

Современные представления о гиполипидемической терапии

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины*

2011 - Руководство Европейских Обществ Кардиологов и Атеросклероза (ESC и EAS) по лечению дислипидемий («обращению» с дислипидемиями)



European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**The Task Force for the management of dyslipidaemias of the
European Society of Cardiology (ESC) and the European
Atherosclerosis Society (EAS)**

**Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular
Prevention & Rehabilitation[†]**

**Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia)
Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium),
Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden),
Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France),
Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs
(UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi
(Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).**

К настоящему времени выполнено большое число рандомизированных клинических испытаний средств, влияющих на уровни липидов.

С помощью изученных и доступных практике средств возможно выраженное изменения уровней липидов,

в частности холестерина липопротеинов низкой плотности ХСЛНП. Необходимо продолжать внедрение этих средств в практику.

Существенные изменения гиполипидемической терапии, судя по ведущимся крупным клиническим исследованиям в обозримом будущем мало вероятны

(кроме возможно, прояснения положения с воздействиями на холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП))

Классы рекомендаций

Классы	Определения
Класс I	Существуют фактические данные и/или общее согласие , что данное лечение (или процедура) благотворно (beneficial), полезно, эффективно
Класс II	Противоречивые (conflicting) данные и/или расхождение мнений о полезности/эффективности данного лечения или процедуры
Класс IIa	Перевешивают данные/мнения в пользу за полезности/эффективности
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени поддерживаются данными/мнениями
Класс III	Фактические данные или общее согласие, что данное лечение (или процедура) не полезно/не эффективно, а в некоторых случаях может быть вредным

Уровни убедительности обосновывающих данных

Уровни	Определения
A	Данные получены из множественных (нескольких) рандомизированных клинических испытаний или из мета-анализов.
B	Данные получены из единственного рандомизированного клинического испытания или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласие мнений экспертов и/или мелкие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Основное, что определяет выбор вмешательства и его интенсивность – величина общего сердечнососудистого риска.

Для оценки риска используются различные системы (Фремингемская, ВОЗ, PROCAM, ASSIGN, Q-Risk, и т.д.).

Все системы дают близкие результаты, если применяются к популяции (или её представителям),
схожей с той,
на которой эта система была выведена.

Европейское руководство по профилактике сердечнососудистых заболеваний **рекомендуют использование системы SCORE**, т.к. она основана на репрезентативных данных обследования больших групп людей в странах Европы.

SCORE (и аналогичные ей шкалы для оценки риска) предназначены для оценки риска у здоровых лиц,
в отсутствии клинических признаков заболевания

Общий холестерин

В целях скрининга для оценки общего риска по шкале SCORE рекомендовано (достаточно)

определять уровень общего холестерина.

Однако во многих случаях уровень общего холестерина может вводить в заблуждение.

Это особенно касается женщин, часто имеющих высокий ХСЛВП; пациентов с диабетом или метаболическим синдромом, имеющих низкий уровень ХС ЛВП.

Для адекватной оценки необходимы по крайней мере уровни ХС ЛВП и ЛНП.

Система SCORE

Оценивает 10-летний риск первого **фатального атеросклеротического события** (смерти от события, обусловленного атеросклерозом – инфаркта миокарда, инсульта, другого окклюзирующего заболевания артерий, включая внезапную смерть)

Риск фатальных и нефатальных событий примерно в 3 раза выше у мужчин
(множитель несколько выше у женщин, и ниже – у старых людей.)

