовых режимов статинотерапии, рекомендуемых для пациентов различных клинических категорий, представлена в табл. 3.

**Характеристика современных дозовых режимов статинотерапии [1-3, 4, 6]  
High, moderate and low dosages of statins characteristic [1-3, 4, 6]**

<i>Высокие дозы</i> (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$ ) * <i>High-Intensity Statin Therapy</i> (daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $\geq 50\%$ ) *	<i>Умеренные дозы</i> (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на 30-50%) <i>Moderate-Intensity Statin Therapy</i> (daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately 30% to $<50\%$ )	<i>Низкие дозы</i> (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $< 30\%$ ) <i>Low-Intensity Statin Therapy</i> (daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $<30\%$ )
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг <i>Atorvastatin 40-80 mg</i> <i>Rosuvastatin 20-40 mg</i>	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг или Флувастатин по 40 мг 2 раза /сут Питаваастатин 2-4 мг <i>Atorvastatin 10-20 mg</i> <i>Rosuvastatin 5-10 mg</i> <i>Simvastatin 20-40 mg</i> <i>Lovastatin 40 mg</i> <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> <i>or Fluvastatin 40 mg BID</i> <i>Pitavastatin 2-4 mg</i>	Симвастатин 10 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Питаваастатин 1 мг <i>Simvastatin 10 mg</i> <i>Lovastatin 20 mg</i> <i>Fluvastatin 20-40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

Примечание: \* – для больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском предпочтительны высокие дозы статинов, при невозможности использования таковых рекомендуют умеренные дозы.

Note: \* – for very high risk patients high-dose statin is usually recommended (if it is not possible, moderate dose should be used)

## 6. Безопасность статинов

По данным масштабных РКИ, проведенных с участием многих десятков тысяч пациентов, *статины высокостойки* [1-9]:

- в условиях как РКИ, так и обычной клинической практики подавляющее большинство больных хорошо переносит лечение статинами в течение длительного периода времени (после завершения РКИ документированы сроки до 7-11 лет), в т.ч. при использовании в максимальных дозировках [1];
- частота отмены статинов по причине развития побочных эффектов (ПЭ) близка к таковой у плацебо [6];
- даже при снижении уровней ХС ЛПНП (до  $\approx 1,1$  ммоль/л) статины не повышают риск онкологических заболеваний и не влияют на эректильную/репродуктивную функцию [6, 9];
- статины могут быть использованы у лиц с высоким или очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, имеющих онкологические заболевания [1, 2];
- при применении статинов не выявлено такого уровня ХС ЛПНП, ниже которого увеличивался бы риск каких-либо ПЭ (с углублением снижения ХС ЛПНП лишь увеличивается вазопротекция) [6].

В течение последних 3-4 лет оспаривается *гликемическая безопасность статинов*, с учетом того что применение высоких доз статинов на 9-12% ассоциировалось с увеличением риска развития СД de novo. Реальное повышение риска возникновения СД на фоне терапии статинами весьма незначительно: так, приводятся данные о том, что развитие 1 случая СД возможно при лечении статинами примерно 255 больных в течение 4 лет. Крупнейшие мировые эксперты постоянно подчеркивают, что позитивное влияние статинов на сердечно-сосудистый прогноз явно более весомо, чем потенциальная вероятность развития СД [9]. Указывают так-

же, что опасения развития / усугубления СД (в т.ч. у лиц с факторами риска его возникновения, в т.ч. у родственников 1 степени родства, у имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, а также у пациентов, уже имеющих СД) ни в коей мере не должны ослаблять нацеленности врача на назначение высоких доз статинов в ситуациях высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [1-9]. В этой связи авторам очень импонирует образное выражение одного из крупнейших кардиологов мира Е.М. Antman [10]: «*Статины экстремально безопасны. Наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)*».

