

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОЗМОЖНОСТИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ****СООБЩЕНИЕ 1. НЕ-СТАТИНОВЫЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

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

*Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра терапии
факультета интернатуры и последипломного образования (зав. — проф. А. И. Дядык)
Адрес: Украина, Донецк, 83003, пр. Ильича, 16. ДонНМУ им. М. Горького
Кафедра терапии факультета интернатуры и последипломного образования
Тел. +38 (0622) 57-40-74, факс +38 (0622) 58-84-90;*

В Сообщении 1 представлены наиболее актуальные вопросы применения в клинической практике не-статиновых гиполипидемических средств (фибратов, препаратов никотиновой кислоты, ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, ω^3 -полиненасыщенных жирных кислот, ингибиторов фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа), касающиеся механизмов действия, основных эффектов на липидный спектр, наличия препаратов в Российской Федерации, доказательной базы (результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований), возможности использования указанных препаратов и их комбинаций, а также безопасности их применения в клинической практике.

Ключевые слова: не-статиновые гиполипидемические средства, фибраты, препараты никотиновой кислоты, эзетимиб, секвестранты желчных кислот, ω^3 -полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа — PCSK9.

Багрий Андрей Эдуардович, профессор кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования (ФИПО), профессор, д. мед. н. Адрес для переписки: ул. Университетская, 100-а, кв. 41, Донецк, 83114, Украина. Моб. +38 (066) 605-38-73

Дядык Александр Иванович, зав. кафедрой терапии ФИПО, профессор, д. мед. н. Моб. +38 (066) 580-43-93

Хоменко Марина Владимировна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н. Моб. +38 (050) 202-86-84

Цыба Ирина Николаевна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Ефременко Валентина Анатольевна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Щукина Елена Викторовна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Приколота Ольга Александровна, ассистент кафедры терапии ФИПО, к. мед. н.

© Багрий А. Э., Дядык А. И., Хоменко М. В., Цыба И. Н., Ефременко В. А., Щукина Е. В., Приколота О. А., 2016

«Статины в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний столь эффективны, что некоторые эксперты всерьез обсуждают вопрос о **«добавлении их в питьевую воду, чтобы протектировать сосудистое русло против атеросклеротических поражений»**»

«Пациентам следует регулярно разъяснять необходимость **постоянного приема высококачественных статинов в адекватных дозах**. Нужно подчеркивать, что **основной целью назначения препаратов этой группы является не «снижение холестерина», а значительное уменьшение риска инфарктов и инсультов»**

«Статины экстремально безопасны. **Наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)**»

(Jukema J. W. et al., 2014; Stone N. J. et al., 2014; Rosello X. et al., 2015)

Лекарственные средства, уменьшающие уровни атерогенных липидов (далее – гиполипидемические средства – ГЛС) в настоящее время составляют один из основных классов лекарственных препаратов, применяющихся для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; они также активно используются и за пределами кардиологии (неврология, эндокринология, нефрология, ревматология, сосудистая хирургия и др.) [1–4]. Назначение ГЛС считается обязательным (с высокими «уровнями доказательности» – I–IIa / A–B) у самых различных категорий пациентов [1, 5]. Среди ГЛС ведущим классом препаратов являются статины, главенствующие позиции и принципы назначения которых четко определены во многочисленных, регулярно обновляющихся отечественных и зарубежных Рекомендациях [6–10]. Следует, однако, отметить, что вопросы использования как ГЛС в целом, так и статинов, в частности, в литературе освещаются очень динамично, постоянно публикуются результаты новых крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), изменяющие и дополняющие общую картину, на их основе совершенствуются мировые регламентирующие документы – за этим процессом достаточно непросто уследить даже высококвалифицированному специалисту [1, 11, 12]. В этой связи, нам представилось полезным представить сжатое обобщение возможностей применения различных ГЛС в современной клинической практике, с учетом недавно опубликованных РКИ и данных современных Рекомендаций. Ввиду обширности задачи, мы сочли возможным разделить материал на 3 сообщения. В первом из них представлены данные о так называемых «не-статиновых ГЛС»; второй включает общие вопросы применения статинов; а третий посвящен рассмотрению возможностей и перспектив исполь-

зования статинов при кардиологических и не-кардиологических заболеваниях.