Считается, что **риск** сердечнососудистой смерти за 10 лет, равный или **превышающий 5%**, **является повышенным.**

Уровни общего сердечно-сосудистого риска

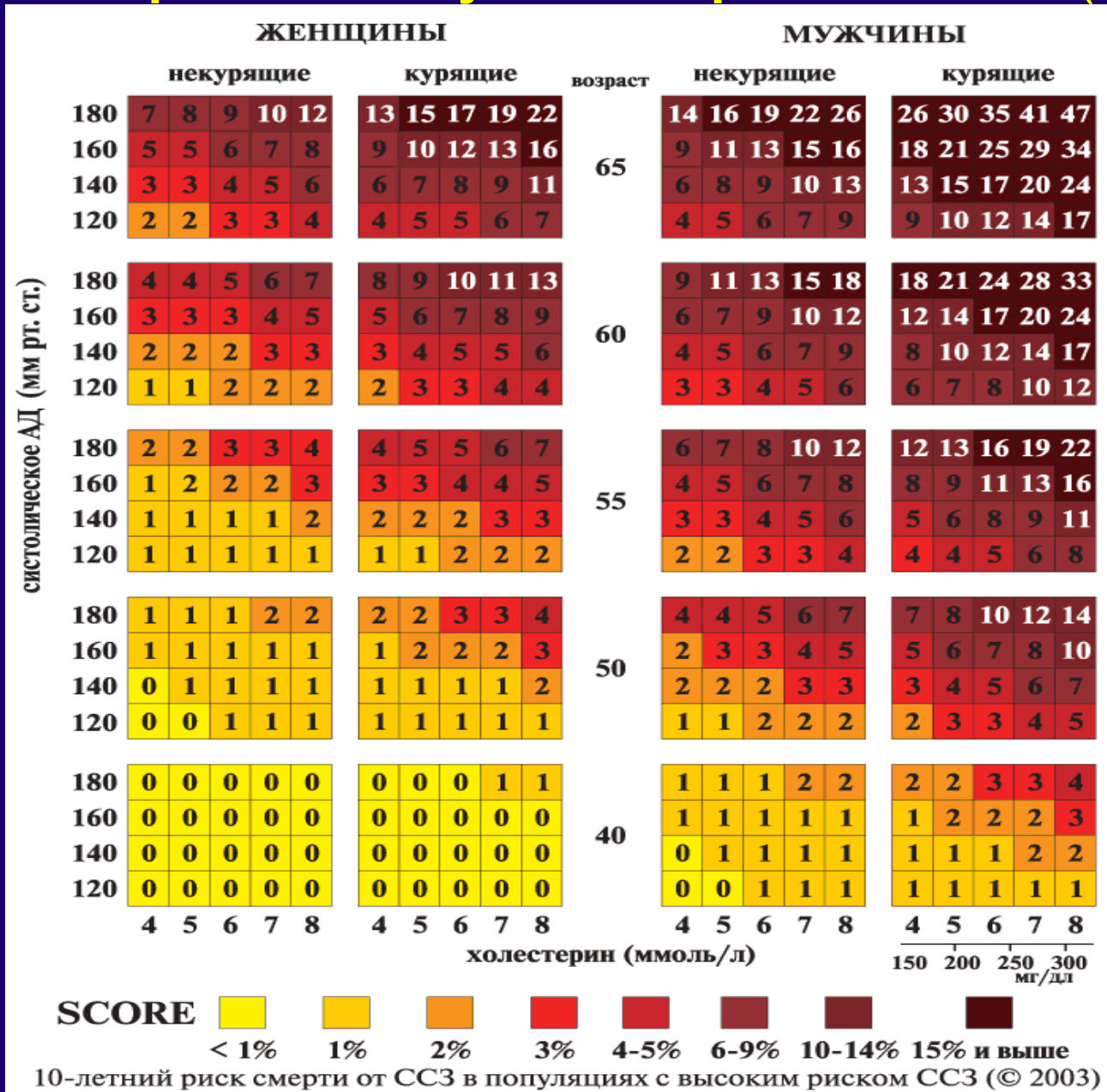
Очень высокий риск (нуждаются в активном лечении) :

- документированное сердечно-сосудистое заболевание
- диабет II, диабет I с поражением органа-мишени
(например, с микроальбуминурией)
- умеренная или тяжёлая почечная недостаточность
(скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1.73 м²),
- ←