## 7. Контроль безопасности статинов

За последние годы имевшаяся ранее настороженность практикующих врачей по поводу статинов и печени (в т.ч. гастроэнтерологов) существенно уменьшилась [10-12]. «Длительное время статины считались препаратами, для которых свойственна гепатотоксичность. В настоящее время эти опасения признаются большинством экспертов беспочвенными: повышение уровней печеночных трансаминаз имеет место менее чем в 2% случаев, оно преходящее, не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой...» (известные гастроэнтерологи Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., 2012 [12]). Важно отметить, что до настоящего времени в мире не было отмечено ни одного случая документированной острой печеночной недостаточности или случая, когда требовалась бы трансплантация печени, которые были бы связаны с приемом статинов, что позволяет говорить о высокой их безопасности в этом отношении [3, 5, 11].

Основным фактором, ограничивающим применение статинов, считают *мышечные ПЭ*, риск которых может увеличиваться при сочетанном применении с макролидами, циклоспорином. Варианты мышечных ПЭ: (1) не-



Таблица 4.

Подходы к контролю печеночных и мышечных ферментов у лиц, принимающих липид-снижающие препараты, и связанные с этим особенности лечебной тактики (адаптировано из Рекомендаций ESC/EAS 2016) [1]

*Approaches to monitoring of liver and muscle enzymes in patients taking lipid-lowering medications and recommended management strategies (adapted from ESC/EAS Guidelines 2016) [1]*

<p>Контроль аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы – АЛТ):</p> <p>Уровни АЛТ следует контролировать (1) перед началом лечения статинами; (2) спустя 8-12 недель после этого или после повышения дозы; (3) рутинный контроль АЛТ в процессе лечения не требуется.</p> <p>Если у больного, получающего липид-снижающие препараты, уровни печеночных ферментов повышены и составляют менее 3-кратных ВГН, следует: (1) продолжить терапию; (2) проверить эти ферменты через 4-6 недель.</p> <p>Если уровни АЛТ <math>\geq 3</math> ВГН: (1) отменить лечение или снизить дозу препарата, затем проверить ферменты через 4-6 недель; (2) если уровни АЛТ вернулись к норме, возможно осторожное возобновление терапии; (3) если АЛТ остается повышенным, необходимо искать иные причины этого повышения (в т.ч. первичные поражения печени)</p>	<p>Monitoring of liver enzymes (alanine aminotransferase – ALT):</p> <p>ALT levels should be measured: (1) before starting statin; (2) once 8-12 weeks after that, or after increasing the dose; (3) routine monitoring of ALT during treatment is not required.</p> <p>If patient taking lipid-lowering drugs and ALT levels <math>&lt; 3</math> upper limit of normal (ULN): (1) continue statin; (2) recheck liver enzymes within 4-6 weeks.</p> <p>If ALT values <math>\geq 3</math> ULN: (1) stop the treatment or reduce the dose of the drug, recheck the enzymes within 4-6 weeks; (2) cautious reintroduction of therapy may be considered after ALT has returned to normal.; (3) if ALT remains elevated check for the other reasons.</p>
<p>Контроль креатинкиназы (КК):</p> <p>Следует проконтролировать уровень КК до лечения, если он <math>\geq 4</math> ВГН, то лечение начинать не следует.</p> <p>Рутинный контроль КК не требуется; уровень КК нужно оценивать у больного с появившейся миалгией. Следует иметь в виду, что более высокий риск развития миопатии имеется у 1) пожилых, 2) получающих сопутствующие препараты, 3) при наличии сопутствующих заболеваний, а также 4) у спортсменов.</p> <p>Если у больного, получающего липид-снижающие препараты, уровень КК повышен:</p> <p>Если КК <math>&gt; 10</math> ВГН – отменить лечение, оценивать СКФ и КК каждые 2 недели;</p> <p>Если КК в пределах 4-10 ВГН и нет симптомов (мышечной слабости, миалгии) – продолжить лечение с контролем КК;</p> <p>Если КК 4-10 ВГН и есть симптомы – отменить лечение, контроль КК до нормализации, возможно возобновление приема статина в меньшей дозе;</p> <p>Если КК при отмене статина остается повышенной, следует предположить наличие миопатии и применить иной липид-снижающий препарат. Следует иметь в виду возможность транзиторного повышения КК вследствие иных причин (например, при мышечном усилии).</p> <p>Если КК <math>&lt; 4</math> ВГН и: (1) нет симптомов – продолжить лечение, предупредить больного о возможности появления симптомов, контроль КК; (2) есть симптомы – регулярный контроль их и КК; (3) если симптомы персистируют – отменить статин и еще раз оценить симптомы через 6 недель; (4) при нормализации возможно возобновить тот же или иной статин; возможен также прием низкой дозы статина через день или 1-2 раза в неделю.</p>	<p>Measurement of creatine kinase (CK):</p> <p>CK should be checked before starting therapy, if baseline CK is <math>4 \times</math> ULN, do not start drug therapy; recheck</p> <p>Routine monitoring of CK is not necessary; check CK if patient develops myalgia. Be alert regarding myopathy and CK elevation in patients at risk such as: elderly patients, concomitant interfering therapy, multiple medications, liver or renal disease or sport athletes.</p> <p>In patient with CK elevated while on lipid-lowering drugs:</p> <p>If CK <math>&gt; 10</math> ULN – stop treatment, check renal function and monitor CK every 2 weeks.</p> <p>If CK within 4-10 ULN and no symptoms (muscle weakness, myalgia) – continue treatment while monitoring CK.</p> <p>If CK 4-10 ULN and symptoms present: stop statin and monitor normalization of CK, before re-challenge with a lower statin dose.</p> <p>If CK remains elevated while statin stopped, consider myopathy and use of alternative lipid-lowering drug or combination. It should be borne in mind the possibility of a transient increase in CK due to other reasons (e.g. muscle exertion).</p> <p>If CK <math>&lt; 4</math> ULN and: (1) no symptoms - continue treatment, patient should be alerted to report symptoms; check CK; (2) muscle symptoms present – monitor symptoms and CK regularly; (3) if symptoms persist – stop statin and re-evaluate symptoms after 6 weeks; re-evaluate indication for statin treatment; (4) after CK normalization – consider re-challenge with the same or another statin; also consider low-dose statin, alternate day or once/twice weekly dosing regimen or combination therapy.</p>

