

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ:  
ДЕСЯТЬ КЛЮЧЕВЫХ МОМЕНТОВ ПО СОКРАЩЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА\***

**Отчет целевой группы по руководству по клинической практике Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA)**

**Авторы (члены рабочей группы): S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey, C. Beam, K.K. Birtcher, R.S. Blumenthal, L.T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D.E. Forman, R. Goldberg, P.A. Heidenreich, M.A. Hlatky, D.W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C.E. Ndumele, C.E. Orringer, C.A. Peralta, J.J. Saseen, S.C. Smith, Jr., L. Sperling, S.S. Virani, J. Yeboah**

*(продолжение, начало публикации в № 2)*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1. Методология и анализ фактических данных

Рекомендации, перечисленные в настоящем руководстве, по мере возможности основаны на фактических данных. С мая 1980 г. по июль 2017 г. проведен их первоначальный обширный обзор, включивший данные литературы об исследованиях с участием людей, опубликованной на английском языке и индексируемой в MEDLINE (PubMed), EMBASE, библиотеке Кокрейна, Агентстве по исследованиям и качеству здравоохранения и других базах данных, имеющих отношение к настоящему руководству. Поиск происходил главным образом по следующим ключевым словам: гиперлипидемия, холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, эзетимиб, секвестранты желчных кислот, ингибиторы PCSK9, образ жизни, диета, физические упражнения, лекарства, ребенок, подросток, скрининг, первичная профилактика, вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), кальций коронарных артерий, наследственная гиперхолестеринемия, факторы риска атеросклеротических ССЗ, статинотерапия, сахарный диабет, женщины, приверженность, испанцы/латиноамериканцы, южноазиаты, афроамериканцы. Дополнительные релевантные исследования, опубликованные до августа 2018 г., также были рассмотрены рабочей группой и при необходимости добавлены в таблицы фактических данных, которые в окончательном виде опубликованы в виде он-лайн приложения (Online Data Supplement) и обобщают фактические данные, используемые рабочей группой для формулирования рекомендаций. Отобранные и опубликованные в настоящем документе ссылки носят ознакомительный характер и не являются всеобъемлющими.

Как отмечается в подробном варианте преамбулы, для проведения официального систематического обзора критических клинических вопросов, связанных с холестерином, создан независимый Комитет по оценке доказательств (табл. 1). Рабочая группа рассмотрела результаты данного обзора для включения в настоящее руководство и одновременно оценила данные исследований, относящиеся к остальной части руководства. Выводы Комитета по оценке доказательств и членов рабочей группы официально представлены и обсуждены, на основе чего разработаны рекомендации. Систематический обзор руководства по клинической практике холестерина 2018 г. (S1.1-1) публикуется в сочетании с настоящим руководством и включает в себя соответствующие дополнения к данным.

\* Оригинальный текст опубликован в American Journal of Cardiology, 2018, pii: S0735-1097(18)39035-1, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.004, а также в Circulation, 2019, Vol. 139, N 25, P. e1082-e1143.

© 2018 by the American Heart Association, Inc., and the American College of Cardiology Foundation. Адаптированный перевод с английского языка и публикация настоящих рекомендаций выполнены с разрешения Американского колледжа кардиологии, лицензия № 4604600010550.

## Вопросы Комитета по оценке доказательств

Вопрос	Номер раздела
Среди взрослых 20 лет и старше с клиническим случаем атеросклероза (например, ИБС, заболевание периферических артерий или ССЗ) или с высоким риском атеросклеротического ССЗ какова степень улучшения по шкале клинических преимуществ (абсолютное уменьшение числа больных, которых необходимо лечить) в индивидуальных опорных точках и комбинированных ишемических событиях (например, фатальные сердечно-сосудистые события, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная ангина) и какова величина ущерба (абсолютное увеличение числа больных, которых необходимо лечить) в силу побочных эффектов вследствие снижения уровня ХС ЛПНП (например, рак, рабдомиолиз, сахарный диабет) в больших РКИ (более 1000 участников, запланированная продолжительность более 12 месяцев) со статинотерапией плюс второй липид-снижающий препарат по сравнению с монотерапией статинами?	4.1

Примечание. Клиническое атеросклеротическое ССЗ включает острый коронарный синдром с наличием в анамнезе ИМ, стабильной или нестабильной стенокардии, реваскуляризации коронарных или других артерий, инсульта, транзиторной ишемической атаки или заболевания периферических артерий, включая аневризму аорты, все атеросклеротического происхождения. Аббревиатуры развернуты в разделе 1.6.

Численные значения для триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов невысокой плотности приведены как в мг/дл, так и в ммоль/л. Для преобразования в ммоль/л значения в мг/дл для общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов невысокой плотности были разделены на 38,6, а для триглицеридов – на 88,6.

10 мая 2018 г. один из членов рабочей группы обсудил свое участие в поддерживаемом отраслью многоцентровом исследовании, которое, по его мнению, не имеет отношения к настоящему руководству по профилактике. Однако при рассмотрении этого вопроса с использованием конкретных критериев АСС/АНА (Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца) решили, что в рамках текущей политики член рабочей группы, занимающийся разработкой клинических рекомендаций по профилактике, не должен быть связан с отраслью. Он был исключен из группы, а два раздела, им написанные, были удалены и заменены новыми материалами, написанными председателями рабочей группы. Проверенные разделы рассмотрены и одобрены всеми остальными членами рабочей группы. Исключенный член рабочей группы не участвовал в каких-либо дальнейших обсуждениях клинических рекомендаций или при рассмотрении рукописи или рекомендаций.

### 1.2. Структура рабочей группы

Рабочая группа состоит из медицинских экспертов, включая кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, практикующих медсестер, фармацевтов, фельдшеров, педиатров, нефрологов и пациентов. В состав группы вошли представители Американской ассоциации по проблемам сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов (АСС), Американской Ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (AACVPR), Американской ассоциации Академии ассистентов врачей (ААРА), Ассоциации чернокожих кардиологов (АВС), Американского колледжа профилактической медицины (АСРМ), Американской диабетической ассоциации (АДА), Американского общества гериатрии (АГС), Американской ассоциации фармацевтов (АPhA), Американского общества профилактической кардиологии (АСРС), Национальной ассоциации липидологов (NLA) и профилактической сердечно-сосудистой Ассоциации медсестер (PCNA). В приложении 1 настоящего руководства перечислены соответствующие взаимоотношения членов группы с промышленностью и другими субъектами. В целях обеспечения абсолютной прозрачности все сведения о раскрытии информации членами группы доступны он-лайн.

### 1.3. Рассмотрение и утверждение руководства

Руководство рассмотрено 21 официальным рецензентом, каждый из которых был назначен АСС, АНА, ААРА, АВС, АСРМ, АДА, АГС, АPhA, АСПС, NLA и PCNA, а также 27 отдельными

рецензентами. Информация от RWI-рецензентов получена рабочей группой и опубликована в настоящем руководстве (Приложение 2).

Руководство одобрено для публикации руководящими органами АНА, ACC, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA и PCNA.

#### 1.4. Сфера применения клинических рекомендаций

Цель настоящего руководства состоит в решении проблем наблюдения за пациентами с высоким уровнем холестерина в крови и связанными с этим расстройствами. Рабочая группа рассмотрела ранее опубликованные клинические рекомендации, повторные представления доказательств и соответствующие заявления. Таблица S1 в веб-дополнении содержит перечень публикаций и актуальных положений. Основные источники доказательств – результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Большинство РКИ выполнены с применением статинов в качестве единственного препарата, снижающего уровень холестерина (S1.4-1–S1.4-3). После опубликования клинических рекомендаций ACC/АНА по холестерину 2013 г. (S1.4-4) выполнены РКИ с использованием более новых холестерин-снижающих препаратов (не из группы статинов), в том числе эзетимиба и ингибиторов PCSK9, применение которых ограничено главным образом вторичной профилактикой у пациентов с очень высоким риском развития новых атеросклеротических ССЗ. Большинство других пациентов с атеросклеротическими ССЗ лечатся только статинами. Для первичной профилактики статины рекомендуются пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и взрослым в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом или с более высоким риском атеросклеротических ССЗ. В настоящем руководстве, как и в руководстве 2013 г., постоянное внимание уделяется обсуждению риска между врачом и пациентом для принятия общих решений. Обсуждению подлежат не только основные факторы риска объединенных групповых уравнений (PCE), но и другие; при неопределенном статусе риска для облегчения принятия решений у взрослых 40 лет и старше показан скрининг кальция коронарных артерий (ККА). У детей, подростков и молодых людей выявление лиц с семейной гиперхолестеринемией является приоритетной задачей. Однако наибольшее внимание уделяется сокращению риска атеросклеротических ССЗ посредством изменения образа жизни.

#### 1.5. Класс рекомендаций и уровень доказательности

Рекомендации включают в себя класс рекомендаций (COR) и уровень доказательности (LOE). Класс рекомендаций указывает на силу рекомендации, охватывая оценочную величину и степень пользы пропорционально риску. Уровень доказательности оценивает качество научных доказательств, подтверждающих вмешательство на основе типа, количества и согласованности данных клинических испытаний и других источников (табл. 2) (S1.5-1).

#### 1.6. Аббревиатуры

апо В	– аполипопротеин В
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ККА	– кальциноз коронарных артерий
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром
ОХ	– общий холестерин
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
ХС	– холестерин
COR	– класс рекомендаций
ЕО	– экспертное мнение
LD	– ограниченные данные
LOE	– уровень доказательности

Таблица 2

Применение класса рекомендаций и уровня доказательств к клиническим стратегиям, вмешательствам, лечению или диагностическому тестированию в уходе за пациентами\* (обновлено в августе 2015 г.)

<b>КЛАСС (СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ)</b>	
<b>Класс I (сильные)</b>	<b>Польза &gt;&gt;&gt; Риск</b>
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - рекомендуется - показано/полезно/эффективно/предпочтительно - может быть представлено/административно закреплено/другое - фразы сравнительной эффективности †: • лечение/стратегия А рекомендовано(а) / показано(а) в предпочтение лечению Б • должно быть выбрано лечение А, но не лечение Б	
<b>Класс IIa (умеренные)</b>	<b>Польза &gt;&gt; Риск</b>
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - обосновано - может быть полезно/ эффективно/ выгодно - фразы сравнительной эффективности †: • стратегия/лечение А вероятно рекомендовано / показано в предпочтение лечению Б • обосновано выбрать лечение А в предпочтение лечению Б	
<b>Класс IIb (слабые)</b>	<b>Польза ≥ Риск</b>
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - возможно/может быть обосновано - возможно/может быть учтено - польза/ эффективность не известна/ не ясна/ не определена или неявно установлена	
<b>Класс III: без преимуществ (умеренные)</b>	<b>Польза = Риск</b>
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - не рекомендуется - не показано/не полезно/не эффективно/ не несёт в себе преимуществ - не должно быть выполнено/осуществлено/другое	
<b>Класс III: вред (сильные)</b>	<b>Риск &gt; Польза</b>
Предполагаемые фразы для написания рекомендаций: - потенциально вредно - причиняет вред - ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью - не должно быть представлено/ осуществлено/ другое	
<b>УРОВЕНЬ (КАЧЕСТВО) ДОКАЗАТЕЛЬСТВА</b>	
<b>Уровень А</b>	
- Высококачественное доказательство ‡, на основании данных более чем одного РКИ - Метаанализ высококвалифицированного РКИ - Одно или более РКИ, подтверждённое высококвалифицированными исследованиями регистра	
<b>Уровень B-R</b>	<b>(Рандомизированные)</b>
- Доказательства умеренного качества ‡, полученные в одном или более РКИ - Метаанализ в РКИ средней степени качества	
<b>Уровень B-NR</b>	<b>(Нерандомизированные)</b>
- Доказательства умеренного качества ‡, полученные в одном или более хорошо спланированном и хорошо выполненном нерандомизированном исследовании, обзорном исследовании или изучении регистра - Метаанализ подобных исследований	
<b>Уровень C-LD</b>	<b>(Ограниченные данные)</b>
- Рандомизированные или нерандомизированные обзорные исследования или исследования регистра определенной структуры и порядка проведения - Метаанализ подобных исследований - Психологические или механистические исследования людей	
<b>Уровень C-EO</b>	<b>(Экспертное мнение)</b>
Согласованное мнение базируется на клиническом опыте	

- Lp(a) – липопротеин (а)  
PCE – объединенные групповые уравнения  
QALY – год жизни с учетом ее качества  
R – рандомизированный  
RD – нерандомизированный  
RWI – отношения с промышленностью и другими субъектами

## 2. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ССЗ

### 2.1. Сывороточный холестерин, липопротеины и атеросклеротические ССЗ

#### 2.1.1. Холестерин, липопротеины и аполипротеин В

Известно, что сывороточный холестерин и переносящие его липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП) связаны с атеросклеротическими ССЗ. ХС ЛПНП – главная форма атерогенного холестерина. ЛПОНП – главный транспортер триглицеридов, входящий в их состав холестерин также атерогенен. ХС ЛПВП, по-видимому, не атерогенен. Хиломикроны транспортируют жиры, поступающие с пищей, их атерогенность не определена. Сочетание ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, называемое холестерином не-ЛПВП (non-HDL-C), наиболее атерогенно. Основным белком, встроенным в ЛПНП и ЛПОНП, является аполипротеин В (apo В); наряду с non-HDL-C, он более сильный показатель атерогенности, чем только ХС ЛПНП.

#### 2.1.2. Холестерин, ХС ЛПНП и атеросклеротические ССЗ

Доказательства того, что сывороточный холестерин способствует атеросклеротическим ССЗ, поступают из нескольких источников: исследования на животных, генетические формы гиперхолестеринемии, эпидемиологические исследования и РКИ. Популяционные исследования в США (S2.1.2-1, S2.1.2-2) показывают, что оптимальный уровень общего холестерина составляет около 150 мг/дл (3,8 ммоль/л), что соответствует уровню ХС ЛПНП около 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Во взрослых популяциях с концентрацией холестерина в этом диапазоне атеросклеротические ССЗ встречаются реже (S2.1.2-3). РКИ холестерин-понижающих препаратов среди пациентов с факторами высокого риска подтверждают, что снижение содержания ХС ЛПНП приводит к заметному уменьшению заболеваемости атеросклеротическими ССЗ, подтверждая принцип «чем ниже, тем лучше» (S2.1.2-4—S2.1-6). Настоящее руководство опирается на данные новых РКИ с целью их трансляции и персонификации (адаптации под индивидуальные особенности пациентов) (S2.1.2-7).

#### 2.1.3. ХС ЛПНП и прочие факторы риска

Хотя ХС ЛПНП является главной причиной атеросклероза, свой вклад вносят и другие факторы риска, к *основным* из которых относятся табакокурение, гипертония, дисгликемия и другие дислипидемии. Фактором риска служит также возраст человека, поскольку атеросклероз с его увеличением прогрессирует. Путем объединения всех основных факторов риска в уравнение прогнозирования можно оценить вероятность развития атеросклеротического ССЗ у человека. Фрамингемское исследование сердца (S2.1.3-1) занимает лидирующие позиции в создании уравнений прогнозирования рисков. Уравнения были улучшены в клинических рекомендациях АСС/АНА по холестерину

---

Примечание. Класс рекомендаций и уровень доказательности определены независимо друг от друга (любой класс рекомендаций может быть сопряжен с любым уровнем доказательности).

Уровень доказательности С не подразумевает, что рекомендация слабая. Много важных клинических вопросов, рассмотренных в руководстве, не ведут к клиническим испытаниям. Даже при невозможности проведения РКИ может сформироваться точное клиническое соглашение, что конкретный текст или терапия полезны или эффективны.