Для всех остальных при оценке риска рекомендовано использовать систему SCORE, так как многие из них имеют комбинацию факторов риска, способную приводить к неожиданно высокому значению
общего сердечно-сосудистого риска

Расчётный 10-летний риск SCORE $\geq 10\%$ - очень высокий риск

Общий сердечно-сосудистый риск. SCORE (2003)



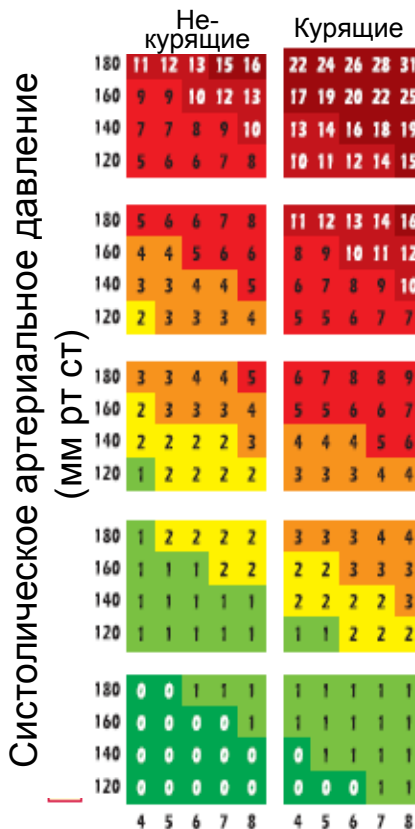
Абсолютный риск у молодых людей низок даже при существенно изменённых показателях !

Шкала SCORE, включающая ХС ЛВП

Регионы с высоким риском

ХС ЛВП 0,8 ммоль/л

Женщины



Возраст

65

60

55

50

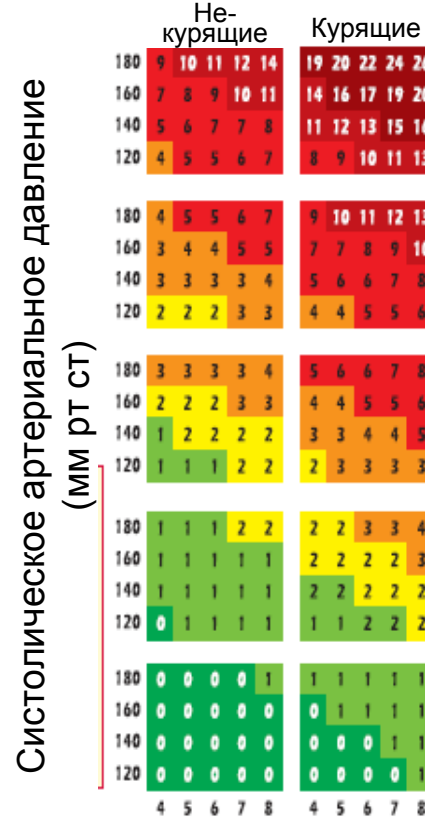
40

Общий холестерин (ммоль/л)

SCORE chart for use in high risk regions - HDL 0.8 mmol/L

ХС ЛВП 1,0 ммоль/л

Женщины



Возраст

65

60

55

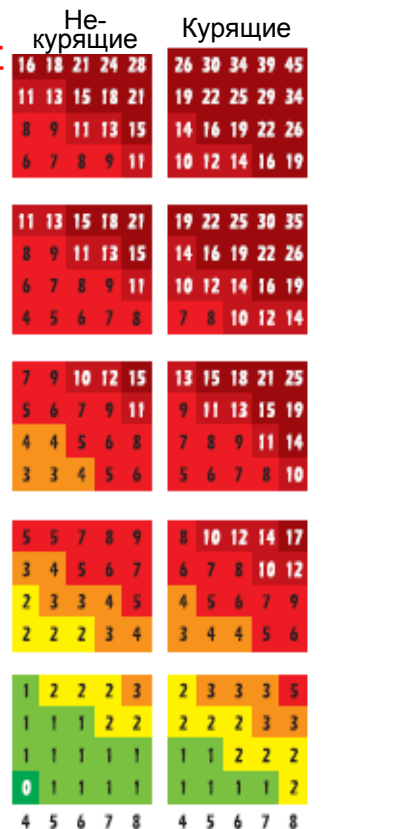
50

40

Общий холестерин (ммоль/л)

SCORE chart for use in high risk regions - HDL 1.0 mmol/L

Мужчины



Абсолютный риск у молодых людей низок даже при существенно изменённых показателях !