большие или умеренные симптомы (слабость мышц, миалгии, судороги (crampi), их частота может составлять до 5-10% при использовании высоких доз статинов; обычно они транзиторны и устраняются при отмене статина или снижении дозы; (2) миозит (редко) с выраженной болью и повышением креатинкиназы (КК) более 5-10 значений верхней границы нормы (ВГН), после отмены статина симптоматика может персистировать; (3) рабдомио-

лиз (чрезвычайно редко; единичные случаи в мировой практике — у лиц с дополнительными факторами риска (алкоголизм)). Важно, что почти в любом случае благоприятный эффект статинов на прогноз перевешивает связанный с ними риск развития мышечных ПЭ [1-5].

Подходы к контролю безопасности статинов и других липид-снижающих препаратов, а также связанные с этим особенности лечебной тактики представлены в табл. 4.

### 8. Место не-статиновых ГЛС в гиполипидемической терапии

В табл. 5 представлена краткая характеристика имеющих в распоряжении практического врача не-статиновых ГЛС [1-5, 13]. В комментарии к этой таблице можно отметить: (1) существенное уменьшение применения в мире препаратов никотиновой кислоты и фибратов, что связано с отсутствием отчетливых благоприятных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз по данным целого ряда недавних серьезных РКИ; (2) расширение применения эзетимиба, обычно в качестве добавления к статину; (3) появление в отечественной лечебной практике нового мощного (но достаточно дорогого) ГЛС (моноклонального антитела) к PCSK9 (эволокумаба).