В мировой практике находят применение следующие классы ГЛС: статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты, ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике, секвестранты желчных кислот, ω^3 -полиненасыщенные жирные кислоты, в последнее время также – ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа (PCSK9) [1, 4]. Статины практически во всех случаях представляют собой ГЛС первого ряда, они являются основой современной вазо- и кардиопротекторной терапии [2, 6, 7]. Статинам будет уделено основное внимание в последующих сообщениях 2 и 3.

НЕ-СТАТИНОВЫЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ФИБРАТЫ

Механизм действия: фибраты – агонисты нуклеарного транскрипционного фактора, именуемого как рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α – PPAR- α); они стимулируют синтез ферментов окисления жирных кислот [3, 4].

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение уровней триглицеридов (на 30–50%, обычно более значительное в сравнении со статинами); (2) повышение уровней холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на 10–25%; (3) увеличение размера малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); (3) уменьшение уровня ХС ЛПНП (на 10–25%, менее выражено, чем у статинов) [3, 4, 13].

Наличие в Российской Федерации: (1) фенофибрат микронизированный – покрытые оболочкой та-

блетки (прием 1 раз в сутки, независимо от приема пищи), капсулы (прием 1 раз в сутки во время еды); (3) ципрофибрат – капсулы (прием 1 раз в сутки через 2–3 час после еды) [1].

Проведенные РКИ: Имеется несколько РКИ с отсутствующими в РФ представителями фибратов – гемфиброзилем (VA-НИТ, ННС) и безафибратом (ВІР), в которых показаны благоприятные эффекты на липидный спектр и на сердечно-сосудистый прогноз (главным образом, по «вторичным конечным точкам») в рамках первичной и вторичной профилактики [4, 13]. С фенофибратом все имеющиеся РКИ выполнялись у больных сахарным диабетом 2 типа [3]: (1) DAIS (418 человек) – сравнивались фенофибрат и плацебо – показаны уменьшение прогресса коронарного атеросклероза и тенденция к снижению сердечно-сосудистого риска; (2) FIELD (9.795 человек) – сравнивались фенофибрат и плацебо – по «вторичным конечным точкам» показано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение темпа прогрессии микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии, периферической ангиопатии); (3) ACCORD (5.518 человек) – сравнивались фенофибрат + статин, с одной стороны, и статин, с другой стороны – в подгруппе лиц с повышенными уровнями триглицеридов и сниженными значениями ХС ЛПВП – улучшение сердечно-сосудистого прогноза по «вторичным конечным точкам».

Применение в клинической практике: Отсутствие у фенофибрата данных об улучшении сердечно-сосудистого прогноза по «первичным конечным точкам» в проведенных с ним крупных РКИ не позволило ему занять твердую позицию в кардиопротекторной терапии (в т. ч. и при сахарном диабете 2 типа). В современных Рекомендациях [1, 3, 9, 10, 12] фибратам отведено место препаратов, которые добавляются к статинам, если эффективность последних в достижении целевых уровней липидов (в особенности, триглицеридов) недостаточна [3, 9, 10]. Фибраты находят применение в лечении дислипидемий ІІЬ, ІV, V типов [4]. Фибраты могут использоваться для снижения риска прогрессирования микрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа (ретинопатия, нефропатия). У лиц с очень высокими уровнями триглицеридов (> 5,0 ммоль/л) фибраты являются препаратами 1 линии для уменьшения риска развития панкреатита [4].