\* Должен быть указан исходный результат или итог вмешательства (улучшенная клиническая выгода, повышение точности при диагностике или дополнительная прогностическая информация).

† Для рекомендаций сравнительной эффективности (COR I и IIa; только уровни доказательности А и В) в исследованиях, для которых они используются, должны применяться прямые сравнения оцениваемых лечебных процедур или стратегий.

‡ Применяется метод оценки качества, включающий применение стандартизованных, широко используемых и, желательно, подтвержденных инструментов ранжирования. Для систематических отчетов привлекается и Комитет по рассмотрению доказательств.

2013 г. (S2.1.3-2) путем сбора данных из 5 когорт, сформированных по общим признакам (в данном случае это возраст и тип терапевтического воздействия), которые были широко представлены в США. Эти так называемые групповые уравнения проверены на более широком срезе населения США соответственно когортам (S2.1.3-3). Первоначально данные Инициативы по охране женского здоровья современной многонациональной когорты женщин в постменопаузе, по-видимому, указывали на то, что эти объединенные групповые уравнения завышали риск атеросклеротических ССЗ. Однако когда данные из центров услуг Medicare & Medicaid улучшили наблюдение за событиями, авторы обнаружили, что уравнения хорошо дифференцируют риск (S2.1.3-4).

Несколько других факторов связаны с атеросклеротическими ССЗ, в настоящем руководстве они называются *факторами, повышающими риск*. Прогнозы будущего риска, полученные из основных факторов риска и факторов, повышающих риск, могут быть использованы для корректировки интенсивности ЛПНП-снижающей терапии.

## 2.2. Измерения холестерина ЛПНП и не-ЛПНП

Рекомендации для измерения холестерина ЛПНП и не-ЛПНП. Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложении 1.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
<b>I</b>	<b>B-NR</b>	1. У взрослых в возрасте 20 лет и старше, не получающих гиполипидемическую терапию, для оценки риска атеросклеротических ССЗ и регистрации исходного уровня ХС ЛПНП эффективно измерение липидного профиля плазмы натощак или не натощак (S2.2-1—S2.2-6)
<b>I</b>	<b>B-NR</b>	2. У взрослых в возрасте 20 лет и старше, у которых в исходном липидном профиле не натощак уровень триглицеридов составляет 400 мг/дл или выше ( $\geq 4,5$ ммоль/л), следует повторно оценить липидный профиль натощак для оценки уровня триглицеридов натощак и исходного уровня ХС ЛПНП (S2.2-1—S2.2-4)
<b>IIa</b>	<b>C-LD</b>	3. Для взрослых с уровнем ХС ЛПНП менее 70 мг/дл ( $< 1,8$ ммоль/л) измерение прямого или модифицированного ХС ЛПНП является целесообразным для повышения точности по формуле Фридевальда (S2.2-7—S2.2-9)
<b>IIa</b>	<b>C-LD</b>	4. У взрослых в возрасте 20 лет и старше и без анамнеза атеросклеротического ССЗ, но с семейным анамнезом раннего атеросклеротического ССЗ или генетически обусловленной гиперлипидемии измерение липидного профиля плазмы натощак является целесообразным в рамках первоначальной оценки, чтобы помочь в понимании и идентификации наследственных липидных расстройств

### Краткое содержание

Стандартным методом расчета содержания ХС ЛПНП является формула Фридевальда:  $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХ}) - (\text{триглицериды}/5) - (\text{ХС ЛПВП})$ . Когда уровень триглицеридов не повышен, это уравнение достаточно точно, однако при гипертриглицеридемии расчет концентрации ЛПНП по Фридевальду может быть ошибочным. После нормального приема пищи содержание ХС ЛПНП со временем изменяется минимально (S2.2-10). Уровни ОХ и ХС ЛПВП натощак и без голодания, по-видимому, имеют довольно сходную прогностическую ценность и ассоциацию с исходами ССЗ (S2.2-1—S2.2-6, S2.2-11). Таким образом, образцы не натощак могут быть использованы для оценки риска при первичной профилактике и для оценки исходного содержания ХС ЛПНП до начала применения статинов при первичной и вторичной профилактике. Если необходима более высокая точность, то можно измерить содержание липидов натощак, но в большинстве случаев целесообразнее использовать образец не натощак. Ненадежность рассчитанной по Фридевальду концентрации ХС ЛПНП представляется наибольшей при более низком уровне ХС ЛПНП, в частности  $< 70$  мг/дл ( $< 1,8$  ммоль/л) (S2.2-7). Мартин с соавторами апробировали подход к оценке содержания ХС ЛПНП на основе стандартной липидной панели, при концентрации ХС ЛПНП менее 70 мг/дл ( $< 1,8$  ммоль/л), а триглицеридов – более 150 мг/дл ( $> 1,7$  ммоль / л) (S2.2-7— S2.2-9).

### Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Если пациент принял очень жирную пищу в течение предшествующих 8 часов, может быть целесообразным измерить содержание липидов на следующий день после консультации с пациентом во избежание таких приемов пищи накануне оценки. Документация о базовом уровне ХС ЛПНП будет полезна при оценке реакции пациента на начало терапии статинами (S2.2-1—S2.2-6). Аналогичным образом, учитывая относительно небольшие различия в содержании ХС ЛПНП, связанные с постпрандиальным состоянием, использование образца не натощак эффективно для оценки исходного уровня липидов до начала терапии статинами у лиц с клиническим атеросклеротическим ССЗ (S2.2-1—S2.2-6). У взрослых с наследственным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ или генетической гиперлипидемии липидный профиль натощак достаточен для первоначальной оценки.

2. Учитывая относительно небольшие различия в содержании ХС ЛПНП между образцами натощак и не натощак, последний, как правило, можно использовать для анализа исходного уровня липидов до начала терапии статинами (S2.2-1—S2.2-6).

3. Ненадежность расчета уровня ХС ЛПНП по Фридевальду увеличивается при уменьшении содержания ХС ЛПНП (менее 70 мг/дл, или менее 1,8 ммоль/л). Если при очень низком уровне ХС ЛПНП требуется его точное измерение, в вычислениях можно применить корректировки (S2.2-7—S2.2-9). Измерение содержания аполипопротеина В может быть полезно при определении того, является ли гипертриглицеридемия атерогенным состоянием (S2.2-12, S2.2-13).

4. У взрослых с наследственным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ или генетической гиперлипидемии обоснованно определение липидного профиля натощак для первоначальной оценки с целью помочь в понимании и идентификации наследственных липидных нарушений (S2.2-12, S2.2-13).

### 2.3. Измерения аполипопротеина В и липопротеина (а)

Аполипопротеин В и липопротеин (а) [Lp(a)] – два липопротеиновых объекта, имеющие отношение к ХС ЛПНП. Поскольку апо В является основным аполипопротеином, входящим в состав ЛПНП и ЛПОНП, некоторые исследователи отмечают связь между апо В и атеросклеротическим ССЗ (S2.3-1), другие сообщают о высокой корреляции между апо В и non-HDL-C (не-ХС ЛПВП) (S2.3-2). При определенных обстоятельствах, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией, измерение содержания апо В может быть предпочтительнее (S2.3-3). Тем не менее определение концентрации апо В ведет к дополнительным издержкам, и его измерение в некоторых лабораториях может быть ненадежным (S2.3-4). Относительным показателем для оценки содержания апо В служит уровень триглицеридов 200 мг/дл и более.

Концентрация апо В более 130 мг/дл соответствует уровню ХС ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл и представляет собой фактор, повышающий риск. Постоянное повышение аполипопротеина В можно рассматривать как фактор, повышающий риск. Lp(a) представляет собой модифицированную форму ЛПНП, которая, по-видимому, обладает атерогенным потенциалом (S2.3-5). Показаниями к его анализу являются наследственный анамнез преждевременного развития атеросклеротического ССЗ или личный анамнез атеросклеротического ССЗ, не связанные с основными факторами риска. Lp(a) увеличивает риск развития атеросклеротического ССЗ, особенно при высоких концентрациях. Таким образом, если принимается решение об измерении содержания Lp(a), то при уровне  $\geq 50$  мг/дл ( $\geq 125$  ммоль/л) он может рассматриваться как фактор, повышающий риск (S2.3-6). Имеющиеся данные показывают, что Lp(a) следует рассматривать у женщин только при наличии гиперхолестеринемии и с учетом того, что улучшение прогноза риска у взрослых женщин в крупном клиническом исследовании было минимальным (S2.3-7).

В настоящем руководстве повышение уровня Lp(a) рассматривается как фактор, повышающий риск (S2.3-6). Это особенно характерно для пациентов с более высоким содержанием Lp(a), а для женщин – только при наличии гиперхолестеринемии (S2.3-7).

### 2.4. Отслеживание реакции ХС ЛПНП на терапию статинами

В больших РКИ холестерин-понижающей терапии последовательно показано, что понижение уровня ХС ЛПНП приводит к уменьшению риска развития атеросклеротического ССЗ. Обширный метаанализ (S2.4-1) клинических испытаний статинов показал прогрессирующее снижение риска основных событий атеросклеротического ССЗ при уменьшении содержания ХС ЛПНП в ходе ле-

чения. В еще более крупном метаанализе (S2.4-2) 14 исследований статинов отмечено, что снижение уровня ХС ЛПНП на 38,7 мг/дл (на 1 ммоль/л) сопровождается уменьшением риска развития атеросклеротического ССЗ на 21 %. Однако в клинической практике абсолютный ответ ХС ЛПНП на терапию статинами зависит от его исходной концентрации: при широком варьировании первоначального уровня ХС ЛПНП одна и та же доза статинов уменьшает его пропорционально, поэтому более надежным показателем эффективности статинов является процентное снижение. В настоящем руководстве процент снижения содержания ХС ЛПНП используется при последующем мониторинге пациентов для оценки эффективности терапии статинами. Для приблизительной оценки: уменьшение уровня ХС ЛПНП на 1 % приводит к снижению риска развития атеросклеротического ССЗ примерно на 1 % — чуть больше при более высоком исходном уровне и чуть меньше при более низком (S2.4-1).

### 3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

#### 3.1. Терапия образа жизни

##### 3.1.1. Состав диеты, контроль веса и физическая активность

В течение многих лет АНА и АСС рекомендовали основы здорового питания для широкой общественности и для пациентов с риском развития атеросклеротических ССЗ. Настоящее руководство содержит основанные на фактических данных рекомендации, представленные в клинических рекомендациях АНА/АСС 2013 г. по управлению образом жизни (S3.1.1-1, S3.1.1-2). Пациенты должны придерживаться диеты, предусматривающей потребление овощей, фруктов, цельного зерна, бобовых, здоровых источников белка (молочные продукты с пониженным содержанием жиров, нежирная птица (без кожи), рыба/морепродукты, орехи) и нетропических растительных масел и ограничивающей потребление сладостей, напитков с содержанием сахара и красного мяса. Эта диета должна быть скорректирована с учетом соответствующих потребностей в калориях, личных и культурных предпочтений в еде, а также диетотерапии для прочих медицинских состояний, включая диабет. Следует контролировать калорийность употребляемой пищи, чтобы избежать увеличения массы тела и ожирения, а для пациентов с избыточным весом или ожирением — чтобы способствовать потере веса. В целом, взрослым следует рекомендовать заниматься физическими упражнениями на воздухе 3–4 раза в неделю, продолжительностью в среднем 40 минут за сеанс и активностью от умеренной до сильной.

##### 3.1.2. Терапия образа жизни и метаболический синдром

Терапия образа жизни особенно показана при метаболическом синдроме, представляющем собой кластер факторов риска, связанных с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, сахарного диабета и смерти от всех причин (S3.1.2-1, S3.1.2-2). Метаболический синдром — фактор, повышающий риск развития атеросклеротических ССЗ. Наиболее распространенное клиническое определение метаболического синдрома предложено международным консорциумом сердечно-сосудистых и диабетических организаций (S3.1.2-3). Диагноз ставится при наличии любых 3 из следующих 5 факторов риска: увеличение окружности талии, повышенный уровень триглицеридов, сниженное содержание ХС ЛПВП, повышенное артериальное давление и повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (таблица S2 в веб-дополнении). Метаболический синдром тесно связан с избыточным весом и, особенно, с абдоминальным ожирением (S3.1.2-4). Таким образом, распространенность метаболического синдрома резко повышается как среди взрослых, так и среди детей по мере роста уровня избыточного веса и ожирения. Метаболический синдром в настоящее время встречается примерно у одной трети взрослых в Соединенных Штатах (S3.1.2-5) и, вероятно, недооценен из-за недостаточных показателей скрининга. Распространенность метаболического синдрома увеличивается с возрастом и очень часто встречается у больных сахарным диабетом 2 типа (см. таблицу S2 в веб-дополнении).

#### 3.2. Гиполипидемические препараты

Среди гиполипидемических препаратов статины являются краеугольным камнем терапии, в дополнение к поддержанию здорового образа жизни. Другие ЛПНП-понижающие препараты: эзетимиб, секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9. Триглицерид-понижающие препараты — это фибраты и ниацин; они обладают мягким ЛПНП-понижающим действием, но РКИ не поддерживают их использование в качестве дополнительных препаратов к терапии статинами (S3.2-1). Характеристики препаратов, снижающих уровень ЛПНП, обобщены в таблице S3 в веб-дополнении.



## Статинотерапия высокой, средней и низкой интенсивности\*

	Высокая интенсивность	Средняя интенсивность	Низкая интенсивность
Снижение ХС ЛПНП †	≥50 %	30–49 %	<30 %
Статины	<b>Аторвастатин (40 мг ‡) 80 мг</b> <b>Розувастатин 20 мг (40 мг)</b>	<b>Аторвастатин 10 мг (20 мг)</b> <b>Розувастатин (5 мг) 10 мг</b> <b>Симвастатин 20–40 мг §</b>	Симвастатин 10 мг
		<b>Правастатин 40 мг (80 мг)</b> <b>Ловастатин 40 мг (80 мг)</b> Флувастатин XL 80 мг <b>Флувастатин 40 мг дважды в день</b> Питавастатин 1–4 мг	<b>Правастатин 10–20 мг</b> <b>Ловастатин 20 мг</b> Флувастатин 20–40 мг

Примечание. Процент снижения содержания ХС ЛПНП при применении в клинической практике первичных статинов (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) оценивали с использованием медианы уменьшения содержания ХС ЛПНП из базы данных VOYAGER (индивидуальный метаанализ статинотерапией по данным пациентов в группах риска: эффекты розувастатина, аторвастатина и симвастатина; и XL, пролонгированного действия; S3.2.1-2). Снижение уровня ХС ЛПНП для других статинов (флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин) установлено в соответствии с одобренной FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами в США) маркировкой продукта у взрослых с гиперлипидемией, первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (S3.2.1-4). **Жирным шрифтом** выделены конкретные статины и дозы, которые были оценены в РКИ (S3.2.1-3, S3.2.1-5–S3.2.1-16), а также метаанализе 2010 г. исследователей по лечению холестерина (S3.2.1-17). Все эти РКИ продемонстрировали снижение основных сердечно-сосудистых событий.

\* Процентное снижение оценивается на основе данных, полученных на больших популяциях. Индивидуальные реакции на терапию статинами различались в РКИ и, вероятно, будут различаться в клинической практике (S3.2.1-2).

† Снижение содержания ХС ЛПНП, которое должно происходить при определенной дозировке, указано в каждом столбце под «интенсивностью».

‡ Данные только по одному РКИ: снижение дозировки при неспособности переносить аторвастатин 80 мг в исследовании IDEAL (Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering) (S3.2.1-3).

§ Хотя в РКИ также был исследован симвастатин 80 мг, первоначальное назначение такой дозировки или титрование до 80 мг не рекомендуется FDA из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз.