### 9. Коррекция ДЛП у отдельных категорий больных (адаптировано из Рекомендаций EAC/EAS 2016, ACC/ANA 2015, American Diabetes Association 2016) [1, 3, 9]

Дети. У большинства детей с ДЛП лечебная тактика должна ограничиваться коррекцией диеты и контролем предрасполагающих метаболических нарушений. Медикаментозное лечение (статины!) резервируется только для детей с семейными ДЛП. При этом у лиц с гомозиготной семейной ДЛП, а также с гетерозиготной семейной ДЛП при уровнях ХС ЛПНП > 10.0 ммоль/л такое лечение должно быть начато максимально рано. У прочих детей с семейной ДЛП лечение статинами может быть отсрочено до возраста 8-10 лет.

Женщины. Подходы к применению статинов для первичной и вторичной профилактики А/С ССЗ (включая целевые уровни липидов, выбор препаратов и их доз) у женщин существенно не отличаются от таковых у мужчин. Исключение составляют периоды, когда статины и большинство других липид-снижающих препаратов противопоказаны, включая планирование беременности (за  $\geq 6$  месяцев до предполагаемого зачатия), беременность и лактацию (в эти периоды возможно использование неабсорбируемых секвестрантов желчных кислот, например, гуаровой кислоты).

Пожилые. Статины у лиц в возрасте >65 лет, по данным целого ряда крупнейших РКИ и мета-анализов, обеспечивают столь же выраженные благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз, что и у более молодых, при этом они достаточно хорошо переносятся (в т.ч. без повышения онкологического риска). У пациентов этого возраста, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, принципы назначения липид-снижающих препаратов (включая и целевые уровни липидов) не отличаются от ранее рассмотренных. Однако, с учетом нередких у пожилых сопутствующих заболеваний и измененной фармакокинетики, начальные дозы этих лекарственных средств должны быть более низкими, кроме того, рекомендуется их осторожное титрование до достижения целевых уровней липидных параметров.

Сахарный диабет (СД). Всем больным с СД 1 типа при наличии микроальбуминурии / ХБП рекомендуют снижение уровней ХС ЛПНП (по крайней мере, на 50%, независимо от их исходных концентраций) с использованием статинов в качестве препаратов 1 ряда. Лечение статинами также показано многим больным с СД 2 типа, имеющим высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. При этом, если у лиц с СД 2 типа есть (1) А/С ССЗ; (2) ХБП; (3) при отсутствии А/С ССЗ, но наличии  $\geq 1$  фактора сердечно-сосудистого риска рекомендуемой целью ХС ЛПНП

является уровень < 1.8 ммоль/л; при отсутствии этих характеристик – < 2,6 ммоль/л.

Острый коронарный синдром (ОКС) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧККВ). Всем пациентам с ОКС (при отсутствии противопоказаний) в ранние сроки рекомендуется начать (или продолжить) прием высокой дозы статина, независимо от исходных уровней ХС ЛПНП. В случае, когда у лиц, перенесших ОКС, не удастся достичь целевых значений ХС ЛПНП при приеме максимальной переносимой дозы статина, следует рассмотреть вопрос о комбинации статина с эзетимибом; в подобном случае также возможно назначение ингибитора PCSK9, либо в комбинации с этими препаратами, либо изолированно (например, при непереносимости статина). Перед плановой ЧККВ и перед ЧККВ во время ОКС без элевации ST рутинно рекомендуется короткий курс приема статинов в высокой дозе (возможно, в виде нагрузочной дозы на фоне постоянного лечения); вопрос о подобной тактике перед ЧККВ у лиц с инфарктом миокарда с элевацией ST пока не решен.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Липид-снижающая терапия статинами не рекомендуется (но и не вредит!) больным с ХСН, если нет других показаний для их использования (т.е. если нет А/С ССЗ).

Стеноз клапана аорты. Липид-снижающая терапия статинами не рекомендуется больным с клапанным аортальным стенозом без ИБС, если нет иных показаний для их использования.