Безопасность: Особенное практическое значение имеют [1, 4, 13]: (1) потенциальное взаимодействие с варфарином, требующее более тщательного контроля международного нормализующего отношения при их сочетанном применении; (2) возможность повышения трансаминаз (при приеме в течение 6–24 недель отмечено у 6%; при их содержании, более чем в 3 раза превышающем верхнюю границу нормы, рекомендована отмена фибрата; препарат проти-

вопоказан у лиц с печеночной недостаточностью); (3) нежелательность приема при сниженной функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 60 мл/мин; имеющиеся в западных странах таблетки фенофибрата с дозировкой 48 мг, пригодные для таких больных, у нас отсутствуют) [1].

Комбинации: Имевшиеся опасения о повышении риска миопатий при использовании комбинации фибрата со статином (это отмечалось при применении гемфиброзила) после результатов РКИ ACCORD сочтены чрезмерными [3, 9, 10]. Достаточно изученной и безопасной является комбинация фенофибрата с симвастатином, представлены также не крупные РКИ по его комбинации в аторвастатином, розувастатином и флувастатином [3, 4, 9]. Применение всех подобных комбинаций требует [1, 12]: (1) особого внимания врача; (2) лабораторного контроля; (3) информированности больного; (4) использования статинов в низких / умеренных дозах.

Примечание: у фенофибрата имеется дополнительное урикозурическое действие [1, 13].

ПРЕПАРАТЫ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Механизм действия: Никотиновая кислота (витамин В3) влияет на рецепторы GPR109A в печени, что приводит к ингибированию липолиза; она снижает мобилизацию свободных жирных кислот из жировой ткани; это приводит к уменьшению количества субстрата для синтеза липопротеидов очень низкой и низкой плотности в печени [4, 12]. Может обеспечивать благоприятные плейотропные эффекты (улучшение функции эндотелия, уменьшение внутрисосудистого воспаления) [4, 14].

Основные эффекты на липидный спектр: (1) значительное увеличение уровней ХС ЛПВП (на 15–35%, отчетливо более выраженное в сравнении со статинами); (2) умеренное снижение триглицеридов (на 20–35%); (3) снижение липопротеина (а) – $Lp(a)$. Для достижения таких липидных эффектов необходимо применение достаточно высоких доз никотиновой кислоты (обычная форма – до 4 г/сут, с продленным высвобождением – 1–2 г/сут); использование столь высоких доз сильно ограничено из-за часто плохой переносимости большим [3, 4, 15].

Наличие в Российской Федерации: Имеются: (1) таблетки никотиновой кислоты ретард 500 мг (доза обычно медленно титруется до целевой); (2) таблетки, содержащие 1000 мг никотиновой кислоты продленного высвобождения в комбинации с ларо-пипрантом (препарат, не влияющий на липиды, но улучшающий переносимость никотиновой кислоты) [1]. Присутствующие в стране низкодозовые препараты чистой никотиновой кислоты, применяемые в невысоких дозах, и никотиномада (витамина РР) не обеспечивают существенного влияния на липидный профиль [4].

Проведенные РКИ: Впервые липид-снижающее действие никотиновой кислоты продемонстрировано в 1955 г., она является самым первым и самым дешевым среди ГЛС, а также – первым из ГЛС, для которых продемонстрировано отчетливое влияние на снижение общей смертности [4]. Располагает целым рядом РКИ, где препарат (в формах с обычным и пролонгированным высвобождением) применялся как изолированно, так и в комбинациях с секвестрантами жирных кислот, фибратами, статинами (например, СДР, серия РКИ ARBITER), по результатам этих исследований, а также ряда мета-анализов, отмечены благоприятные липидные эффекты, однако данные о позитивном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз оказались неоднозначными [8]. В недавних крупнейших РКИ AIM-HIGH (3.414 больных с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями; сравнивались, с одной стороны, никотиновая кислота пролонгированного высвобождения 1,5–2,0 г/сут + симвастатин 40 мг/сут, с другой стороны – симвастатин 40 мг/сут) и HPS2-THRIVE (25.673 больных с высоким сердечно-сосудистым риском – сравнивались, с одной стороны, никотиновая кислота пролонгированного высвобождения 1,5–2,0 г/сут + ларопипрант + симвастатин 40 мг/сут, с другой стороны, симвастатин 40 мг/сут) в группах, получавших никотиновую кислоту продемонстрированы: (1) значительное увеличение уровней ХС ЛПВП – на 25–30%; (2) отсутствие благоприятного влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений; (3) более высокая частота побочных эффектов, приводивших к отмене лечения [14, 15, 16].