## 3.2.1. Статинотерапия

Интенсивность статинотерапии делится на 3 категории: высокоинтенсивная, умеренно интенсивная и низкоинтенсивная (S3.2.1-1). Высокоинтенсивная статинотерапия обычно снижает уровень ХС ЛПНП на ≥50 %, среднеинтенсивная – на 30–49 %, низкоинтенсивная – на <30 % (табл. 3). Конечно, выраженность уменьшения содержания ХС ЛПНП в клинической практике варьирует (S3.2.1-2). Отдельные азиатские народности могут иметь большую реакцию на определенные статины (S3.2.1-18). Фармакокинетические профили статинов неоднородны (таблица S4 в веб-дополнении). Их безопасность была тщательно проанализирована (S3.2.1-19). Побочные эффекты, связанные со статинами, обсуждаются в разделе 5. Распространенные препараты, которые потенциально могут взаимодействовать со статинами, перечислены в таблице S5 в веб-дополнении. Дополнительную информацию о взаимодействии статинов с лекарственными препаратами можно получить у менеджера АСС по ХС ЛПНП (S3.2.1-20).

## 3.2.2. Нестатиновая терапия

Эзетимиб является наиболее часто используемым нестатиновым агентом. Он понижает уровень ХС ЛПНП на 13–20 % и имеет низкий уровень побочных эффектов (S3.2.2-1, S3.2.2-2). Секвестранты желчных кислот уменьшают содержание ХС ЛПНП на 15–30 % в зависимости от дозы. Секвестранты желчных кислот не всасываются и не вызывают системных побочных эффектов, но они связаны с желудочно-кишечными расстройствами (например, запорами) и могут вызывать выработанную гипертриглицеридемию (≥300 мг/дл, или ≥3,4 ммоль/л, натошак). Ингибиторы PCSK9 являются мощными ЛПНП-понижающими препаратами.

Препараты данной группы, как правило, хорошо переносятся, но их долговременная безопасность не доказана (S3.2.2-4–S3.2.2-6). Две группы лекарств, снижающих уровень триглицеридов, ниацин и фибраты, также могут незначительно уменьшать содержание ХС ЛПНП у пациентов с

нормальной концентрацией триглицеридов. Их можно назначать некоторым пациентам с тяжелой формой гипертриглицеридемии, но в настоящем руководстве они не перечислены в качестве препаратов, снижающих уровень ЛПНП (см. таблицу S4 в веб-дополнении).

### 3.2.3. Дополнительные нестатиновые препараты в статинотерапии

При определенных обстоятельствах нестатиновые препараты (эзетимиб, секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9) могут быть полезны в комбинации со статинами. Добавление секвестранта желчной кислоты или эзетимиба к лечению статинами увеличивает выраженность снижения содержания ХС ЛПНП примерно на 15–30 и 13–20 % соответственно (S3.2.3-1, S3.2.3-2). Дополнительное назначение ингибитора PCSK9 при лечении статинами уменьшает уровень ХС ЛПНП на 43–64 % (S3.2.3-3, S3.2.3-4) (см. таблицу S5 в веб-дополнении).

## 4. ГРУППЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

### 4.1. Профилактика вторичных атеросклеротических ССЗ

Рекомендации по применению статинотерапии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ.

Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 6 и 8 и в систематическом обзорном отчете.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У пациентов в возрасте 75 лет и моложе с клиническим атеросклеротическим ССЗ* следует начинать или продолжать высокоинтенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % или более (S4.1-1–S4.1-5)
I	A	2. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которым противопоказана высокоинтенсивная статинотерапия или у которых наблюдаются побочные эффекты, связанные со статинами, следует начинать или продолжать терапию статинами средней интенсивности с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 30–49 % (S4.1-3, S4.1-6–S4.1-13)
I	B-NR	3. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся в группе очень высокого риска и которым показана терапия ингибиторами PCSK9, максимально переносимая терапия снижения уровня ХС ЛПНП должна включать максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом (S4.1-14, S4.1-15)
IIa	A <sup>SR</sup>	4. Пациентам с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся в группе очень высокого риска и на максимально переносимой терапии снижения ХС ЛПНП с уровнем ХС ЛПНП 70 мг/дл или выше ( $\geq 1,8$ ммоль/л) или уровнем ХС не-ЛПВП 100 мг/дл или выше ( $\geq 2,6$ ммоль/л)), целесообразно добавить ингибитор PCSK9 после обсуждения суммарного положительного эффекта, безопасности и стоимости (S4.1-15–S4.1-19)
IIa	B-R	5. У пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и в группе очень высокого риска и имеют уровень ХС ЛПНП 70 мг/дл или выше ( $\geq 1,8$ ммоль/л), целесообразно добавлять терапию эзетимибом (S4.1-14, S4.1-15)
Показатель ценности: Низкое значение (LOE: B-NR)		6. В середине 2018 г. ингибиторы PCSK9 имели низкую стоимость (>\$150 000 за QALY) в сравнении с выгодной стоимостью (<\$50 000 за QALY) (в разделе 7 приводится полное обсуждение динамического взаимодействия различных цен и клинической пользы) (S4.1-20–S4.1-22)
IIa	B-R	7. У пациентов старше 75 лет с клиническим атеросклеротическим ССЗ целесообразно начинать терапию статинами средней или высокой интенсивности после оценки потенциала снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, побочных эффектов и лекарственного взаимодействия, а также степени ослабленности и предпочтений пациента (S4.1-23–S4.1-31)

<b>IIa</b>	<b>C-LD</b>	8. У пациентов старше 75 лет, которые находятся на высокоинтенсивной статинотерапии, целесообразно ее продолжать после оценки потенциала снижения риска атеросклеротических ССЗ, побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также степени ослабленности и предпочтений пациента (S4.1-3, S4.1-10, S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31—S4.1-36)
<b>IIb</b>	<b>B-R</b>	9. Пациентам с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и чей уровень ХС ЛПНП остается 70 мг/дл или выше ( $\geq 1,8$ ммоль/л), может быть целесообразным добавить эзетимиб (S4.1-15)
<b>IIb</b>	<b>B-R</b>	10. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, связанной с ИБС, которые имеют приемлемую ожидаемую продолжительность жизни (от 3 до 5 лет) и уже не находятся на статине из-за атеросклеротического ССЗ, лечащие врачи могут рассмотреть возможность начала терапии статинами средней интенсивности для уменьшения риска возникновения событий атеросклеротического ССЗ (S4.1-37)

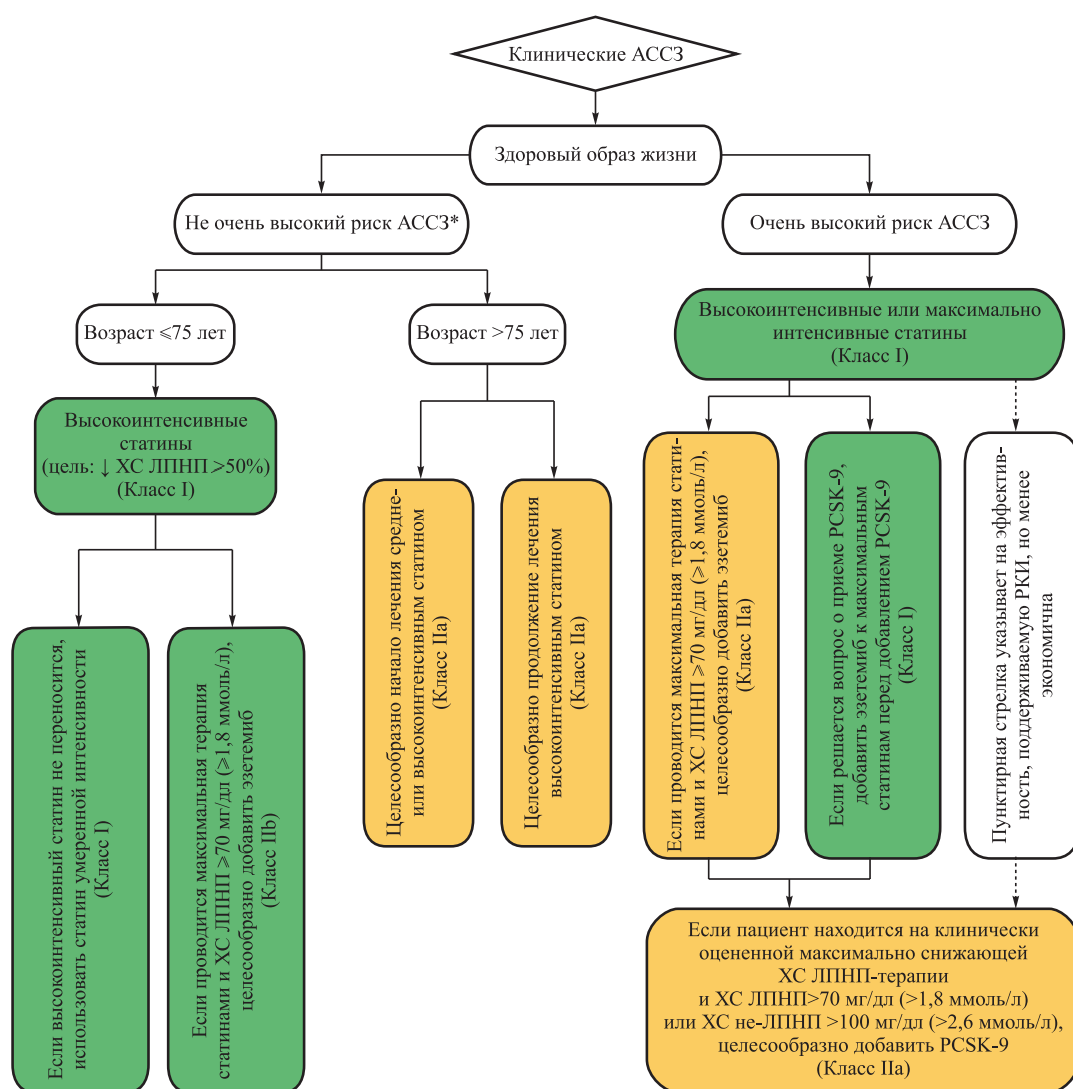


Рис. 1. Вторичная профилактика у пациентов с клиническим атеросклеротическим ССЗ

Здесь и на рис. 2 цвета соответствуют классу рекомендаций в табл. 2; АССЗ – атеросклеротическое ССЗ; «очень высокий риск» предполагает историю нескольких крупных событий атеросклеротических ССЗ или одно крупное и несколько с высокой степенью риска (см. табл. 4).

### Краткий обзор

Клинические атеросклеротические ССЗ включают ОКС, стабильную или нестабильную стенокардию или коронарную или другую артериальную реваскуляризацию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку или заболевание периферических артерий, включая аневризму аорты, все атеросклеротического происхождения. Рабочая группа использовала главным образом метаанализ РКИ статинов плюс 4 других РКИ (S4.1-1, S4.1-2, S4.1-38, S4.1-39) исследователей по лечению холестерина (S4.1-3, S4.1-4). Дополнительные РКИ использовали нестатиновые препараты в качестве дополнений к терапии статинами, их результаты включены в настоящее руководство. В качестве первичной рекомендации для клинического атеросклеротического ССЗ показана высокоинтенсивная статинотерапия, но в случае ее неприменимости может быть начата среднеинтенсивная статинотерапия (рис. 1). Первая цель заключается в снижении уровня ХС ЛПНП на 50 % и более, но если он остается  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) на максимально переносимой терапии статинами, то, вероятно, целесообразно добавление эзетимиба. У пациентов старше 75 лет с атеросклеротическим ССЗ потенциальные преимущества, по сравнению с побочными эффектами терапии статинами, должны быть рассмотрены до начала лечения. Наконец, у пациентов группы очень высокого риска с множественными клиническими факторами высокого риска к максимально переносимой терапии статинами можно добавить эзетимиб. Кроме того, если содержание ХС ЛПНП остается  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л), целесообразно добавить ингибитор PCSK9 при хорошем соотношении затратности и эффективности. Для пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца, могут рассматриваться статины средней интенсивности.

### Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Метаанализ исследователей по лечению холестерина (S4.1-3, S4.1-4) показал, что снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов сокращает количество основных событий атеросклеротических ССЗ. Пациенты с инсультом (S4.1-1) или заболеванием периферических артерий (S4.1-5) также имеют эти преимущества. В метаанализе пяти РКИ (S4.1-3), (S4.1-3), высокоинтенсивные статины по сравнению со статинами средней интенсивности значительно уменьшили основные сосудистые события на 15 % без существенного снижения коронарных смертей. Большое абсолютное уменьшение содержания ХС ЛПНП было связано с большим пропорциональным снижением основных сосудистых событий (S4.1-4). Высокоинтенсивная терапия статинами обычно снижает уровень ХС ЛПНП на 50 % и более; такое относительное уменьшение можно использовать для оценки их клинической эффективности. Абсолютная польза от терапии статинами зависит от исходного уровня ХС ЛПНП, наибольшую получают пациенты с самым высоким первоначальным содержанием ХС ЛПНП. Относительное снижение концентрации ХС ЛПНП – наиболее адекватный инструмент для оценки ожидаемой эффективности. Альтернативой при оценке адекватности терапии является исследование ответа ХС ЛПНП на статины максимальной интенсивности. Пациенту с атеросклеротическим ССЗ допустимо дополнительное назначение эзетимиба при уровне ХС ЛПНП  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) (см. рекомендацию 3).

2. Терапия статинами средней интенсивности также снижает основные сосудистые события и смертность от ИБС у пациентов с атеросклеротическими ССЗ (S4.1-13, S4.1-40). В РКИ, большинство из которых включали терапию статинами средней интенсивности, наблюдалось значительное снижение основных сосудистых событий даже среди лиц старше 75 лет. Таким образом, верхний возрастной порог для терапии статинами средней интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ не выявлен.

3. Пациенты с клиническим атеросклеротическим ССЗ, которые оцениваются как группа очень высокого риска, включают тех, у кого в анамнезе было несколько крупных событий атеросклеротического ССЗ или одно крупное событие атеросклеротического ССЗ и несколько состояний высокого риска (табл. 4). У этих пациентов дополнительная польза от дальнейшего снижения содержания ХС ЛПНП, когда оно составляет  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л), или ХС не-ЛПВП  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 2,6$  ммоль/л) эзетимибом и 2 ингибиторами PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб) продемонстрирована в трех РКИ (S4.1-15, S4.1-17, S4.1-18). Данное руководство дает настоятельную рекомендацию (COR I) лечащим врачам добавить эзетимиб к максимально переносимой терапии статинами в качестве первого шага в дальнейшем снижении ХС ЛПНП. Хотя эффект от первоначального приема эзетимиба с последующим назначением ингибитора PCSK9 специально не тестировался в РКИ, эзетимиб назначался в начале, наряду с терапией статинами, в обоих исследованиях ингибиторов PCSK9 (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), при этом не показав существенной эффектив-

**Очень высокий риск будущих событий атеросклеротических ССЗ**

<b>Основные события атеросклеротических ССЗ</b>
Недавние ОКС (в течение последних 12 мес.)
Анамнез ИМ (помимо недавнего события ОКС, указанного выше)
Анамнез ишемического инсульта
Симптоматическое заболевание периферических артерий (хромота в анамнезе с ЛПИ <0,85 или предшествующая реваскуляризация или ампутация [S4.1-40])
<b>Условия повышенного риска</b>
Возраст $\geq 65$ лет
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
Анамнез предшествующей операции аортокоронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства вне основного события атеросклеротического ССЗ
Сахарный диабет
Гипертония
Хроническое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) (S4.1-15, S4.1-17)
Курение (в настоящем)
Устойчиво повышенный уровень ХС ЛПНП ( $\geq 100$ мг/дл [ $\geq 2,6$ ммоль/л]), несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом
Анамнез застойной сердечной недостаточности

ности (3 и 5 % соответственно). Стратегия приема эзетимиба перед ингибитором PCSK9 рекомендуется в силу его широкой доступности как универсального препарата, доказавшего свою безопасность и хорошую переносимость (S4.1-15). Этот подход поддерживается двумя модельными исследованиями на больших популяциях пациентов в группе очень высокого риска: добавление эзетимиба к терапии статинами снижало содержание ХС ЛПНП до <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) у большинства пациентов; препаратом выбора для остальных больных является ингибитор PCSK9 (S4.1-42, S4.1-43). Эти два хорошо продуманных модельных исследования свидетельствуют в пользу стратегии назначения эзетимиба перед ингибитором PCSK9 и гарантируют уровень доказательности В-NR.