Хроническая болезнь почек (ХБП). Лиц с III-V стадиями ХБП следует рассматривать как имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. До-диализным больным с ХБП показано назначение статина или комбинации статина с эзетимибом. Находящимся на диализном лечении больным, не имеющим А/С ССЗ, статины не следует назначать; однако если на момент начала диализа пациент уже получал статин, либо его комбинацию с эзетимибом, эту терапию следует продолжить. Лицам, перенесшим трансплантацию почки, статин можно назначать, если есть показания.

Поражения периферических артерий (ППА, включая сонные, позвоночные, мезентериальные, почечные, верхних и нижних конечностей) и брюшной аорты. ППА атеросклеротической природы относятся к состояниям с очень высоким сердечно-сосудистым риском; всем больным рекомендуется назначение статинов (обычно в высоких дозах). Статины также рекомендуются для предупреждения прогрессирования аневризм брюшного отдела аорты.

Профилактика ишемического инсульта (ИИ). Назначение статинов рекомендуется для первичной профилактики ИИ лицам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Интенсивное лечение статинами показано больным, перенесшим ИИ не-кардиоэмболической природы или транзиторную ишемическую атаку, как мера вторичной профилактики.

### Выводы

1. Коррекция ДЛП является одним из «краеугольных камней» эффективной кардио- и вазопротекторной терапии у пациентов с самыми различными поражениями внутренних органов.

2. В основе такого лечения в большинстве случаев следует использовать статины (в добавление к изменениям образа жизни).

3. При выборе дозы статинов необходимо ориентироваться на степень сердечно-сосудистого риска и уровни ХС-ЛПНП.

Таблица 5.

Характеристика клинических позиций не-статиновых ГЛС [1, 5, 13]  
Non-statin lipid-lowering medications [1, 5, 13]