Применение в клинической практике: Приведенные выше результаты РКИ AIM-HIGH и HPS2-THRIVE привели к значительному ослаблению позиций препаратов никотиновой кислоты в кардиопротекции [3, 9]. В настоящее время эксперты отводят ей очень скромное место препарата, применяемого в добавление к статинам в случаях гипертриглицеридемии, а также весьма низких уровней ХС ЛПВП (при этом специально оговаривается отсутствие у никотиновой кислоты бесспорного подтверждения положительного эффекта на сердечно-сосудистый прогноз) [1, 3, 9, 10].

ИНГИБИТОР АБСОРБЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ (ЭЗЕТИМИБ)

Механизм действия: Эзетимиб – единственный имеющийся в широкой практике представитель этого класса – является селективным ингибитором абсорбции холестерина и некоторых фитостеролов эпителиальными клетками щеточной каймы тонкого кишечника (путем воздействия на NPC1-L1-протеин) [3, 7]. Вследствие этого уменьшается поступление холестерина из кишечника в печень, что снижает запасы холестерина в печени, и, тем самым, способствует увеличению выведения его из крови. На абсор-

бцию триглицеридов и жирорастворимых витаминов не влияет [2, 4, 6].

Основные эффекты на липидный спектр для стандартной дозы 10 мг/сут [4, 17]: (1) снижение общего ХС (на 12%) и ХС ЛПНП (на 18%); (2) умеренное уменьшение уровня триглицеридов и аполипопротеина В (апо В); (3) умеренное увеличение ХС ЛПВП [12]. Механизм действия эзетимиба аддитивен по отношению к механизму действия статинов (т. е. при сочетанном применении гиполипидемические эффекты суммируются). Может увеличивать вероятность достижения целевых уровней ХС ЛПНП у тех больных, которые не достигают их на максимальных дозах статинов [4, 7]. В последнее время активно говорят о возможном наличии у эзетимиба также и дополнительных позитивных не-липидных эффектов (плейотропных – к их числу относят антиоксидантные, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также, возможно, уменьшение образования кристаллов холестерина внутри атеросклеротической бляшки и анти-тромбоцитарные) [17].

Наличие в Российской Федерации: имеется в виде (1) таблеток по 10 мг эзетимиба; (2) фиксированной комбинации (таблетки по 10 мг эзетимиба и 20 мг симвастатина и по 10 / 40 мг соответственно), прием 1 раз в сутки независимо от приема пищи [1].

Проведенные РКИ: С эзетимибом имеется несколько РКИ, где он использовался изолированно, но преобладают такие, где его применяли в комбинации со статином (и сравнивали со статином без эзетимиба). В ряде таких исследований (см. ниже), несмотря на существенное дополнительное снижение ХС ЛПНП, эзетимиб не смог продемонстрировать ни замедления атеросклеротического сосудистого поражения, ни улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Однако, в недавних крупнейших РКИ (SHARP и IMPROVE-IT) применение комбинации эзетимиба с симвастатином обеспечило отчетливое снижение степени сердечно-сосудистого риска по «первичным конечным точкам», что значимо улучшило позиции эзетимиба в комбинированной гиполипидемической терапии [7, 9]. Некоторые РКИ с эзетимибом: (1) SANDS (499 больных с сахарным диабетом 2 типа) – статин+эзетимиб или статин – нет влияния на толщину интимы-медии сонных артерий; (2) ARBITER-6-HALTS (315 больных с хронической ишемической болезнью сердца – ИБС) – статин + эзетимиб или статин + никотиновая кислота – нет влияния на толщину интимы-медии сонных артерий; (3) SEAS (1.873 пожилых больных с аортальным стенозом) – статин+эзетимиб или статин – нет существенного эффекта на сердечно-сосудистый прогноз; (4) ENHANCE (720 больных с семейной гиперхолестеринемией) – статин+эзетимиб или статин – нет влияния на толщину интимы-медии сонных артерий;