4. В исследовании FOURIER (дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у лиц с повышенным риском) оценивали ингибитор PCSK9 эволокумаб у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые соответствовали по крайней мере одному основному или двум второстепенным критериям (S4.1-17). Набор был ограничен пациентами с содержанием ХС ЛПНП  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) (или ХС не-ЛПВП  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 2,6$  ммоль/л)) на максимально переносимой терапии статинами  $\pm$  эзетимиб. При медиане наблюдения 2,2 года эволокумаб значительно снижал комбинированные атеросклеротические ССЗ (15 % относительного снижения риска; 1,5 % абсолютного снижения риска) без побочных нейрокогнитивных эффектов (S4.1-16, S4.1-17). В исследовании ODYSSEY OUTCOMES (ODYSSEY Outcomes: оценка сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома во время лечения алирокумабом) тестировался алирокумаб у пациентов с ОКС на максимально переносимой терапии статинами эзетимиб в течение медианы 2,8 года, наблюдалось 15 % относительного снижения риска (1,6 % абсолютного снижения риска) в сложных событиях атеросклеротических ССЗ (S4.1-18). Результаты исследований FOURIER и ODYSSEY подтверждают класс рекомендаций IIa для ингибиторов PCSK9 (признавая их эффективность при условии ограниченного опыта долгосрочной переносимости дорогостоящих моноклональных антител, что также нецелесообразно, поскольку требует повторного парентерального введения). Вследствие статистически значимых результатов в данных двух больших РКИ, показывающих снижение событий атеросклеротических ССЗ у пациентов с очень высоким риском и содержанием ХС ЛПНП  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию его снижения, настоящее руководство гарантирует уровень доказательности А. Существуют два альтернативных пути для начала назначения ингибиторов PCSK9:

(а) у пациентов, получающих максимально переносимый статин  $\pm$  эзетимиб; и (б) у пациентов, получающих только максимально переносимый статин. Стратегия (а) статин  $\pm$  эзетимиб перед ин-

гибитором PCSK9 оценена классом рекомендаций I по причинам, приведенным в рекомендации 3. Стратегия (б), исключая эзетимиб, подвергнет больше пациентов неудобству терапии антителими и снизит общую экономическую эффективность. Если у пациентов развивается два последовательных уровня LDL-C <25 мг/дл при использовании ингибитора PCSK9, следует использовать клиническое суждение, чтобы определить, является ли оправданным снижение интенсивности липидного режима, так как долгосрочная безопасность таких низких уровней LDL-C остается неизвестной. Если у пациентов развиваются два последовательных уровня ХС ЛПНП <25 мг/дл при использовании ингибитора PCSK9, следует использовать клиническое суждение, чтобы определить, оправдана ли деинтенсификация гиполипидемического режима, так как долгосрочная безопасность такого низкого содержания ХС ЛПНП неизвестна.

5. В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (S4.1-15) добавление эзетимиба к терапии статинами средней интенсивности среди пациентов с ОКС и уровнем ХС ЛПНП  $\geq 50$  мг/дл ( $\geq 1,3$  ммоль/л) привело к значительному снижению риска атеросклеротических ССЗ (7 % относительного снижения риска; 2 % абсолютного снижения риска) при медиане наблюдения 6 лет. Оценка риска ТИМІ (тромболизис при ИМ) для вторичной профилактики (TRS 2oP) является целочисленным инструментом стратификации риска для пациентов с атеросклеротическими ССЗ. TRS 2oP включает 9 легко доступных клинических признаков высокого риска и была первоначально разработана на популяции пациентов с ИМ в течение 2 недель до 1 года рандомизации на антагонист рецептора тромбина (S4.1-44) и далее подтверждена в IMPROVE-IT (S4.1-14). Больше количество этих признаков высокого риска связано с более высоким риском повторных событий атеросклеротических ССЗ. У пациентов после ОКС с  $\geq 3$  признаками высокого риска добавление эзетимиба ассоциировалось со значительным снижением риска (19 % относительного снижения риска; 6,3 % абсолютного снижения риска; число больных, которых необходимо лечить, – 16); у пациентов с 2 признаками высокого риска наблюдался некоторый положительный эффект, тогда как у больных с 0 или 1 дополнительным признаком положительного эффекта не было (S4.1-14). Поэтому целесообразно назначать эзетимиб пациентам с атеросклеротическими ССЗ, которые находятся на максимально переносимой терапии статинами и относятся к группе очень высокого риска. Для настоящего руководства определение очень высокого риска объединено с TRS 2oP и критериями набора 2 испытаний с ингибиторами PCSK9 (см. табл. 4).

6. Экономическая эффективность использования ингибиторов PCSK9 для вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ оценена в семи опубликованных имитационных моделях, как подробно описано в разделе 7 (и в электронных данных 44 и 45). Приведенные коэффициенты добавочной рентабельности варьируются от \$141 700 до \$450 000 на добавленную стоимость (QALY), причем все модели, кроме 1, сообщают о «низкой стоимости» (>\$150 000 на добавленную стоимость). Все модели совпадают в том, что значение, обеспечиваемое ингибиторами PCSK9, будет значительно улучшено за счет снижения цен на 70–85 % с середины 2018 г. по преискуртанту США примерно \$14 000 в год.

7. При сравнении высоко- и среднеинтенсивной статинотерапии у пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ (S4.1-3) не выявлено гетерогенности эффекта среди возрастных групп >75, от >65 до  $\leq 75$  и  $\leq 65$  лет. Однако анализы РКИ, в которых сравнивали терапию статинами (в основном умеренной интенсивности) с плацебо среди пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ, показали статистически значимое снижение основных сосудистых событий (S4.1-3). Поскольку пожилые люди могут иметь более высокий риск нежелательных явлений (например, нарушения функции печени), более низкую восприимчивость к статинам и более высокие показатели прекращения высокоинтенсивной терапии (S4.1-45), для них могут быть более предпочтительными статины средней интенсивности. Тем не менее решение о начале терапии статинами средней или высокой интенсивности у пациентов >75 лет с атеросклеротическими ССЗ должно основываться на ожидаемом положительном эффекте по сравнению с сопутствующими заболеваниями (S4.1-23— S4.1-31).

8. Данная рекомендация основана на наблюдении, что возраст, указанный в клинических испытаниях статинотерапии у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, представляет собой возраст пациента на момент начала исследования. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность продолжения высокоинтенсивной терапии у пациентов старше 75 лет с атеросклеротическими ССЗ, если они хорошо переносят статины и имеют низкий риск сопутствующих заболеваний (S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31). РКИ (S4.1-32, S4.1-33, S4.1-35, S4.1-36) не показали отрицательного влияния терапии статинами на когнитивные функции.

9. Хотя терапия статинами средней интенсивности уменьшает число событий атеросклеротических ССЗ, она менее эффективна, чем терапия высокой интенсивности (S4.1-3), что, по-видимому,

связано с различиями в ХС ЛПНП-понижающей эффективности. Следовательно, если эзетимиб добавить к терапии умеренной интенсивности, чтобы компенсировать разницу в способности к снижению ХС ЛПНП между статинами умеренной и высокой интенсивности, такая комбинация потенциально могла бы привести к снижению уровня риска атеросклеротических ССЗ, аналогичному тому, что достигается только при высокоинтенсивной терапии. Эта гипотеза подтверждается выводом о том, что эзетимиб усиливает снижение риска в сочетании с терапией умеренной интенсивности у пациентов после ОКС (S4.1-15). Таким образом, может быть целесообразным добавление эзетимиба к терапии умеренной интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, для которых высокоинтенсивная терапия показана, но не может быть использована при условии, что их уровень ХС ЛПНП остается  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) на терапии умеренной интенсивности. То же самое рассуждение справедливо для любого пациента, у которого уровень ХС ЛПНП остается  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) на максимально переносимой терапии статинами.

10. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) (S4.1-38) (пациентов с ишемической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка  $< 40$  %) и исследовании GISSI HF (влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и розувастатина на смертность-заболеваемость пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью) (S4.1-39) (пациенты с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью, 9,8 % – с фракцией выброса левого желудочка  $> 40$  %) оценивали эффективность и безопасность введения 10 мг розувастатина ежедневно по сравнению с плацебо. Ни одно из этих испытаний не принесло значимого результата. Розувастатин снижал риск всех госпитализаций, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине и госпитализаций с ухудшением симптомов сердечной недостаточности в исследовании CORONA. Последующий анализ, учитывающий повторные госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, показал значительное сокращение госпитализаций по причине сердечной недостаточности (S4.1-46). Апостериорный анализ данных исследования CORONA показал, что пациенты, рандомизированные на розувастатин с менее выраженной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (самый низкий тертиль NT-proBNP), имели значительное снижение первичного исхода в отличие от больных с более тяжелой степенью сердечной недостаточности (S4.1-47)). Исследования CORONA и GISSI отличались высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности, при этом ИМ встречался в небольшом меньшинстве. Последующий анализ на уровне пациента (S4.1-37), который объединил данные обоих исследований и учел конкурирующие причины смерти, показал значительное снижение риска развития ИМ с розувастатином у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью на 19 %, хотя абсолютное снижение риска было небольшим.

#### 4.2. Выраженная гиперхолестеринемия (ХС ЛПНП $\geq 190$ мг/дл [ $\geq 4,9$ ммоль/л])

Рекомендации по первичной тяжелой гиперхолестеринемии (содержание ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл [ $\geq 4,9$  ммоль/л]). Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 9 и 10.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-R	1. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ( $\geq 4,9$ ммоль/л) рекомендуется максимально переносимая терапия статинами (S4.2-1—S4.2-7)
IIa	B-R	2. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ( $\geq 4,9$ ммоль/л), которые достигают снижения содержания ХС ЛПНП менее чем на 50 % несмотря на максимально переносимую терапию статинами и/или имеют уровень ХС ЛПНП 100 мг/дл или выше ( $\geq 2,6$ ммоль/л), терапия эзетимибом является целесообразной (S4.2-8—S4.2-10)
IIb	B-R	3. У пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с исходным уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ( $\geq 4,9$ ммоль/л), которые достигают снижения содержания ХС ЛПНП менее чем на 50 % и у которых концентрация триглицеридов натощак составляет 300 мг/дл или менее ( $\leq 3,4$ ммоль/л), может быть рассмотрено добавление секвестранта желчной кислоты (S4.2-11, S4.2-12)

Пb	B-R	4. У пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП 100 мг/дл или выше ( $\geq 2,6$ ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом может быть рассмотрено добавление ингибитора PCSK9 (S4.2-9, S4.2-13—S4.2-15)
Пb	C-LD	5. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с исходным уровнем ХС ЛПНП 220 мг/дл или выше ( $\geq 5,7$ ммоль/л) и достигших на фоне лечения уровня ХС ЛПНП 130 мг/дл или выше ( $\geq 3,4$ ммоль/л) несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом можно рассматривать добавление ингибитора PCSK9 (S4.2-13—S4.2-17)
Показатель ценности: Неустановленное значение (B-NR)		6. Среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией без признаков клинического атеросклеротического ССЗ, принимающих максимально переносимые статины и эзетимиб, ингибиторы PCSK9 показывают неопределенное значение по американским преискурантным ценам середины 2018 г.

### Краткий обзор

Пациенты с тяжелой формой гиперхолестеринемии имеют высокий риск в течение всей жизни, и решение о приеме статинов у них не требует оценки риска развития атеросклеротического ССЗ. Такие пациенты получают чистый лечебный эффект снижения данного риска от вмешательств, которые увеличивают экспрессию рецепторов ЛПНП. Наиболее значимые данные получены из статинных РКИ, продемонстрировавших большее уменьшение риска при терапии статинами, чем плацебо, и статинами высокой интенсивности, чем статинами средней интенсивности. Комбинация эзетимиба со статинами умеренной интенсивности ассоциирована с большим снижением ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами, у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, и снижает риск атеросклеротических ССЗ больше, чем монотерапия статинами умеренной интенсивности у пациентов, которые имели недавнюю ОКС. У отдельных пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии, у которых ХС ЛПНП недостаточно контролируется лекарственной терапией, возможен аферез ЛПНП, что может стать основанием для направления к липидологу.

### Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. Пациенты с первичной тяжелой формой гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл [ $\geq 4,9$  ммоль/л]) имеют высокий риск развития атеросклеротических ССЗ (S4.2-2, S4.2-4, S4.2-18) и преждевременных и рецидивирующих коронарных событий (S4.2-3). Рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования терапии статинами, выполненные исключительно на испытуемых с содержанием ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл ( $\geq 4,9$  ммоль/л), не велись. Вместе с тем плацебо-контролируемое первично-профилактическое исследование, проведенное среди мужчин со средним исходным уровнем ХС ЛПНП  $192 \pm 17$  мг/дл ( $4,9 \pm 0,4$  ммоль/л), продемонстрировало снижение частоты ИМ и сердечно-сосудистой смерти у тех, кто получал правастатин по 40 мг ежедневно (S4.2-5). Эти наблюдения были дополнены в ходе апостериорного анализа среди 2560 исключительно первично-профилактируемых испытуемых в этом РКИ и в 20-летнем наблюдательном долгосрочном последующем исследовании (S4.2-19). Кроме того, ретроспективные когортные исследования показали, что терапия статинами снижает риск возникновения ИМ (S4.2-6), ИБС и смерти от всех причин (S4.2-1) у пациентов с фенотипически или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией. Поскольку показано, что статины средней или высокой интенсивности снижают риск атеросклеротических ССЗ как в первично-, так и во вторично-профилактических исследованиях, и поскольку статины высокой интенсивности обеспечивают большее снижение риска атеросклеротических ССЗ, чем статины средней интенсивности или плацебо (S4.2-7), пациентам с первичной тяжелой формой гиперхолестеринемии должна назначаться максимально переносимая терапия статинами.

2. Большое плацебо-контролируемое РКИ исследовало влияние симвастатина 80 мг ежедневно, с эзетимибом 10 мг или без него ежедневно, на толщину комплекса «интима — медиа» сонных артерий и содержание липопротеинов плазмы в течение 2 лет. Среднее снижение концентрации ХС ЛПНП было больше в группе комбинированной терапии; различий по толщине комплекса «интима — медиа» сонных артерий не выявлено. Риск развития событий атеросклеротических ССЗ не исследовался (S4.2-10). Однако крупное плацебо-контролируемое РКИ по изучению исходов атеросклеротических ССЗ у пациентов после ОКС, проводимое в течение 7 лет, показало, что до-



бавление эзетимиба 10 мг к симвастатину 40 мг ежедневно приводило к большему снижению риска атеросклеротических ССЗ, чем при монотерапии статинами (S4.2-8). Пациенты вторичной профилактики с определенными показателями риска атеросклеротических ССЗ демонстрируют большее снижение такого риска при терапии эзетимибом, чем пациенты без этих характеристик (S4.2-20). Лица с тяжелой формой гиперхолестеринемии, приверженные лечению статинами, достигают < 50 % снижения уровня ХС ЛПНП при максимально переносимой терапии статинами; при содержании ХС ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 2,6$  ммоль/л) пациент, вероятно, получит дополнительное снижение риска атеросклеротических ССЗ от назначения эзетимиба вследствие еще большего снижения концентрации ХС ЛПНП (S4.2-9).