Шкала относительного риска



Может использоваться в отношении молодых людей с низким риском, демонстрируя, во сколько раз может увеличиться их риск по сравнению со сверстниками.

Это поможет (?) бросить курить, изменить характер питания и физическую активность, а также выявить кандидатов для медикаментозного лечения

Повышенный уровень триглицеридов как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

- Значение повышенного уровня триглицеридов в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается в течение многих лет
- Уровень триглицеридов натощак связан с увеличением риска при однофакторном анализе, однако влияние устраняется после поправки на остальные факторы риска, особенно ХС ЛВП
- Более новые исследования акцентируют внимание на постпрандиальном уровне триглицеридов, который может быть значимо связан с риском, независимо от ХС ЛВП
- В настоящее время уровень триглицеридов не включается в шкалу оценки риска

Стратегия в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС-ЛПНП (1)

Общий риск SCORE	Уровень ХС-ЛПНП (ммоль/л)				
	< 1,8	1,8 – 2,5	2,5-4	4 – 4,9	>4,9
< 1	Воздействие не требуется 1/С	Воздействие не требуется 1/С	Изменение образа жизни 1/С	Изменение образа жизни 1/С	Изменение образа жизни. Нет контроля – лекарства IIa/A
1 – 5	Изменение образа жизни 1/С	Изменение образа жизни 1/С	Изменение образа жизни. Нет контроля – лекарства IIa/A	Изменение образа жизни. Нет контроля – лекарства IIa/A	Изменение образа жизни. Нет контроля – лекарства IIa/A

Стратегия в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС-ЛПНП (2)

Общий риск SCORE	Уровень ХС-ЛПНП (ммоль/л)				
	<1,8	1,8 – <2,5	2,5-4	4 – <4,9	>4,9
5 – 10, или высокий риск	Изменение образа жизни, рассмотреть применение лекарств IIa/A	Изменение образа жизни, рассмотреть применение лекарств IIa/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства IIa/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства Ia/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства Ia/A
>10, или очень высокий риск	Изменение образа жизни, рассмотреть применение лекарств IIa/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства IIa/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства I/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства I/A	Изменение образа жизни, немедленно лекарства I/A

Цели лечения. Холестерин ЛПНП

Рекомендации	Класс	Уровень
При очень высоком риске целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (или снижение $\geq 50\%$, если не удаётся достичь целевого)	I	A
При высоком риске (SCORE 5 - <10%) целевой уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л	Ila	A
При умеренном риске (SCORE >1 - <5%) ХС ЛПНП < 3 ммоль/л	Ila	C

Рекомендации по фармакологическому лечению гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение статина в максимальной рекомендованной или максимальной переносимой дозе для достижения целевого уровня	I	A
В случае толерантности к статинам следует рассмотреть назначение секвестрантов желчных кислот или никотиновой кислоты	IIa	B
В случае толерантности к статинам – можно ингибитор абсорбции холестерина один или в комбинации с секвестрантом желчных кислот или никотиновой кислотой	IIb	C
Если целевой уровень не достигнут, рассмотреть комбинацию статина с ингибитором всасывания холестерина или секвестрантом желчных кислот или с никотиновой кислотой	IIb	C

Медикаментозное лечение дислипидемий. Статины. Общие принципы

- ...
- ...
- Определение целевого уровня ХС ЛНП
- Рассчитать снижение уровня Хс ЛНП, требующегося для достижения этой цели
- ***Выбрать тот статин, который может обеспечить необходимое снижение***
- В связи с тем, что ответ на лечение статинами отличается вариабельностью, повышать дозу до достижения цели
- Если достичь целевого уровня при помощи статина не удалось – следует рассматривать комбинацию лекарственных препаратов

Как ориентироваться в мире статинов ?