Группа: механизм действия <i>Class, mechanism of action</i>	Влияние на липиды <i>Lipid effects</i>	Влияние на сердечно-сосудистый прогноз <i>Effect on cardiovascular prognosis</i>	Место в современной клинической практике <i>Clinical usage</i>
Фибраты: агонисты нуклеарного транскрипционного фактора (PPAR-α) <i>Fibrates: agonists of nuclear transcription factor (PPAR-α)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>снижают ТГ на 30-35%</li> <li>снижают ХС ЛПНП на 10-25%</li> <li>повышают ХС ЛПВП на 10-25%</li> <li>reduce the TG by 30-35%</li> <li>reduce LDL-C by 10-25%</li> <li>increase HDL-C by 10-25%</li> </ul>	<p>В крупных современных РКИ (FIELD, ACCORD) фенофибрат не показал улучшения прогноза по «первичным конечным точкам»</p> <p><i>In large modern RCTs (FIELD, ACCORD) fenofibrate did not improve cardiovascular primary end-points</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Преимущественно препараты 2-3 ряда (+ к статинам), особенно при гипертриглицеридемии</li> <li>В РФ имеются фенофибрат микронизированный и ципрофибрат</li> <li>Mostly as 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> medication (+ statin), especially in hypertriglyceridemia</li> <li>In RF: fenofibrate, ciprofibrate</li> </ul>
Препараты никотиновой кислоты: ингибиторы липолиза в печени <i>Nicotinic acid: hepatic lipolysis inhibitor</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>повышают ХС ЛПВП на 15-35%</li> <li>снижают ТГ на 20-40%</li> <li>снижают липопротеин (а)</li> <li>снижают ХС ЛПНП на 15-18%</li> <li>increase HDL-C by 15-35%</li> <li>reduce TG by 20-40%</li> <li>reduce Lipoprotein (a)</li> <li>reduce LDL-C by 15-18%</li> </ul>	<p>В недавних масштабных РКИ (AIM-HIGH, HPS-THRIVE) – нет благоприятного эффекта на прогноз</p> <p><i>Recent large-scale RCTs (AIM-HIGH, HPS-THRIVE) did not show favourable effect on prognosis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Используются существенно реже, чем ранее, обычно при гипертриглицеридемии, как 3-й препарат</li> <li>В РФ – таблетки ретард по 500 мг; суточная доза 1-4 г</li> <li>Usually as a medication of 3<sup>rd</sup> choice in hypertriglyceridemia</li> <li>In RF: tab-retard, 500 mg (1-4 g/day)</li> </ul>
Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) <i>Cholesterol absorption inhibitor (ezetimibe)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>в стандартной дозе 10 мг/сут снижает ХС ЛПНП на 18%</li> <li>умеренно уменьшает ТГ и увеличивает ХС ЛПВП</li> <li>in standard dosage of 10 mg/day reduce LDL-C by 18%</li> <li>moderately reduce TG and increase HDL-C</li> </ul>	<p>В серьезных РКИ (SHARP, IMPROVE-IT) комбинация статина с эзетимибом улучшала прогноз.</p> <p><i>In serious RCTs (SHARP, IMPROVE-IT) combination of statin + ezetimibe improved cardiovascular prognosis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стандартно присоединяемый к статину при недостаточной эффективности последнего или вместо него (при непереносимости препарата)</li> <li>В РФ – таблетки эзетимиба и комбинация эзетимиба с симвастатином</li> <li>usually 2<sup>nd</sup> medication: (1) + statin – when the LDL-C goal is not achieved at maximal tolerated statin dose; (2) in statin intolerant patients</li> <li>In RF: ezetimibe; ezetimibe + simvastatin</li> </ul>
Секвестранты желчных кислот: увеличение выведения ХС <i>Bile acid sequestrants: increase cholesterol excretion</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>снижают ХС ЛПНП на 10-25%</li> <li>возможно небольшое увеличение ТГ</li> <li>reduce LDL-C by 10-25%</li> <li>may be mild increase TG</li> </ul>	<p>В давних (до широкого применения статинов) некрупных РКИ – улучшение прогноза.</p> <p><i>In old (before statin era) small RCTs improved prognosis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Препараты II-III ряда, добавляемые к статину или комбинации статина с эзетимибом)</li> <li>В РФ – гуаровая кислота</li> <li>2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> choice medication (+ statin, or + statin + ezetimibe combination)</li> <li>In RF: guaric acid</li> </ul>
Ингибиторы пропротеино-вой конвертазы субтилизин / кинин типа 9 (PCSK9): замедляют разрушение рецепторов ХС ЛПНП <i>Proprotein convertase subtilisin/kinin type 9 (PCSK9): reduce the degradation of LDL-C receptors</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>снижают ХС ЛПНП на 60-70%</li> <li>умеренно снижают ТГ</li> <li>reduce LDL-C by 60-70%</li> <li>moderately reduce TG</li> </ul>	<p>В РКИ III фазы OSLER 1 и 2, OD-YSEY LONG-TERM – обнадеживающие благоприятные эффекты на прогноз. Проводятся несколько мета-РКИ.</p> <p><i>In phase III RCTs OSLER 1 and 2, OD-YSEY LONG-TERM – encouraging favourable effects on prognosis. Two mega-RCTs in progress.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В сочетании со статином (или комбинацией статина + эзетимиба) или изолированно (особенно при семейных дислипидемиях).</li> <li>В РФ – эволокумаб (Репата, подкожные инъекции 1 раз в 2 недели)</li> <li>+ statin (or statin+ezetimibe), as well as monotherapy – mostly in familial dyslipidemias</li> <li>In RF: evolocumab (Repata) –subcutaneous injections every 2 weeks</li> </ul>

Notes: RF – Russian Federation; TG – triglycerides; LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; RCT – randomized controlled trial