3. При назначении секвестрантов желчных кислот пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии, принимающим максимально переносимые статины с эзетимибом или без него, показана их эффективность в снижении уровня ХС ЛПНП (S4.2-11, S4.2-12). Однако клиническая полезность секвестрантов желчных кислот ограничена отсутствием данных об исходах атеросклеротических ССЗ при использовании в комбинации со статинами, а также проблемами дозировки дважды в день, высокой нагрузкой от таблеток, отсутствием хорошо переносимых генерических препаратов, лекарственными взаимодействиями и возможным повышением уровня триглицеридов. Тем не менее при крайне тяжелой форме гиперхолестеринемии может быть рассмотрено добавление секвестрантов к максимальной терапии снижения холестерина у пациентов, которым не подходит ингибитор PCSK9.

4. Ингибиторы PCSK9 являются перспективными препаратами для лечения семейной гиперхолестеринемии (S4.2-9, S4.2-13—S4.2-15). Два плацебо-контролируемых РКИ по эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9 среди пациентов 18 лет и старше с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые принимали стабильную, максимально переносимую терапию статинами, продемонстрировали благоприятные профили безопасности и дополнительное  $\geq 50$  % снижение содержания ХС ЛПНП (S4.2-10, S4.2-15). В настоящее время нет доступных результатов исследований ингибиторов PCSK9 у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и атеросклеротическими ССЗ. У больных с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл ( $\geq 4,9$  ммоль/л) пожилой возраст ассоциирован с прогрессирующим увеличением риска атеросклеротических ССЗ (S4.2-4), и риск, связанный с возрастом, вероятно, существует и для лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии вследствие постоянно повышенной концентрации ХС ЛПНП (S4.2-18). Долгосрочное проспективное когортное регистровое исследование 2404 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (подтвержденной молекулярно-генетически), принимающих современные статины со схемами лечения эзетимибом или без них, выявило возраст >30 лет, мужской пол, наличие атеросклеротических ССЗ в анамнезе, высокое кровяное давление, увеличение окружности талии, активное курение, содержание Lp(a)  $\geq 50$  мг/дл и ХС ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 2,6$  ммоль/л) в качестве независимых предикторов развития атеросклеротических ССЗ в течение 5,5-летнего периода наблюдения (S4.2-14). Поскольку другие медицинские вмешательства, снижающие уровень ХС ЛПНП через повышение экспрессии рецепторов ЛПНП, уменьшают риск атеросклеротических ССЗ (S4.2-9), применение ингибиторов PCSK9 у выбранных пациентов с максимальным лечением гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии с устойчиво повышенным уровнем ХС ЛПНП может быть рассмотрено после обсуждения с пациентом чистой клинической пользы такой терапии по сравнению с ее стоимостью.

5. Независимо от того, обнаружена ли у пациента с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл ( $\geq 4,9$  ммоль/л) генетическая мутация, связанная с семейной гиперхолестеринемией, пациенты с очень высоким содержанием ХС ЛПНП, скорее всего, получают наибольшую пользу от доказательной терапии его снижения. Следовательно, пациентам, у которых исходный уровень ХС ЛПНП  $\geq 220$  мг/дл ( $\geq 5,7$  ммоль/л) и при лечении  $\geq 130$  мг/дл ( $\geq 3,4$  ммоль/л), несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом, может быть назначен ингибитор PCSK9. Перед этим необходимо обсудить с пациентом чистую клиническую пользу такой терапии по сравнению с затратами на нее.

6. Экономическая эффективность ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики среди пациентов с уровнем ХС ЛПНП >190 мг/дл ( $\geq 4,9$  ммоль/л) или с семейной гиперхолестеринемией не была широко оценена, как и не установлена их клиническая эффективность в снижении событий атеросклеротических ССЗ. Две опубликованные модели экономической эффективности первичной профилактики (см. электронные данные 44 и 45 и раздел 7.) описывают различные результаты, причем в одной из них предлагается инкрементный коэффициент экономической эффективности \$503 000 на добавленный QALY, а в другой — \$75 000. Из-за отсутствия последовательных

доказательств применение ингибиторов PCSK9 имеет неопределенное значение для первичной профилактики атеросклеротических ССЗ у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии.

### 4.3. Сахарный диабет у взрослых

Рекомендации для больных сахарным диабетом. Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложениях 11 и 12.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом независимо от предполагаемого 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ показана терапия статинами средней интенсивности (S4.3-1—S4.3-9)
IIa	B-R	2. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом и уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) целесообразно оценить 10-летний риск первого события атеросклеротического ССЗ с помощью объединенного группового уравнения по расовому и половому признаку для стратификации риска атеросклеротического ССЗ (S4.3-10, S4.3-11).
IIa	B-R	3. У взрослых с сахарным диабетом, имеющих множественные факторы риска развития атеросклеротического ССЗ, целесообразно назначать высокоинтенсивную статинотерапию с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % и более (S4.3-12, S4.3-13)
IIa	B-R	4. У взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом, уже находящихся на статинотерапии, целесообразно ее продолжать (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13)
IIb	C-LD	5. У взрослых с сахарным диабетом и 10-летним риском развития атеросклеротического ССЗ от 20 % и выше может быть целесообразным добавление эзетимиба к максимально переносимой терапии статинами для снижения уровня ХС ЛПНП на 50 % и более (S4.3-14, S4.3-15)
IIb	C-LD	6. У взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом может быть целесообразным начать статинотерапию после обсуждения с пациентом потенциальных преимуществ и рисков (S4.3-5, S4.3-8, S4.3-13)
IIb	C-LD	7. У взрослых в возрасте от 20 до 39 лет, больных сахарным диабетом продолжительный период времени ( $\geq 10$ лет сахарного диабета 2 типа, $\geq 20$ лет сахарного диабета 1 типа), с альбуминурией ( $\geq 30$ мкг альбумина/мг креатинина), расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , ретинопатией, нейропатией или ЛПИ $< 0,9$ , может быть целесообразным начать терапию статинами (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-16—S4.3-25)

#### Краткий обзор

Хотя большинство взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом имеют промежуточный или высокий риск первого события атеросклеротического ССЗ (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9), его оценка поможет уточнить оценки риска и принятие терапевтических решений. Поскольку первично-профилактические исследования показывают, что терапия статинами средней интенсивности в больших когортах больных сахарным диабетом дает значительный положительный эффект (S4.3-1—S4.3-4, S4.3-7), подобное лечение показано таким пациентам. Учитывая повышенную заболеваемость и смертность, связанные с первым событием при сахарном диабете, и остаточный риск среди групп, получающих статины, а также доказательства положительного эффекта высокоинтенсивного лечения статинами в первичной профилактике среди мужчин  $> 50$  лет и женщин  $> 60$  лет (S4.3-13), можно утверждать, что высокоинтенсивная терапия статинами предпочтительна для максимального снижения риска у пациентов с сахарным диабетом по мере их старения или при наличии модификаторов риска. Взрослые (в возрасте от 20 до 39 лет) в основном подвержены низкому 10-летнему риску, хотя у лиц с длительным сахарным диабетом или сопутствующим состоянием более высокого риска может быть целесообразной терапия статинами средней интенсив-

**Специфические для сахарного диабета усилители риска,  
не зависящие от других факторов риска при сахарном диабете**

<b>Усилители риска</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большая продолжительность (<math>\geq 10</math> лет для сахарного диабета 2 типа (S4.3-20) или <math>\geq 20</math> лет для сахарного диабета 1 типа (S4.3-6))</li> <li>• Альбуминурия <math>\geq 30</math> мкг альбумина/мг креатинина (S4.3-25)</li> <li>• Расчетная скорость клубочковой фильтрации <math>&lt; 60</math> мл/ мин/1,73 м<sup>2</sup> (S4.3-25)</li> <li>• Ретинопатия (S4.3-19)</li> <li>• Нейропатия (S4.3-16)</li> <li>• ЛПИ <math>&lt; 0,9</math> (S4.3-22, S4.3-24)</li> </ul>

ности (табл. 5) (S4.3-17, S4.3-20, S4.3-21). Взрослые  $> 75$  лет с сахарным диабетом находятся в группе высокого риска (S4.3-5, S4.3-8), и данные клинических испытаний (S4.3-26) позволяют предположить, что они, вероятно, выиграют от продолжения или начала терапии статинами, хотя это может увеличить риск снижения продолжительности жизни и возникновения побочных эффектов.

**Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям**

1. Большинство взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом находятся в группе среднего или высокого риска (по объединенным групповым уравнениям 10-летний риск  $\geq 7,5$  %) событий атеросклеротических ССЗ (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9). Три из четырех двойных слепых первично-профилактических РКИ умеренной статинотерапии в больших когортах больных сахарным диабетом в данном возрастном диапазоне показали значительное снижение случаев атеросклеротических ССЗ (S4.3-1, S4.3-2, S4.3-4, S4.3-7). Метаанализ этих исследований показал, что терапия статинами средней интенсивности связана со снижением риска на 25 % (S4.3-3) — до величины, аналогичной уровню риска у людей без сахарного диабета, при отсутствии значимых различий в положительном эффекте для больных сахарным диабетом типов I и II. Поэтому, исходя из высокого уровня доказательности, для первичной профилактики у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом показана статинотерапия средней интенсивности.

2. Хотя хорошо известно, что частота первого события атеросклеротического ССЗ у взрослых с сахарным диабетом значительно увеличивается по сравнению с лицами без него, спектр риска среди больных сахарным диабетом широк (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8, S4.3-9) и варьирует в зависимости от возраста, длительности заболевания и наличия традиционных факторов риска и модификаторов риска, единых для общей популяции, а также специфичных для популяции с сахарным диабетом (см. табл. 5). Поскольку на решение о переходе от среднеинтенсивных статинов к высокоинтенсивным влияет уровень риска развития атеросклеротических ССЗ, его принятию у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом поможет оценка риска посредством объединенных групповых уравнений (S4.3-10, S4.3-11). Оценка риска развития атеросклеротических ССЗ, однако, не определяет, следует ли увеличивать интенсивность статинов. Скорее, она помогает начать анализ, который включает в себя клиническое суждение об общем риске для больного, о возможности получения положительного лечебного эффекта от высокоинтенсивного статина в сравнении с вероятными побочными эффектами или лекарственными взаимодействиями. Оценка также должна включать предпочтения и ценности пациента.

3. Возникновение первого случая атеросклеротического ССЗ у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом связано с повышением заболеваемости и смертности по сравнению с лицами без сахарного диабета, что обуславливает особенно высокую важность первичной профилактики у пациентов в этом возрастном диапазоне. Исследования с использованием статинов средней интенсивности демонстрируют значительный положительный эффект у таких лиц при наличии, в то же время, высокого остаточного риска (например, у 8,5 % случались основные сердечно-сосудистые события через 3,8 года) (S4.3-3). Значительные общие данные указывают на то, что польза от терапии статинами связана как с общим риском, так и с интенсивностью лечения (S4.3-12), при этом РКИ терапии высокоинтенсивными статинами в когортах пациентов только с сахарным диабетом не проводились. Исходя из этих соображений и того факта, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокую тенденцию к пожизненному риску, чем лица без него,

высокоинтенсивная терапия статинами предпочтительна у пациентов с сахарным диабетом по мере их старения или развития модификаторов риска (см. табл. 5).

4. Риск развития атеросклеротических ССЗ при сахарном диабете увеличивается постепенно с возрастом (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8). В долгосрочном когортном исследовании сахарного диабета II типа без атеросклеротических ССЗ частота возникновения ИМ в среднем составляла 25,6 на 1000 человеко-лет (S4.3-5) в возрасте >75 лет, в то время как в другой когорте лиц с сахарным диабетом I типа 10-летний риск смерти от ССЗ в возрасте >75 лет составлял 70 % у мужчин и 40 % у женщин (S4.3-8). Хотя нет никакой информации по контролируемым трайлам применения статинов у пациентов >75 лет, метаанализ исследований JUPITER и HOPE-3 продемонстрировал их преимущества в уменьшении атеросклеротических ССЗ среди пациентов >70 лет в сравнении с лицами моложе 70 лет (S4.3-26). Несмотря на то, что это исследование включало недостаточное количество больных сахарным диабетом, оно поддерживает продолжение терапии статинами средней или высокой интенсивности для первичной профилактики пациентов в возрасте >75 лет с сахарным диабетом, которые составляют 21 % населения в этой возрастной категории. Лечащий врач должен знать, что преимущество может быть компенсировано снижением продолжительности жизни или повышенной восприимчивостью к неблагоприятным явлениям у пациентов этой возрастной группы.

5. Согласно анализу исследователей по лечению холестерина (S4.3-12), чем выше 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ, тем больше положительный эффект от увеличения выраженности снижения уровня ХС ЛПНП. Это подтверждается метаанализами, сравнивающими высоко- и низкоинтенсивную терапию статинами (S4.3-12), а также положительный эффект статинов и нестатиновых препаратов (т. е. эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, антагонистов PCSK9), которые активируют рецепторы ЛПНП (S4.3-27). Поэтому обсуждение рисков может быть проведено по преимуществам достижения  $\geq 50$  % понижения уровня ХС ЛПНП у взрослых с сахарным диабетом и риском развития атеросклеротических ССЗ  $\geq 20$  %. Добавление эзетимиба 10 мг/сут к терапии статинами средней интенсивности позволяет достичь такого же относительного снижения уровня ХС ЛПНП, как и при терапии статинами высокой интенсивности (S4.3-14); в этом РКИ у 27 % пациентов имелся сахарный диабет (S4.3-28). Таким образом, эзетимиб, добавленный к статину умеренной интенсивности, может рассматриваться, если статин высокой интенсивности не переносим или не снижает содержание ХС ЛПНП, как ожидалось, на 50 % и более.

6. Хотя риск развития атеросклеротических ССЗ высок у взрослых старше 75 лет с сахарным диабетом (S4.3-5, S4.3-6, S4.3-8), которые не получают терапию статинами (особенно у тех, кто имеет дополнительные факторы риска или модификаторы риска), положительный эффект от начала терапии статинами у этих пациентов может быть ограничен уменьшением продолжительности их жизни или повышенной восприимчивостью к побочным эффектам лечения. К их числу также относятся люди с недавно диагностированным сахарным диабетом, для которых влияние заболевания на риск развития атеросклеротических ССЗ известен недостаточно. Поэтому может быть целесообразным провести обсуждение между врачом и пациентом, в котором будут рассмотрены потенциальные преимущества и риски начала терапии статинами в этой возрастной группе.