Основной принцип выбора

"If I was taking a statin, I'd want to take the cheapest one,
as long as I get to the goal that I wanted to get to"

«Если бы мне пришлось принимать статин,
я бы предпочел самый дешевый,

пока он позволяет мне достигать желаемой цели».

The New York Times
nytimes.com

S. Grundy,
The New York Times, October 15, 2005

Гипертриглицеридемия

Профилактика
острого панкреатита
(при ТГ выше
5-10 ммоль/л)

- исключение алкоголя и снижение калорийности рациона
- фибраты в сочетании с никотиновой кислотой (2-4 г/сут)

Воздействия
на ТГ
при уровне
>1.7 ммоль/л
(повышен риск
ССЗ)

- Модификация образа жизни (увеличение физической активности в сочетании со уменьшением веса снижает ТГ на 20-30%)
- **Медикаменты** (*только в случае ТГ выше 2,3 ммоль/л* при отсутствии эффекта от модификации образа жизни или у пациентов с высоким риском)

Гипертриглицеридемия. Фибраты

Высоко эффективно снижают уровень ТГ
как натощак, так и постпрандиальный

Умеренно повышают уровень ХС ЛВП

Мета-анализ:

подтверждена умеренная эффективность
фибратов в виде монотерапии
в исследованиях HHS, VA-HIT, VIP, FIELD в отношении
снижения частоты инфарктов миокарда (до 13%),
особенно при ТГ > 2.3 ммоль/л
в группе пациентов с низкими уровнями ХСЛВП

Гипертриглицеридемия. Ненасыщенные жирные кислоты

Эйкозапентеновая и докозагексаеновая кислоты в дозах более 2 г/сут способны снижать уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП)

Механизм до конца не ясен, предположительно опосредован влиянием на PPAR и снижением секреции apoB

Эффект имеет дозозависимый характер и наиболее выражен (до 45%) при ТГ выше 5,6 ммоль/л

FDA (Управление по пищевым продуктам и лекарствам США) рекомендует применять препараты n-3 ненасыщенных жирных кислот при уровне ТГ свыше 5,6 ммоль/л

Среди побочных эффектов сообщается о повышении риска кровотечений, особенно, в сочетании с аспирином или клопидогрелом

Холестерин липопротеидов высокой плотности.

«Холестерин липопротеинов высокой плотности не рекомендован в качестве цели лечения»

- Низкий уровень ХС ЛВП – строгий независимый предиктор развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний
- Низкий уровень ХС ЛВП – распространенная черта диабета типа 2 и смешанных дислипидемий при почечной и печеночной недостаточности, а также при аутоиммунных заболеваниях
- Возможности повышения ХС ЛВП довольно ограничены (снижение веса, физические нагрузки, прекращение курения, умеренное потребление алкоголя, никотиновая кислота, *дальцетрапиб, анацетрапиб*)

Холестерин липопротеинов высокой плотности. Возможности медикаментозного воздействия

- 1 – Статины (по данным недавних мета-анализов способны повышать Хс ЛВП в среднем на 5 – 10%).
- 2 – Фибраты (в краткосрочных исследованиях показано повышение ХС ЛВП на 10-15%, снижающееся в долгосрочных проектах до 5%)
- 3 – **Никотиновая кислота (повышает ХС ЛВП за счет снижения катаболизма ЛВП и повышения синтеза АпоА1 в печени)**
- 4 – Ингибиторы протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ): торцетрапиб (достоверно увеличивал смертность в ILLUMINATE), дальцетрапиб и анацетрапиб.
Два последних препарата активно изучаются.