(5) SHARP (9.270 больных с хронической болезнью почек, из них 3.000 – диализных) – статин + эзетимиб или статин – отмечено снижение сердечно-сосудистого риска по «первичной конечной точке», включая как подгруппы до-диализных, так и диализных пациентов; (6) IMPROVE-IT (TIMI 40) (18.144 больных, перенесших острый коронарный синдром в сроки ≤ 10 дней) – в добавление к стандартной интервенционной и медикаментозной терапии – статин + эзетимиб или статин: в «группе эзетимиба со статином» отмечено умеренное, но достоверное улучшение сердечно-сосудистого прогноза; показан благоприятный эффект на прогноз при достижении уровней ХС ЛПНП порядка 1,2 ммоль/л; подтверждена безопасность эзетимиба.

Применение в клинической практике: Упомянутые выше РКИ IMPROVE-IT и SHARP укрепили положение как эзетимиба, так и содержащих его фиксированных комбинаций со статинами, в кардиологии [2, 9, 10, 18]. Эзетимиб (обычно в сочетании со статином) может использоваться с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром (после РКИ IMPROVE-IT), а также у лиц с хронической болезнью почек (диабетической и не-диабетической) при уровнях СКФ < 60 мл/мин (после РКИ SHARP) [3, 4, 10]. Он также может использоваться и у других категорий больных – в основном, как препарат «второй линии» – для достижения целевых уровней ХС ЛПНП при недостаточной эффективности максимальной дозы мощного статина (розувастатина или аторвастатина) [3]. Находит применение в лечении семейных гиперхолестеринемий. В комбинациях с эзетимибом могут быть использованы различные виды статинов. Эзетимиб также может применяться в комбинированной гиполипидемической терапии с секвестрантами желчных кислот [9, 10, 12, 19].

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (СЖК)

Механизм действия: Препараты этой группы (именуются также как ионообменные смолы) связываются с желчными кислотами в кишечнике, что способствует увеличению их выведения и, по механизму обратной связи, увеличивает преобразование холестерина в желчные кислоты в печени и его выведение [3, 4]. Компенсаторное повышение количества рецепторов ХС ЛПНП в печени ускоряет связывание с ними ХС ЛПНП крови и, в результате, происходит снижение уровней общего ХС и ХС ЛПНП крови [4].

Основные эффекты на липидный спектр: (1) снижение общего ХС и ХС ЛПНП (на 10–15%); (2) небольшое повышение ХС ЛПВП; (3) возможно компенсаторное транзитное повышение уровня триглицеридов (иногда требует комбинации с фибратами) [3, 12].

Наличие в Российской Федерации: в настоящее время препараты СЖК в аптечной сети не представлены [1].

Проведенные РКИ: Одним из ведущих РКИ является достаточно давнее The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (1986 г., 3806 бессимптомных лиц с гиперхолестеринемией) – холестирамин или плацебо – в нем препарат уменьшил риск развития клинически значимой ИБС [4].

Применение в клинической практике: При использовании СЖК компенсаторно возрастает активность НМГ-коэнзим-А редуктазы, что обосновывает желательность их применения совместно со статинами. СЖК используются как гиполипидемические средства 2–3 ряда – возможно, в добавление к статинам (или к эзетимибу, или к комбинации статин + эзетимиб), если их эффективность в достижении целевых уровней ХС ЛПНП недостаточна [3, 4, 10]. Холестирамин также находит применение при зуде у лиц с холестатическими поражениями печени [1, 9, 10].