7. Существует ограниченная информация об атеросклеротических ССЗ среди лиц в возрасте от 20 до 39 лет с сахарным диабетом, и нет сведений о том, приносит ли польза терапия статинами этим людям. Имеющиеся данные свидетельствуют, что частота атеросклеротических ССЗ, будучи низкой в возрасте <30 лет, увеличивается со временем (S4.3-6, S4.3-17, S4.3-20, S4.3-23) и может достигать уровней среднего риска к 30–39 годам, особенно у лиц с длительным сахарным диабетом II типа (S4.3-17), у которых может быть более выраженный субклинический коронарный атеросклероз, чем у лиц без диабета (S4.3-21) и у лиц с сахарным диабетом I типа продолжительностью более 20 лет (S4.3-23). На частоту атеросклеротических ССЗ также влияют артериальная гипертензия и диабетические микрососудистые осложнения, часто встречающиеся в этих возрастных группах (S4.3-18, S4.3-23). Таким образом, может быть целесообразным обсуждение вопроса о начале терапии статинами средней интенсивности с пациентами, страдающими сахарным диабетом II типа не менее 10 лет или сахарным диабетом I типа не менее 20 лет, и с пациентами с одним или более основными факторами риска ССЗ или осложнениями, такими как диабетическая ретинопатия (S4.3-19), нейропатия (S4.3-16), нефропатия (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или альбуминурия  $\geq 30$  мкг альбумина/мг креатинина) (S4.3-25), или с ЛПИ <0,9 (S4.3-22, S4.3-24) (см. табл. 5).

#### 4.4. Первичная профилактика

Первичная профилактика атеросклеротических ССЗ в течение всей жизни требует внимания к профилактике или управлению факторами их риска начиная с раннего возраста (рис. 2). Одним из основных факторов риска атеросклеротических ССЗ является повышенный уровень холестерина в сыворотке крови, обычно определяемый клинически путем измерения содержания ХС ЛПНП.

Скрининг может проводиться с измерением липидов как натощак, так и после еды. У детей, подростков (в возрасте от 10 до 19 лет) и молодых людей (в возрасте от 20 до 39 лет) приоритетное внимание следует уделять оценке риска на протяжении всей жизни и содействию снижению риска, связанного с образом жизни. Медикаментозная терапия необходима только отдельным пациентам с умеренно высоким уровнем ХС ЛПНП ( $\geq 160$  мг/дл [ $\geq 4,1$  ммоль/л]) или пациентам с очень высоким уровнем ХС ЛПНП (190 мг/дл [4,9 ммоль/л]). Три основные категории повышенного риска – это пациенты с тяжелой формой гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл [ $\geq 4,9$  ммоль/л]), взрослые с сахарным диабетом и взрослые в возрасте от 40 до 75 лет. Пациенты с выраженной гиперхолестеринемией и взрослые в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом являются кандидатами на незамедлительную терапию статинами без дальнейшей оценки риска. Взрослые с сахарным диабетом должны начинать со статинов умеренной интенсивности, а при увеличении факторов риска могут быть показаны высокоинтенсивные статины. Среди других взрослых от 40 до 75 лет 10-летний риск атеросклеротических ССЗ должен определяться терапевтически соображениями. Чем выше риск атеросклеротического ССЗ, тем больше вероятность того, что пациент получит пользу от доказательной терапии статинами. При обсуждении риска следует рассмотреть несколько «усилителей риска», которые могут быть использованы для начала лечения или интенсификации терапии статинами. Когда риск неопределен или если терапия статинами проблематична, для уточнения степени риска может быть полезным измерение индекса ККА, оценка которого предсказывает события атеросклеротических ССЗ дифференцированным образом и не зависит от других факторов риска, таких как возраст, пол и этническая принадлежность (S4.4-1). Индекс ККА, равный нулю, позволяет отнести пациента в группу более низкого риска и, зачастую, не начинать или отложить терапию статинами при отсутствии факторов более высокого риска. Для пациентов  $>75$  лет показания РКИ к терапии статинами не являются достаточными, поэтому для принятия решения о продолжении или начале лечения статинами необходима клиническая оценка состояния риска в ходе обсуждения риска между врачом и пациентом (S4.4-2— S4.4-21).

##### 4.4.1. Оценка рисков

###### 4.4.1.1. Основной процесс оценки рисков

Детей и подростков необходимо проверять на наличие дислипидемий, как описано в разделе 4.4.4.3. Оценка риска у молодых людей в возрасте от 20 до 39 лет обсуждается в разделе 4.4.4.2. В группе молодых взрослых анализ факторов риска позволяет оценить пожизненный риск атеросклеротических ССЗ (см. калькуляторы рисков, представленные на веб-сайтах ACC и АНА (S4.4.1.1-1, S4.4.1-2)). Молодые люди с умеренной гиперхолестеринемией (содержание ХС ЛПНП 160–189 мг/дл [4,1–4,8 ммоль/л]) могут быть кандидатами на препараты, снижающие уровень холестерина. После 20 лет традиционные факторы риска должны оцениваться каждые 4–6 лет (S4.4.1.1-3, S4.4.1.1-4).

У взрослых, не имеющих атеросклеротических ССЗ, традиционные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ должны оцениваться каждые 4–6 лет (S4.4.1.1-3, S4.4.1.1-4). Взрослые от 40 до 75 лет являются потенциальными кандидатами на терапию статинами. Отбор пациентов для статинотерапии – многоступенчатый процесс. Первым шагом для определения индивидуального риска клинического атеросклеротического ССЗ является классификация пациентов на 4 категории риска, от высокого до низкого. Категории с самым высоким общим риском (вторичная профилактика и первичный уровень ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл [ $\geq 4,9$  ммоль/л]) требуют оперативного лечения для снижения риска развития атеросклеротического ССЗ без использования расчета риска с помощью объединенных групповых уравнений, которые были введены в 2013 г. Взрослым в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом требуется назначение статинов умеренной интенсивности без использования расчета риска по объединенным групповым уравнениям, которые, однако, целесообразно использовать для дальнейшей стратификации риска (раздел 4.3 по сахарному диабету). Четвертая категория включает в себя взрослых от 40 до 75 лет, чей 10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ оценивается по объединенным групповым уравнениям. Это приводит к обсуждению риска между врачом и пациентом для рассмотрения плюсов и минусов терапии ста-

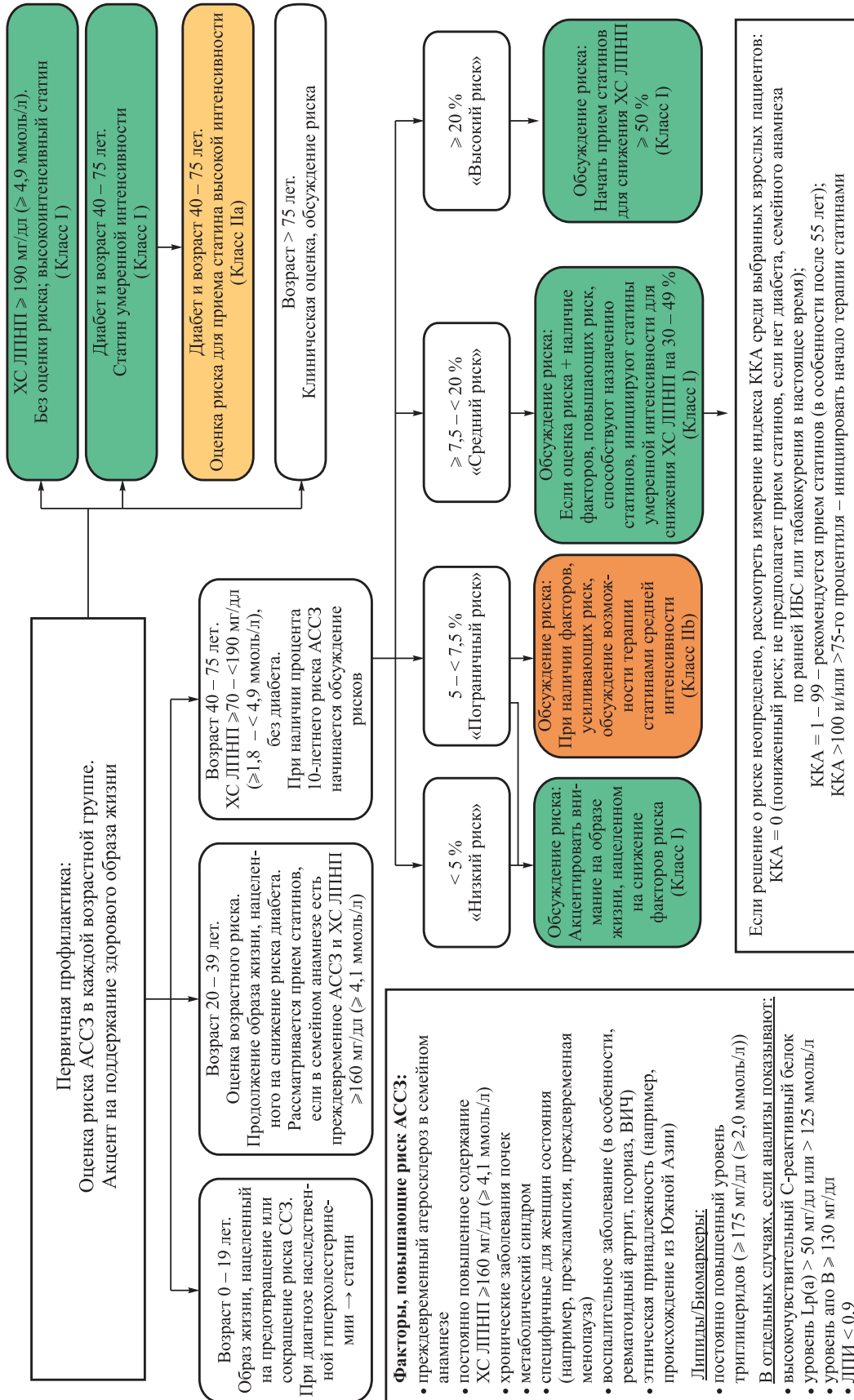


Рис. 2. Первичная профилактика

тинами; факторами, которые следует учитывать, являются оценка по объединенным групповым уравнениям, наличие или отсутствие других факторов, повышающих риск, потенциальный положительный эффект от усиления терапии образа жизни, вероятность побочных эффектов, связанных со статинами или лекарственными взаимодействиями, а также выбор пациента. Если состояние риска остается неопределенным после такого обсуждения, дополнительную информацию для принятия решения о назначении статинов может дать измерение индекса ККА.

#### 4.4.1.2. Объединенные групповые уравнения

Для оценки 10-летнего риска предложено несколько алгоритмов (S4.4.1.2-1—S4.4.1.2-6). Полезным и наиболее репрезентативным алгоритмом для США является полученный из 5 проспективных исследований на базе сообщества, представляющих широкий спектр населения США (S4.4.1.2-4, S4.4.1.2-5), и подтвержденный в аналогичном естественно-научном исследовании (S4.4.1.2-7). Объединенные групповые уравнения оценивают риск тяжелых событий атеросклеротических ССЗ (ИМ и инсульт, как фатальные, так и нефатальные), оценки легко использовать в клинической практике. Факторы риска включают возраст, табакокурение, кровяное давление, ОХ в сыворотке, ХС ЛПВП, присутствие или отсутствие сахарного диабета. Расовые и половые особенности объединенных групповых уравнений лучше всего подтверждаются у чернокожих нелатиноамериканцев и у нелатиноамериканцев-европеоидов в возрасте от 40 до 75 лет (S4.4.1.2-1—S4.4.1.2-3, S4.4.1.2-7—S4.4.1.2-19). В других расовых/этнических группах уравнения изучаются менее широко. Поскольку объединенные уравнения являются популяционными, они могут переоценивать или недооценивать риск для отдельных лиц или подгрупп населения, поэтому их результаты при принятии решения о применении статинотерапии необходимо рассматривать в контексте конкретных обстоятельств пациента. Используя объединенные групповые уравнения, рекомендации ACC/АНА 2013 г. (S4.4.1.2-5) определили 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ  $\geq 7,5$  % как поддержанный РКИ порог для преимущества терапии статинами. В этом руководстве 10-летний риск для атеросклеротических ССЗ классифицируется как низкий ( $< 5$  %), пограничный (от 5 до  $< 7,5$  %), промежуточный (от 7,5 до  $< 20$  %) и высокий ( $\geq 20$  %) риск. У взрослых в возрасте от 20 до 39 лет оценка 30-летнего или пожизненного риска первого события атеросклеротического ССЗ может быть использована для информирования об интенсивности первичной профилактики (S4.4.1.2-20, S4.4.1.2-21). Оценки объединенных групповых уравнений могут быть рассчитаны из двух онлайн-ссылок: ACC (S4.4.1.1-1) или АНА (S4.4.1.1-2).

#### 4.4.1.3. Факторы, повышающие риск

Генерические статины средней интенсивности позволяют проводить эффективную и экономичную первичную профилактику у пациентов с 10-летним риском развития атеросклеротических ССЗ  $\geq 7,5$  % (S4.4.1.3-1). РКИ HOPE-3 (S4.4.1.3-3), выполненное после публикации рекомендаций ACC/АНА 2013 г. (S4.4.1.3-2), выявило дополнительные доказательства их правомерности. Объединенные групповые уравнения наиболее надежны для оценки 10-летнего риска у взрослых США в возрасте от 40 до 75 лет. Их эффективность может быть объяснена включением основных независимых факторов риска. Одно из ограничений объединенных групповых уравнений, применительно к отдельным лицам, заключается в том, что возраст считается фактором риска и доминирует при оценке риска с возрастом. Возраст — мощный фактор риска для населения, но необязательно отражает индивидуальный риск. Другой фактор, влияющий на риск, — базовые характеристики популяций (базовый риск), к которым относятся как генетические, так и приобретенные факторы риска, отличные от установленных основных факторов риска. Различия в исходном риске объясняются различиями в риске среди этнических групп. Абсолютные прогнозы риска зависят от базового риска населения (на примере населения США). Эти соображения необходимо учитывать при обсуждении между врачом и пациентом с промежуточным риском, чтобы не начинать или отложить терапию статинами, в зависимости от возраста, характера факторов риска, предпочтений и ценностей пациента.

В целом объединенные групповые уравнения являются мощным инструментом для прогнозирования риска для населения, но они имеют ограничения, когда применяются к отдельным лицам. Одной из целей обсуждения риска с пациентом является индивидуализация статуса риска на основе объединенных групповых уравнений, а также других факторов, которые могут способствовать прогнозированию риска. К числу других относятся рассмотренные в данном руководстве факторы, повышающие риск, они перечислены в табл. 6, а доказательная база и сила их связи с атеросклеротическими ССЗ приведены в таблице S6. В общей популяции они могут предсказывать либо не предсказывать риск независимо от прогноза, но при беседе с пациентом могут быть полезны для

## Факторы, повышающие риск, для обсуждения риска между лечащим врачом и пациентом

Факторы, повышающие риск
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ (мужчины &lt;55 лет; женщины &lt;65 лет)</li> <li>• Первичная гиперхолестеринемия (содержание ХС ЛПНП 160–189 мг/дл [4,1–4,8 ммоль/л); ХС не-ЛПВП 190–219 мг/дл [4,9–5,6 ммоль/л])</li> <li>• Метаболический синдром (увеличение окружности талии, повышенный уровень триглицеридов [<math>&gt;150</math> мг/дл], повышенное кровяное давление, повышенный уровень глюкозы и низкий уровень ХС ЛПВП [<math>&lt;40</math> мг/дл у мужчин; <math>&lt;50</math> мг/дл у женщин]; трех факторов из перечисленных достаточно для диагноза)</li> <li>• Хроническое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> с альбинурией или без нее; не лечится диализом или трансплантацией почек)</li> <li>• Хронические воспалительные заболевания (такие как псориаз, ревматоидный артрит или ВИЧ/СПИД)</li> <li>• В анамнезе преждевременная менопауза (до 40 лет) и состояния, связанные с беременностью, которые повышают риск развития атеросклеротических ССЗ в более поздние сроки, такие как преэклампсия</li> <li>• Раса/этническая группа высокого риска (например, южноазиатское происхождение)</li> <li>• Липиды/биомаркеры: ассоциированные с увеличением риска развития атеросклеротических ССЗ <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Постоянная* первичная гипертриглицеридемия (<math>\geq 175</math> мг/дл);</li> <li>▪ Если были определены: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка (<math>\geq 2,0</math> мг/л).</li> <li>2. Повышенное содержание Lp(a): относительным показанием для его измерения является семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ. Lp(a) <math>\geq 50</math> мг/дл или <math>\geq 125</math> нмоль/л представляет собой фактор, повышающий риск, особенно при более высоких уровнях Lp(a).</li> <li>3. Повышенное содержание apo B <math>\geq 130</math> мг/дл: относительным показанием к его измерению будет концентрация триглицеридов <math>\geq 200</math> мг/дл. Уровень apo B <math>\geq 130</math> мг/дл соответствует содержанию ХС ЛПНП <math>&gt;160</math> мг/дл и представляет собой фактор, повышающий риск.</li> <li>4. ЛПИ <math>&lt;0,9</math>.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>

\* Оптимально число измерений 3.