Положительные клинические эффекты никотиновой кислоты отмечены в относительно небольших испытаниях с суррогатными конечными точками, не предназначенных для оценки действия на исходы заболевания

Судьба AIM-HIGH

Испытание никотиновой кислоты (ниацина) длительного высвобождения в высокой дозе как дополнения к терапии статином у пациентов с сердечнососудистым заболеванием, повышенными триглицеридами и низкими уровнями ХС ЛВП **AIM-HIGH** - было преждевременно остановлено за **18 месяцев до запланированного срока, так как в этой популяции пациентов от ниацина не было дополнительной пользы**

Июнь 2011

К настоящему времени выполнено большое число рандомизированных клинических испытаний средств, влияющих на уровни липидов.

С помощью изученных и доступных практике средств возможно выраженное изменения уровней липидов, в частности холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП). Необходимо продолжать внедрение этих средств в практику.

Существенные изменения гиполипидемической терапии, судя по ведущимся крупным клиническим исследованиям в обозримом будущем мало вероятны

(кроме возможно, прояснения положения с воздействиями на холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП))

Ингибиторы белка, переносчика эфиров холестерина (анацетрапиб, дальцетрапиб)

Неудача торцетрапиба в ILLUMINATE
сделала сомнительным будущее направления,
но изучение других препаратов группы продолжается

Конгресс Европейского кардиологического общества – 2011
Исследования дальцетрапиба Dal Plaque, Dal-Vessel

Dal-vessel – дальцетрапиб 600 мг 36 недель
Изменения обусловленной током крови
дилатации плечевой артерии,
24-час мониторинг АД

ХСЛВП повысился на 31%, ХСЛНП не изменился
Не изменилось артериальное давление

Дальцетрапиб очевидно безопасен

Ингибиторы белка, переносчика эфиров холестерина (дальцетрапиб)

Конгресс Европейского кардиологического общества – 2011
Исследования дальцетрапиба - **Dal-Vessel**

Пациенты на статинах (n=476) – дальцетрапиб 600 мг/плацебо 36 нед
Методы: Обусловленная током крови дилатация плечевой артерии,
24-час мониторинг АД, биомаркеры.

ХСЛВП -31%, ТГ -14%, ХСЛНП не изменился

Не изменилось артериальное давление

Содержание биомаркеров воспаления, окислительного стресса,
коагуляции в группах дальцетрапиба и плацебо
было одинаковым в начале и в конце испытания

Дальцетрапиб очевидно безопасен

Ингибиторы белка, переносчика эфиров холестерина (дальцетрапиб)

Конгресс Европейского кардиологического общества – 2011
Исследования дальцетрапиба - Dal-PLAQUE

130 пациентов, плацебо (n=66) или дальцетрапиб (n=64) 24 мес.

Сложные методы исследования
состояния стенки сонных артерий (позитронная эмиссионная
томография с флуородеоксиглюкозой, магнитный резонанс)

Результат. Отсутствует провоспалительный эффект.
Меньшее прогрессирование атеросклеротических
изменений сонных артерий по сравнению с плацебо

**Испытание с клиническими конечными точками Dal Outcomes
???**

Испытание дальцетрапиба Dal-OUTCOMES

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, с плацебо.

Цель - проверить гипотезу, что ингибирование БПЭХ дальцетрапибом на фоне оптимальной, основанной на доказанном, терапии уменьшит частоту сердечнососудистых осложнений (cardiovascular morbidity) и сердечнососудистую смертность у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Планировалось рандомизировать к дальцетрапибу или плацебо ~15600 пациентов через 4-12 недель после ОКС.

Первичная характеристика эффективности – время до первого события (смерть от КБС, нефатальный острый ИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, оживление после остановки сердца, или атеротромботический инсульт).

Испытание будет продолжаться до 1600 первичных событий, все пациенты будут наблюдаться ≥ 2 , а 80% - ≥ 2.5 лет