ω^3 -ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ω^3 -ПНЖК)

Механизм действия: Длинноцепочечные ω^3 -ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) являются необходимыми компонентами клеточных мембран; участвуют в регуляции их проницаемости, функции сигнальных систем и ионных каналов, электрической стабильности и экспрессии генов; эти ПНЖК не синтезируются в организме (обычно поступают с рыбными и некоторыми растительными продуктами) [4]. У многих кардиологических пациентов (а также у лиц из общей популяции) уровни ω^3 -ПНЖК в крови и тканях снижены; полагают, что увеличение их поступления в организм (с пищей или в виде капсул по 1 г – препарат см. ниже) может благоприятно влиять на сердечно-сосудистый прогноз (посредством улучшения состава фосфолипидов мембраны миокардиоцитов, возможно – улучшения их электрической стабильности, некоторых антитромбоцитарных и локальных противовоспалительных эффектов) [4, 11].

Основные эффекты на липидный спектр: в дозе 2,0–4,0 г/сут снижает уровни триглицеридов на 10–25% [1, 4].

Наличие в Российской Федерации: имеется препарат омакор в виде капсул, содержащих комбинацию 90% эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот – 1,0 г, принимать 1–2 раза в сутки во время еды [1]. В РКИ, оценивавших влияние на прогноз, использовалась доза 1,0 г/сут [4]. Имеются также иные лекарственные формы (обычно – комбинированные, с разным составом), относительно эффектов которых на липиды или прогноз надежные данные отсутствуют [11].

Проведенные РКИ: Имеется несколько РКИ, где показано, что 4,0 г/сут ω^3 -ПНЖК обеспечивает достаточно значимое снижение уровней триглицеридов. Также есть несколько РКИ, где применение 1,0 г/сут ω^3 -ПНЖК благоприятно влияло на сердечно-сосудистый прогноз [11, 20, 21]: (1) GISSI-Prevenzione (11.323 пост-инфарктных больных); (2) GISSI-HF (6.975 больных с хронической сердечной недостаточностью при сниженной систолической функции левого желудочка). Однако в нескольких недавних РКИ снижения сердечно-сосудистого риска под влиянием ω^3 -ПНЖК не было отмечено: (1) OMEGA (3851 пост-инфарктной больной); (2) ORIGIN (12.536 больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или с сахарным диабетом 2 типа); (3) OM-AF (1000 больных с фибрилляцией предсердий после аортокоронарного шунтирования); (4) Risk and Prevention Study (12.513 больных с множественными факторами риска). Возможно, что отсутствие подтверждения позитивного влияния ω^3 -ПНЖК на прогноз в недавних РКИ было связано с улучшением общего уровня кардиопротекции (например, с явным улучшением тактики применения статинов в сравнении с ранними исследованиями) [3, 5, 11].

Применение в клинической практике: В настоящее время ω^3 -ПНЖК отводится вспомогательная роль (препаратов 2–3 ряда) среди как кардиопротекторных, так и гиполипидемических подходов [11]. Они могут назначаться, при необходимости, в качестве дополнительного лечебного подхода, в добавление к стандартным лечебным программам у лиц с хронической ИБС и с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка. Могут применяться при гипертриглицеридемии [1, 3, 9, 10, 11, 20].

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА PCSK9 (ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/ КИНИН 9-ГО ТИПА)

Механизм действия: Пропропротеиновая конвертаза субтилизин / кинин 9-го типа – это фермент, связывающийся с рецепторами ХС ЛПНП на клеточной мембране гепатоцитов и вызывающий разрушение этих рецепторов. Ингибиторы этого фермента (ингибиторы PCSK9), представленные моноклональными антителами к нему, замедляют разрушение рецепторов ХС ЛПНП и снижают циркулирующие уровни ЛПНП [22–26].