выявления конкретных факторов, влияющих на риск. Наличие других факторов помогает подтвердить состояние повышенного риска и, тем самым, поддерживает решение о начале или усилении терапии статинами. Они полезны для выяснения того, какие атерогенные факторы присутствуют у конкретного пациента. А у некоторых больных определенные факторы, повышающие риск, несут больший риск на всю жизнь, чем обозначено 10-летним прогнозом риска в объединенных групповых уравнениях. Наконец, несколько факторов, повышающих риск, могут быть целью специфической терапии, выходящей за рамки объединенных групповых уравнений.

Потенциальную полезность обсуждения с пациентом факторов, повышающих риск, могут проиллюстрировать следующие замечания. Содержание ХС ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл ( $\geq 4,1$  ммоль/л), apo B  $\geq 130$  мг/дл (особенно в сочетании с устойчивым увеличением концентрации триглицеридов) и повышенный уровень Lp(a) означают высокий риск развития атеросклеротического ССЗ в течение всей жизни и благоприятствуют началу терапии статинами. Наличие в наследственном анамнезе атеросклеротического ССЗ, преждевременной менопаузы и южноазиатское происхождение, по-видимому, свидетельствуют о более высоком исходном риске и обосновывают возможность начала терапии статинами. Состояния, связанные с системным воспалением (хронические воспалительные заболевания, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность и повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка), по-видимому, предрасполагают к развитию атеротромботических событий, что обоснованно оправдывает терапию статинами у пациентов среднего риска.

#### 4.4.1.4. Кальциноз коронарных артерий

За последние 5 лет достигнут значительный прогресс в анализе риска с помощью оценки индекса ККА, одной из ее целей является переквалификация риска у пациентов, которые потенциально выиграют от терапии статинами. Это особенно полезно, когда врач и пациент не уверены, стоит ли начинать прием статинов. Действительно, наиболее важным недавним наблюдением был вывод о том, что нулевой индекс ККА указывает на низкий риск развития атеросклеротического ССЗ в течение последующих 10 лет (S4.4.1.4-1–S4.4.1.4-8). Таким образом, измерение индекса ККА позволит лечащему врачу отменить терапию статинами у пациентов с нулевым показателем. Есть исключения:



например, у постоянных курильщиков табака, пациентов с сахарным диабетом, лиц с отягощенным семейным анамнезом по атеросклеротическим ССЗ и, возможно, с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ВИЧ, 10-летний риск атеросклеротического ССЗ высок даже при нулевом индексе (S4.4.1.4-9—S4.4.1.4-12). Тем не менее у значительной части пациентов среднего и старшего возраста индекс ККА равен нулю, что может позволить отказаться от терапии статинами у тех пациентов среднего риска, которые в соответствии с объединенными групповыми уравнениями для получения терапии статинами имеют достаточно высокий риск (см. рис. 2). Большинство пациентов с индексом ККА  $\geq 100$  единиц Агатстона имеют 10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ  $\geq 7,5\%$  – общепринятый порог для начала терапии статинами (S4.4.1.4-13).

С увеличением возраста 10-летний риск, сопряженный с величиной индекса ККА от 1 до 99, повышается, обычно превышая порог 7,5 % в позднем среднем возрасте (S4.4.1.4-13). Когда индекс ККА равен нулю, некоторые исследователи предпочитают повторять измерение показателя через 5–10 лет (S4.4.1.4-14—S4.4.1.4-16). Определение индекса ККА не имеет смысла у пациентов, уже получавших статины. Статины ассоциированы с более медленным прогрессированием общего объема коронарного атеросклероза и уменьшением признаков наличия бляшки с высоким риском тромбоза, однако увеличивают индекс ККА (S4.4.1.4-17).

Проспективное РКИ оценки индекса ККА показало улучшение модификации факторов риска без необходимости дополнительного последующего медицинского тестирования или увеличения стоимости (S4.4.1.4-18). В исследовании MESA (многоэтническое исследование атеросклероза) для определения индекса ККА использована доза облучения от 0,74 до 1,27 мЗв, приблизительно равная дозе облучения от клинической маммограммы (S4.4.1.4-19). Сканирование ККА назначает лечащий врач, который полностью разбирается в плюсах и минусах диагностической радиологии.

#### 4.4.2. Первичная профилактика у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л)

Рекомендации по первичной профилактике для взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л). Ссылки на исследования, приведенные в настоящих рекомендациях, размещены в он-лайн приложении 16.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. У взрослых с промежуточным риском статинотерапия снижает риск развития атеросклеротического ССЗ, и в контексте обсуждения риска, если принимается решение о терапии статинами, следует рекомендовать статины средней интенсивности (S4.4.2-1— S4.4.2-8)
I	A	2. У пациентов среднего риска уровень ХС ЛПНП необходимо уменьшить на 30 % или более, а для оптимального снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, особенно у пациентов высокого риска, – на 50 % или более (S4.4.2-1, S4.4.2-4— S4.4.2-9)
I	B-NR	3. Для первичной профилактики клинического атеросклеротического ССЗ* у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет без сахарного диабета и с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) 10-летний риск развития первого «тяжелого» атеросклеротического сердечно-сосудистого события (фатальный и нефатальный ИМ или инсульт) следует оценивать с использованием расовых и половых объединенных групповых уравнений, а взрослых следует классифицировать как имеющих низкий риск (<5 %), пограничный риск (от 5 до <7,5 %), промежуточный риск (от $\geq 7,5$ до <20 %) и высокий риск ( $\geq 20\%$ ) (S4.4.2-10, S4.4.2-11)
I	B-NR	4. Лечащие врачи и пациенты должны участвовать в обсуждении риска, которое учитывает факторы риска, приверженность здоровому образу жизни, возможные преимущества снижения риска атеросклеротических ССЗ, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациентов для индивидуального решения о лечении (S4.4.2-12—S4.4.2-14)
IIa	B-R	5. У взрослых с промежуточным риском повышающие риск факторы способствуют началу лечения или интенсификации статинотерапии (S4.4.2-6, S4.4.2-15—S4.4.2-22)

IIa	B-NR	6. У взрослых с промежуточным или пограничным риском, если необходимость статинотерапии не очевидна, для принятия решения о воздерживании от нее, отсрочке или начале целесообразно использовать измерение индекса ККА (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-23)
IIa	B-NR	7. У взрослых с промежуточным или пограничным риском, у которых с целью принятия решения о лечении измеряется индекс ККА, и <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ если индекс ККА равен нулю, целесообразно воздержаться от терапии статинами и вновь рассмотреть эту возможность через 5–10 лет (пока отсутствуют более явные факторы риска – сахарный диабет, семейный анамнез преждевременной ИБС, курение);</li> <li>▪ если индекс ККА составляет от 1 до 99, целесообразно начать терапию статинами для пациентов ≥55 лет;</li> <li>▪ если индекс ККА составляет 100 или выше или находится в 75-м процентиле или выше, целесообразно начать терапию статинами (S4.4.2-17, S4.4.2-23)</li> </ul>
IIb	B-R	8. У взрослых с промежуточным риском, которые получают пользу от более интенсивного снижения ХС ЛПНП и которым статины высокой интенсивности рекомендованы, но у которых они не применимы или не переносимы, может быть целесообразным добавить нестатиновый препарат (эзетимиб или секвестрант желчных кислот) к статину средней интенсивности (S4.4.2-9)
IIb	B-R	9. У пациентов с пограничным риском при обсуждении риска наличие факторов, повышающих риск, может оправдать начало терапии статинами средней интенсивности (S4.4.2-17, S4.4.2-24)

### Краткий обзор

Взрослых в возрасте от 40 до 75 лет в целях первичной профилактики можно разделить на лиц с пограничным (10-летний риск атеросклеротического ССЗ от 5 до <7,5 %), промежуточным (от 7,5 до <20 %) и высоким (20 %) риском. Для пациентов с промежуточным риском при обсуждении вариантов лечения следует учитывать терапию статинами средней и высокой интенсивности. Дополнительные рекомендации в пользу применения статинов у пациентов с промежуточным риском включают другие независимые условия риска и, у некоторых, повышающие риск факторы, связанные с большим риском развития атеросклеротических ССЗ (см. табл. 6). Хотя вариабельность относительного снижения содержания ХС ЛПНП при использовании статинов высокой интенсивности высока, его эффективность пропорциональна величине полученного уменьшения концентрации ХС ЛПНП (S4.4.2-18). Систематические обзоры показывают, что лица с более высоким базовым риском развития атеросклеротических ССЗ получают большую абсолютную пользу от большего относительного снижения содержания ХС ЛПНП с доказательной терапией (S4.4.2-1, S4.4.2-7). Соответственно, при статинотерапии уровень ХС ЛПНП должен быть уменьшен на 30 % и более, оптимально – на 50 % и более. Когда есть неопределенность, принять решение позволяет рассмотрение факторов, повышающих риск (включая наследственный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ и оценку ККА), категориальных факторов риска и выбранных биомаркеров. Измерение индекса ККА особенно полезно у пожилых людей для повышения специфичности (S4.4.2-15). Нулевой индекс ККА способствует пересмотру риска развития атеросклеротических ССЗ в сторону понижения и отбору людей, у которых положительный эффект от начала приема статинов будет незначительным (S4.4.2-20).

### Вспомогательный текст по конкретным рекомендациям

1. В предыдущих рекомендациях мы советовали статины средней или высокой интенсивности в качестве первой линии ХС ЛПНП – понижающей терапии при первичной профилактике атеросклеротических ССЗ после обсуждения вариантов лечения с учетом риска. Это было основано на трех крупномасштабных первично-профилактических РКИ, продемонстрировавших, что среднеинтенсивная (S4.4.2-5, S4.4.2-25) и высокоинтенсивная (S4.4.2-6) терапия статинами связана со снижением риска развития атеросклеротических ССЗ, что перевешивает наблюдаемые риски. Крупномасштабное РКИ в расово/этнически разнообразной популяции, выполненное после публикации рекомендаций АСС/АНА 2013 г., подтвердило пользу от среднеинтенсивной терапии статинами по сравнению с плацебо у пациентов с промежуточным риском. В это РКИ были включены мужчины

≥55 лет и женщины ≥65 лет с как минимум одним фактором сердечно-сосудистого риска. В группе плацебо 10-летний риск развития «жесткого» атеросклеротического ССЗ составил 8,7 %, а риск расширенного исхода атеросклеротического ССЗ, включившего коронарную реваскуляризацию, – 10 % (S4.4.2-8). Через 5,6 года у лиц, которым назначали розувастатин в дозе 10 мг/сут, наблюдалось значительное абсолютное снижение риска в обеих первичных конечных точках с приемлемым показателем безопасности. Для сравнения, после медианы наблюдения в 1,9 года пациенты, которым назначили высокоинтенсивную дозу розувастатина в РКИ JUPITER, достигли большего снижения уровня ХС ЛПНП и исходов атеросклеротических ССЗ. Этот метаанализ подтверждает увеличение чистого положительного эффекта доказательной терапии снижения содержания ХС ЛПНП в группе риска при достижении значительного уменьшения уровня ХС ЛПНП (S4.4.2-1, S4.4.2-9).

2. Если в контексте обсуждения риска желательное максимальное снижение риска развития атеросклеротического ССЗ, то для снижения содержания ХС ЛПНП на 50 % и более целесообразно использовать высокоинтенсивный статин. Он дает увеличение положительного эффекта, особенно при 10-летнем риске развития атеросклеротического ССЗ ≥20 %. В исследовании JUPITER были включены мужчины ≥50 лет и женщины 60 лет с содержанием высокочувствительного С-реактивного белка 2,0 мг/л. Его участники, которым случайным образом был назначен розувастатин в дозе 20 мг в день, достигли среднего снижения концентрации ХС ЛПНП на 50 % и высокого снижения риска развития атеросклеротического ССЗ в течение 1,9 года (S4.4.2-6). Исследование было досрочно прекращено из-за очень значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, однако была отмечена широкая индивидуальная изменчивость в относительном снижении содержания ХС ЛПНП. Важно отметить, что положительный эффект определяет относительное снижение концентрации ХС ЛПНП (S4.4.2-18). Систематический обзор по терапии статинами в рамках первичной профилактики целевой группы по профилактическим услугам в США показал снижение риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний и случаев атеросклеротических ССЗ, отметив большой абсолютный положительный эффект у лиц с большим исходным риском (S4.4.2-4), что согласуется с данными других высококвалифицированных систематических обзоров и метаанализов (S4.4.2-1, S4.4.2-7, S4.4.2-24). Это подчеркивает необходимость агрессивного и безопасного снижения риска в группах высокого риска, а также последующего измерения уровня ХС ЛПНП для определения приверженности пациента и адекватности эффекта назначенного статина (S4.4.2-26).

3. У лиц в возрасте от 40 до 75 лет 10-летнюю оценку риска развития атеросклеротических ССЗ следует начинать с его обсуждения между врачом и пациентом (S4.4.2-13, S4.4.2-26). Необходимая информация включает возраст, пол и расу/этническую принадлежность; наличие сахарного диабета или табакокурения и леченой гипертензии; а также текущий уровень артериального давления и уровни ОХ и ХС ЛПВП натощак или после еды. Объединенные групповые уравнения включают инсульт (как исход) и коэффициенты, зависящие от расы. Это определяет, что, например, афро-американка подвержена гораздо более высокому уровню риска, чем белокожая с аналогичными факторами риска. Объединенные групповые уравнения были признаны в высококвалифицированном естественно-научном исследовании, опубликованном вскоре после того, как были представлены рекомендации по холестерину ACC/АНА 2013 г. (S4.4.2-11). Эти уравнения могут недооценивать риск у лиц южноазиатского происхождения и других групп высокого риска, при этом переоценивая его в отдельных группах более низкого риска (S4.4.2-10). В отличие от других оценок риска, объединенные групповые уравнения используют только фатальный и нефатальный инсульт и ИБС в качестве конечных точек. Другие оценки риска, которые включают реваскуляризацию и дополнительные сердечно-сосудистые исходы, обеспечивают оценки риска, которые не могут быть напрямую сопоставлены с теми, которые даны с использованием объединенных групповых уравнений. Наконец, возможность ошибок в оценке риска развития атеросклеротических ССЗ на обоих концах кривой риска (низкий риск и высокий риск), как отмечено для отдельных лиц, может быть рассмотрена при обсуждении риска между врачом и пациентом (см. табл. 6).