4. У части пациентов могут также применяться не-статиновые липидснижающие препараты, среди которых за последнее время более прочную позицию в международных рекомендациях заняли эзетимиб и ингибиторы PCSK9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal* – 2016. - №37(39). – P. 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. – 2016. - №37 (29). – P. 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Drozda J.P., Ferguson T.B., Jneid H., Krumholz H.M., Nallamothu B.K., Olin J.W., Ting H.H. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures // *Journal of The American College Cardiology*. – 2016. - №67(5). – P. 558-587. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.003
4. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., Сергиенко И.В., Семенова А.Е., Горнякова Н.Б. и соавт. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр)*. - М.; 2012. Доступно по: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf). Ссылка активна на 31.10.2016.
5. Stone N.J., Lloyd-Jones D.M., Lowering L.D.L. Cholesterol Is Good, but How and in Whom? // *The New England Journal of Medicine*. - 2015. - Vol.372. - P. 1564-1565. doi: 10.1056/NEJMe1502192
6. Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E., Jones P.H., Kris-Etherton P., Sikand G. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2 // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2015. - Vol.9; Suppl. 6.- S1-S122. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
7. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. - №372 (25). – P. 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
8. Murphy S.A., Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., White J.A., Lokhnygina Y. et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome The IMPROVE-IT Trial // *Journal of the American College Cardiology*. – 2016. - №67(4). – P.353–361. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.077
9. Bakris G., Blonde L., Andrew M., Boulton J.M., D'Alessio D., de Groot M. et al. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2016 Cardiovascular disease and risk management // *Diabetes Care*. - 2016. - Vol.39. Suppl.1(Sec.8). – P. S60- S71. doi: 10.2337/dc16-S011.
10. Antman E.M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: roadmap for the future // *Journal of the American Medical Association*. – 2014. – Vol.311(12). – P.1195-1196. doi: 10.1001/jama.2014.1742
11. Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее // *Кардиология*. – 2016. – Т.56. – №6. – С.81-88. doi: 10.18565/cardio.2016.6.81-88
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени*. - М.; 2012. Доступно по: <http://www.gastro-j.ru/article/718-h2-klinicheskie-rekomendatsii-nbsp-po-diagnostike-i-lecheniyu-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pechi/> Ссылка активна на 31.10.2016.
13. Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И. Пропропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – новые возможности гиполипидемической терапии // *Кардиология*. - 2016. - №9. - С.84–91. doi: 10.18565/cardio.2016.9.84-91

## REFERENCES

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
3. Drozda JP, Ferguson TB, Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures. *Journal of The American College Cardiology*. 2016;67(5):558-587. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.003
4. Kukharchuk VV, Kononov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornyakova NB et al. *Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr)*. Moscow; 2012. (In Russ) Available from: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf). Accessed on October, 31, 2016
5. Stone NJ, Lloyd-Jones DM. Lowering LDL. Cholesterol Is Good, but How and in Whom? *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:1564-1565. doi: 10.1056/NEJMe1502192
6. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(6):S1-S122. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
8. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome The IMPROVE-IT Trial. *Journal of the American College Cardiology*. 2016;67(4):353-361. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.077
9. Bakris G, Blonde L, Andrew M, Boulton JM, D'Alessio D, de Groot M et al. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2016 Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2016;39:S60-S71. doi: 10.2337/dc16-S011
10. Antman EM. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: roadmap for the future. *Journal of the American Medical Association*. 2014;311(12):1195-1196. doi: 10.1001/jama.2014.1742
11. Susekov AV. Lipid-Lowering Therapy: a Look Into the Past and Prospects for the Near Future. *Kardiologiya*. 2016;56(6):81-88. (In Russ) doi: 10.18565/cardio.2016.6.81-88
12. Ivashkin VT, Drapkina OM. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni*. Moscow; 2012. (in Russ). Available from: <http://www.gastro-j.ru/article/718-h2-klinicheskie-rekomendatsii-nbsp-po-diagnostike-i-lecheniyu-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pechi/> Accessed on October, 31, 2016
13. Astrakova KS, Ragino YuI, Shakhshneider EV, Voevoda MI. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-Type 9 (PCSK9) – New Opportunities of Lipid-Lowering Therapy. *Kardiologiya*. 2016;9:84-91. (In Russ) doi: 10.18565/cardio.2016.9.84-91

Получена: 31.10.2016

Received: 31.10.2016