Основные эффекты на липидный спектр: При использовании в стандартных дозировках два наиболее изученных представителя этой новой группы гиполипидемических препаратов – алирокумаб и эволокумаб – способны обеспечить снижение уровней ХС ЛПНП по меньшей мере на 60–70% (а на пике действия – даже на > 90%). При их применении в сочетании со статинами существенно увеличивается процент

пациентов, достигающих на фоне лечения желательных (целевых) уровней ЛПНП. Оба препарата также уменьшают концентрации общего холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В; они лишь незначительно увеличивают уровни ХС ЛПВП, аполипопротеина А и $Lp(a)$; не влияют на уровни С-реактивного белка (последние данные – предварительны) [22, 25].

Наличие в Российской Федерации: По состоянию на декабрь 2015 г. ингибиторы PCSK9 в Российской Федерации не были представлены [1]. С учетом имеющейся «доказательной базы» (см. ниже) алирокумаб уже одобрен в Европе для лечения пациентов с гиперхолестеринемией.

Проведенные РКИ: Имеется целый ряд РКИ II фазы, демонстрирующих гиполипидемические эффекты и достаточно хорошую переносимость ингибиторов PCSK9 [22]. Также уже представлены данные крупных РКИ III фазы – ODYSSEY LONG-TERM (2.341 больной – алирокумаб) и OSLER 1 и 2 (1319 пациентов – эволокумаб), где продемонстрированы благоприятные эффекты этих препаратов на сердечно-сосудистый прогноз [23–26]. Сейчас проходят 2 мега-РКИ: (1) с алирокумабом в сравнении с плацебо, в добавление к стандартной терапии, включающей высокие дозы мощных статинов (18.000 больных, перенесших острый коронарный синдром в сроки 4–52 недели); (2) с эволокумабом в сравнении с плацебо, в добавление к стандартной терапии, также включающей высокую дозу статина, возможно в сочетании с эзетимибом (27.500 больных, ранее перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющих поражения периферических артерий).

Применение в клинической практике: Обсуждаемые здесь ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно 1 раз в 2–4 недели [23, 24]. Представляя собой моноклональные антитела, они весьма дороги, ввиду чего в настоящее время ожидать их широкого использования, вероятно, преждевременно. Наиболее востребованным может быть их применение в сочетании со статинами (либо – при непереносимости статинов), а также весьма перспективным выглядит использование ингибиторов PCSK9 при семейных гиперхолестеринемиях [26]. Также возможно их применение в ситуациях, когда у лиц с высоким / очень высоким сердечно-сосудистым риском не удастся достичь целевых уровней ХС ЛПНП при использовании высоких доз мощных статинов (в т. ч. в сочетании с эзетимибом) [25]. Более четко позиция ингибиторов PCSK9 в клинической практике станет, разумеется, ясна после получения результатов упомянутых выше масштабных РКИ.

ВЫВОДЫ

Рассмотренные в настоящем сообщении не-статиновые ГЛС представляются важным инструментом в достижении благоприятных для сердечно-сосуди-