4. В настоящем руководстве вновь подчеркивается важность обсуждения риска между врачом и пациентом (S4.4.2-12—S4.4.2-14, S4.4.2-27, S4.4.2-28). У лиц с 10-летним риском развития атеросклеротических ССЗ ≥7,5 % рекомендуется, чтобы обсуждение происходило до того как будет выписан рецепт на статины (S4.4.2-26). Эта откровенная дискуссия, как рекомендовано в руководстве ACC/АНА по холестерину 2013 г. (S4.4.2-26), должна затронуть вопрос о том, были ли рассмотрены факторы риска развития атеросклеротических ССЗ, оценить, придерживался ли пациент оптимального образа жизни, и рассмотреть предположительный позитивный эффект от статинов в сравнении с возможностью побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Затем, на основе

## Чек-лист для совместного принятия лечащим врачом и пациентом решения о начале терапии

Пункт чек-листа	Рекомендации
Оценка риска развития атеросклеротического ССЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Назначьте группу статиновых препаратов; использовать ASCVD Risk Estimator Plus*.               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ У взрослых с первично-профилактически низким риском 40–75 лет с содержанием ХС ЛПНП <math>\geq 70</math> мг/дл (<math>\geq 1,8</math> ммоль/л).</li> <li>◦ Не требуется при вторичной профилактике у лиц с содержанием ХС ЛПНП <math>\geq 190</math> мг/дл (<math>\geq 4,9</math> ммоль/л) или в возрасте 40–75 лет с сахарным диабетом</li> </ul> </li> <li>▪ Оцените другие показатели пациента, влияющие на риск. См. факторы, повышающие риск (раздел 4.4.1.3 и табл. 6)</li> <li>▪ Оцените индекс ККА (раздел 4.4.1.4.), если решение о риске неоднозначно и требуется дополнительная информация для определения риска развития атеросклеротического ССЗ               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Используйте системы принятия врачебных решений для определения риска (например, ASCVD Risk Estimator Plus, * Mayo Clinic Statin Choice Decision Aid†)</li> </ul> </li> </ul>
Изменения образа жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пересмотрите привычки (например, режим питания, физическую активность, вес или индекс массы тела и табакокурение)</li> <li>▪ Поддерживайте здоровый образ жизни и предоставляйте соответствующие советы, материалы или рекомендации (например, CardioSmart‡, AHA Life's Simple 7§, NLA Patient Tear Sheets^, PCNA Heart Healthy Toolbox¶, кардиореабилитация, диетолог, программа отказа от курения)</li> </ul>
Потенциальная чистая клиническая польза фармакотерапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Рекомендуйте статины в качестве терапии первой линии</li> <li>▪ Рассмотрите комбинацию статинов и нестатиновой терапии у отдельных пациентов</li> <li>▪ Обсудите потенциальное снижение риска от гиполипидемической терапии</li> <li>▪ Обсудите возможность побочных эффектов или взаимодействий лекарственных препаратов</li> </ul>
Стоимость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обсудите потенциальную фактическую стоимость лечения для пациента (например, покрытие страхового плана, уровень цен, доплату)</li> </ul>
Совместное принятие решения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поощряйте пациента проговаривать услышанное вслух (например, личный риск развития атеросклеротического ССЗ пациента, доступные варианты и риски/преимущества)</li> <li>• Предложите пациенту задать вопросы, описать ценности и выразить предпочтения, а также предоставьте ему возможность заявить о его способности придерживаться изменений в образе жизни и принятии лекарств</li> <li>• Предоставьте пациенту надежные материалы, чтобы помочь понять проблемы, связанные с принятием решений о риске</li> <li>• Сотрудничайте с пациентом, чтобы совместно определить последующий план терапии.</li> </ul>

\* ASCVD Risk Predictor Plus (калькулятор риска развития атеросклеротических ССЗ плюс) доступен по ссылке: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/> и <http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>. Дата последнего обращения 1 сентября 2018 года.

† Информация по Mayo Clinic Statin Decision Aid доступна по ссылке: <https://statindecisionaid.mayoclinic.org>.

‡ Информация по CardioSmart health доступна по ссылке: <https://www.cardiosmart.org/About>

§ Информация по AHA Life's Simple 7 доступна по ссылке: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/my-life-check-lifes-simple-7>

^ Информация по NLA Patient Tear Sheets доступна по ссылке: <https://www.lipid.org/practicetools/tools/tearsheets>

¶ Информация по PCNA Heart Healthy Toolbox доступна по ссылке: <http://pcna.net/clinical-tools/tools-for-healthcare-providers/heart-healthy-toolbox>

индивидуальных особенностей и с учетом осознанного предпочтения пациента, совместно может быть принято решение о возможности терапии статинами (табл. 7). Лечащие врачи должны указать, что по мере увеличения риска развития атеросклеротических ССЗ также увеличивается и положительный эффект от доказательной ХС ЛПНП-понижающей терапии. Они, возможно, желают ознакомиться с разделами настоящего руководства, посвященными лекарствам и безопасности, чтобы получить информацию, важную для взвешенного обсуждения. Необходимо отметить, что для лиц с промежуточным риском, особенно в возрасте >55 лет, повышающие риск факторы или ККА могут использоваться для уточнения риска, если решение о риске является неоднознач-

ным (S4.4.2-16). Повышающие риск факторы, такие как семейный анамнез преждевременного развития атеросклеротических ССЗ или уровень ХС ЛПНП от 160 до 189 мг/дл (4,1–4,8 ммоль/л), определяют лиц, у которых риск развития атеросклеротических ССЗ может указывать на риск развития генетически обусловленной гиперхолестеринемии и, следовательно, которые могут получить положительный эффект от статинов средней и высокой интенсивности (S4.4.2-21) (см. табл. 6).

5. У пациентов с промежуточным риском развития атеросклеротического ССЗ от 7,5 до  $\geq 20$  % знание факторов, повышающих риск, полезно для понимания особенностей, которые увеличивают его как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (см. табл. 6). Как и в руководстве ACC/AHA 2013 г., оценка развития атеросклеротических ССЗ не означает, что будет прописано лечение статином; она лишь инициирует процесс принятия решения, который включает в себя рассмотрение факторов, повышающих риск. Например, в одном из РКИ (S4.4.2-45-9) были выявлены женщины  $\geq 60$  лет с преждевременными атеросклеротическими ССЗ в семейном анамнезе и повышенным содержанием высокочувствительного С-реактивного белка, но без атеросклеротических ССЗ, прошедшие высокоинтенсивную терапию статинами. Те, у кого первичный уровень ХС ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл (4,1 ммоль/л), имеют повышенный пожизненный риск развития атеросклеротического ССЗ и получают пользу от терапии статинами (S4.4.2-21, S4.4.2-22, S4.4.2-25, S4.4.2-29, S4.4.2-30). Повышенный риск развития атеросклеротического ССЗ (S4.4.2-2) наблюдается при метаболическом синдроме (S4.4.2-20), воспалительных заболеваниях, включая псориаз (S4.4.2-31) и ревматоидный артрит, а также при ВИЧ при лечении ингибиторами протеазы (S4.4.2-32). У женщин осложненная преэклампсией или преждевременной менопаузой беременность в анамнезе (возраст  $< 40$  лет) также повышает риск развития атеросклеротического ССЗ (см. раздел 4.5.3.). ЛПИ  $< 0,9$  позволяет переквалифицировать риск в соответствии с рекомендациями оценки рисков 2013 г. (S4.4.2-33). Наличие факторов, повышающих риск, может повлиять на порог начала или увеличения интенсивности приема статинов (см. разделы 4.4.2, 4.4.4, и 4.5). Наконец, у отдельных лиц измерение биомаркеров может помочь идентифицировать повышенный риск развития событий атеросклеротического ССЗ. Повышенное содержание Lp(a), особенно у лиц с семейным анамнезом преждевременного атеросклеротического ССЗ, может увеличивать риск его развития (S4.4.2-16). Однако никакие имеющиеся доказательства РКИ не свидетельствуют о том, что целью терапии должен быть уровень Lp(a). Умеренная исходная концентрация триглицеридов, ХС не-ЛПВП (ОХ минус ХС ЛПВП) и апо В могут улучшить процесс отбора лиц с увеличенным риском развития атеросклеротических ССЗ (S4.4.2-22).

6. Данные показывают, что нулевой индекс ККА может «снизить риск» у лиц, которые в противном случае могли бы претендовать на назначение статинов на основе своего 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ. Отбор пациентов, могущих получить больший положительный эффект от терапии статинами, как показано в РКИ по первичной профилактике различных групп населения (S4.4.2-6, S4.4.2-8), и тех, для кого польза будет минимальной, улучшит специфичность (S4.4.2-34). Например, нулевой индекс ККА в анализе объединенных популяционных исследований в США точно разграничивал низкие и высокие риски ИБС у пожилых людей (S4.4.2-19, S4.4.2-27). Исследование BioImage среди пожилых людей (S4.4.2-15) и исследование MESA (S4.4.2-17) выявили усовершенствованный способ обнаружения лиц, которые вряд ли получат положительный эффект от статинов, если индекс ККА равен нулю. Примеры отобранных кандидатов для оценки индекса ККА, для которых она была бы информативной, приведены в табл. 8. Лечащие врачи не должны снижать риск у пациентов, имеющих семейный анамнез, отягощенный сахарным диабетом или атеросклеротическим ССЗ, у заядлых курильщиков, а также у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, чей нулевой индекс ККА не исключает риска некальцинированной бляшки (S4.4.2-35).

7. Измерение индекса ККА может помочь большому количеству взрослых с промежуточным риском (прогнозируемый 10-летний риск от 7,5 % до  $< 20$  %) (S4.4.2-15, S4.4.2-17, S4.4.2-36–S4.4.2-49). У таких взрослых с промежуточным риском и с индексом ККА  $\geq 100$  единиц Агатстона или  $\geq 75$ -го перцентиля частота событий атеросклеротических ССЗ может свидетельствовать в пользу эффективности терапии статинами (S4.4.2-17, S4.4.2-23). У лиц с нулевым индексом ККА 10-летняя частота событий, по-видимому, меньше, что предполагает ограниченную эффективность у них терапии статинами, за исключением пациентов с сахарным диабетом, постоянным курением и семейным анамнезом или преждевременным атеросклеротическим ССЗ. Табакокурение остается значимым фактором риска даже при индексе ККА, равном нулю (S4.4.2-50, S4.4.2-51). При бессимптомном сахарном диабете нулевой индекс ККА ассоциируется с благоприятным 5-летним прогнозом,

**Избранные примеры пациентов, которым показано определение индекса ККА  
и которым может помочь, если он равен нулю**

- Пациенты, неохотно начинающие статинотерапию и желающие более точно понять риски и потенциальный положительный эффект
- Пациенты, обеспокоенные необходимостью возобновления терапии статинами после прекращения лечения из-за связанных с ними симптомов
- Пожилые пациенты (мужчины 55–80 лет; женщины 60–80 лет) с малым количеством факторов риска (S4.4.2-60), которые задаются вопросом, выиграют ли они от терапии статинами
- Лица среднего возраста (40–55 лет) с рассчитанным с помощью объединенных групповых уравнений 10-летним риском развития атеросклеротического ССЗ от 5 до <7,5 % с факторами, которые увеличивают риск развития атеросклеротического ССЗ, хотя они находятся в пограничной группе риска

Предостережения: если пациент находится в группе промежуточного риска, решение о риске является неоднозначным и индекс ККА измерен, то целесообразно отказаться от статинотерапии в случае отсутствия факторов более высокого риска (табакокурение, семейный анамнез преждевременного атеросклеротического ССЗ или сахарный диабет) и вновь измерить индекс ККА через 5–10 лет. Кроме того, если показано определение индекса ККА, его следует выполнять с помощью современных аппаратов, обеспечивающих наименьшее излучение.

но через 5 лет у таких пациентов риск смертности значительно возрастает даже при наличии исходного нулевого индекса ККА (S4.4.2-52). У пациентов с семейным анамнезом атеросклеротического ССЗ нулевой индекс ККА может давать меньший краткосрочный эффект от терапии статинами, но, учитывая высокий пожизненный риск, долгосрочный эффект нельзя сбрасывать со счетов (S4.4.2-53). То же самое относится к нулевому индексу ККА и высокому 10-летнему риску (например,  $\geq 20$  %) (S4.4.2-34). Для лиц с индексом ККА от 1 до 99 единиц Агатстона 10-летняя частота событий атеросклеротических ССЗ составляет 3,8, 6,5 и 8,3 % для возрастных групп от 45 до 54 лет, от 55 до 64 лет и от 65 до 74 лет (S4.4.2-23), свидетельствуя о том, что индекс ККА в этом диапазоне указывает на необходимость начала терапии статинами только у взрослых >55 лет, и об умеренной необходимости переквалификации риска. Поэтому с пациентом с индексом ККА от 1 до 99 целесообразно обсудить риски повторно. Если эти больные остаются без лечения, повторное измерение индекса ККА через 5–10 лет может иметь определенное значение для оценки его прогрессирования, но данные ограничены (S4.4.2-12, S4.4.2-13). Систематический обзор и метаанализ показывают, что определение индекса ККА достаточно информативно (S4.4.2-38).

8. Перед лечащими врачами может возникнуть проблема снижения риска развития атеросклеротических ССЗ у пациентов с более высоким риском первичной профилактики, которые либо не желают принимать статины, либо не могут переносить рекомендованную интенсивность статинотерапии. У них может быть целесообразно использовать ХС ЛПНП-снижающие препараты, которые доказали свою безопасность и эффективность в РКИ, либо в качестве монотерапии, либо в сочетании со статинами (S4.4.2-9). В качестве такой замены можно применять ингибиторы абсорбции холестерина. В РКИ у взрослых  $\geq 40$  лет с развитой хронической болезнью почек и без известной ИБС добавление эзетимиба к статину средней интенсивности снижало содержание ХС ЛПНП на 43 мг/дл (1,1 ммоль/л) за 1 год (S4.4.2-54). Через 4,9 года (медиана) приема эзетимиба и симвастина 40 мг в день количество основных атеросклеротических событий уменьшилось на 17 % по сравнению с плацебо (S4.4.2-2). Еще одним вариантом замены являются несистемные секвестранты желчных кислот. Используемые в качестве монотерапии, они снижали исходы ИБС в большом первично-профилактическом исследовании (S4.4.2-55). Секвестранты желчных кислот могут связывать другие препараты, поэтому последние следует принимать за 1 час до приема секвестрантов и не менее чем через 3–4 часа после. Добавление псиллиума (шелуха семян подорожника блошного) позволит минимизировать запоры и уменьшить дозу секвестрантов желчных кислот (S4.4.2-56). Эти методы лечения следует рассматривать в контексте обсуждения рисков, в котором рассматривается потенциальный положительный эффект, наряду с вопросами переносимости и безопасности.

9. Показан положительный эффект от терапии статинами у пациентов с более низким риском (S4.4.2-24). Рассмотрение вопроса о расширении числа факторов у отдельных молодых людей в более низком диапазоне риска улучшит способность выявлять молодых пациентов, у которых развивается ИМ в возрасте до 50 лет (S4.4.2-58, S4.4.2-59). При этом проблема среди пациентов в более низкой категории риска атеросклеротических ССЗ заключается в необходимости включить только тех из них, кто получил бы положительный эффект от назначения статинов, без неоправ-

данного включения слишком большого количества пациентов. Эта группа риска значительно выигрывает от обсуждения риска между врачом и пациентом. Чтобы прийти к общему решению по риску, лечащему врачу необходимо оценить приоритеты пациента в области здравоохранения, понимание больным риска атеросклеротических ССЗ и предшествующий опыт его снижения, а также использовать передовую практику для представления риска в цифрах (S4.4.2-27). Наличие факторов, повышающих риск, дает полезную информацию о краткосрочном риске атеросклеротического ССЗ, при котором показано начать терапию статинами (см. табл. 6) (S4.4.2-58). Хотя в отдельных случаях может быть полезно измерение индекса ККА, в группе низкого риска оно информативно в меньшей степени, чем в группе с более высоким уровнем риска атеросклеротических ССЗ, и не рекомендуется на регулярной основе (S4.4.2-17).