стого прогноза целевых уровней липидов у различных категорий пациентов. Все эти лекарственные средства занимают позицию препаратов, применяемых обычно вдобавление к статинам (либо при их непереносимости) [2, 9, 10]. Еще раз подчеркнем здесь, что главенствующее место в гиполипидемической терапии у подавляющего большинства больных должен занимать именно статин; не-статиновые ГЛС — «дополняют и усиливают» его эффекты. Применение многих не-статиновых ГЛС лимитировано тем, что для них отсутствуют бесспорные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз [9, 10]. Использование комбинированной ГЛС требует от клинициста особого внимания к пациенту и тесного контакта с ним, тщательного лабораторного и клинического контроля, разъяснения больному необходимости регулярных визитов к врачу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (V пересмотр). — М., 2012.
2. Сусеков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному // Медицинский Совет. 2015. № 12. С. 94–102
3. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, N 25. P. 2889–2934.
4. Opie L.H., Gersh B.J. Drugs for the heart. — Elsevier, 2013. — 592 p.
5. Antman E.M., Jessup M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: a roadmap for the future // J. Amer. Med. Ass. 2014. Vol. 311, N 12. P. 1195–1196.
6. Jukema J.W., Cannon C.P., de Craen A.J. M. et al. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence // J. Amer. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60. P. 875–881.
7. Stone N.J., Lloyd-Jones D.M. Lowering LDL Cholesterol Is Good, but How and in Whom? // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 1564–1565.
8. Campos-Outcalt D. The new cardiovascular disease prevention guidelines: what you need to know // J. Fam. Pract. 2014. Vol. 63, N2. P. 89–93
9. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 // J. Clin. Lipidol. 2014. Vol. 8, N 6. P. 554–561
10. Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2 [Электронный ресурс] // J. Clin. Lipidol. 2015. Vol. 9, N 6 Suppl. P. S1 – S122. Режим доступа к журн.: http://www.lipidjournal.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jacl/NLA_Recommendations_manuscript.pdf
11. De Caterina R. ω -3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2439–2450.
12. Reiner Z., Catapano A.L., De Baker G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.
13. Goldfine A.B., Kaul S., Hiatt W.R. Fibrates in the Treatment of Dyslipidemias — Time for a Reassessment // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, N 6. P. 481–484.
14. Lloyd-Jones D.M. Niacin and HDL Cholesterol — Time to Face Facts // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, N 3. P. 271–273.
15. Lee J.M. S., Robson M.D., Yu Ly-Mee et al. Effects of High-Dose Modified-Release Nicotinic Acid on Atherosclerosis and Vascular Function A Randomized, Placebo-Controlled, Magnetic Resonance Imaging Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, N. 19. P. 1787–1794.
16. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. P. 203–212.
17. Crea F., Niccoli G. Ezetimibe and Plaque Regression Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 66, N 5. P. 508–510.
18. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 2387–2397.
19. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H. et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 66. P. 495–507.
20. Chew E.Y. Fatty Acids and Retinopathy // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 1970–1971.
21. The ORIGIN Trial Investigators. ω -3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 309–318.
22. Клинические исследования моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 / Астракова К.С., Пагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В., Воевода М.И. // Атеросклероз. 2015. N 2. С. 43–49.
23. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Car-

- diovascular Events // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 1489–1499.
24. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Wiviott S. D. et. al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events // N. Engl. J. Med. 2015. — Vol. 372. P. 1500–1509.
25. Giugliano R. P., Sabatine M. S. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, N 24. P. 2638–2651.
26. Everett B. M., Smith R. J., Hiatt W. R. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors – The Clinical Benefit of Lipid Drugs // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, N 17. P. 1588–1591.

HYPOLIPIDEMIC MEDICATIONS: CURRENT USE AND FUTURE PERSPECTIVES. PART 1. NON-STATIN HYPOLIPIDEMIC MEDICATIONS

**Bagriy A. E., Dyadyk A. I., Khomenko M. V., Tsiba I. N.,
Efremenko V. A., Shchukina E. V., Prikolota O. A.**

This article is devoted to discussion about main aspects of current use of non-statin hypolipidemic drugs according last international guidelines (including fibrates, nicotinic acid, resins, ω^3 -polyunsaturated fatty acids, ezetimibe, PCSK9-inhibitors). For each group mechanism of action, effects on lipid profile, main results of randomized trials and practical use approaches are shortly represented.

Key words: non-statin hypolipidemic drugs, fibrates, nicotinic acid, resins, ω^3 -polyunsaturated fatty acids, ezetimibe, PCSK9-inhibitors.

*Статья поступила 20 декабря 2015 г.
Принята в печать 10 февраля 2016 г.*