<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-183-184>

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАМКАХ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: НОВЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ?

Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Пучек В.Д.³, Рябцев А.Ю.¹

¹ ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,

³Филиал №3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского, Одинцово

Коррекция дислипидемии – одна из основных задач в рамках осуществления вторичной профилактики кардиоваскулярных событий в целом, и ишемического инсульта (ИИ) в частности. Однако, в настоящее время единственным рандомизированным клиническим исследованием, прицельно изучавшим возможность профилактики повторного инсульта при приеме статинов, остается исследование SPARCL (аторвастатин 80 мг/сут. в сравнении с плацебо). В этой связи неудивительно, что в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, выпускаемых неврологическими сообществами, основные позиции касаются коррекции липидного обмена практически полностью заимствованы из рекомендаций, издаваемых сообществами кардиологов и липидологов. Такая ситуация выглядит вполне логичной с учетом несравнимо большего количества исследований различного уровня по вопросам нарушения липидного обмена у пациентов с кардиологической патологией, однако она не исключает неврологов из дискуссионного поля по вопросам вторичной профилактики цереброваскулярной патологии. В этой связи, недавно опубликованные Европейским обществом кардиологов клинические рекомендации по коррекции дислипидемии требуют обсуждения и неврологическим сообществом, тем более, что они содержат некоторые принципиально новые позиции [2].

Одними из ключевых изменений в обновленных клинических рекомендациях явились новые целевые значения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), определяемые риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в группе очень высокого риска, к которой относятся пациенты перенесшие ИИ, рекомендовано указывать целевое значение ЛПНП не 1,8 ммоль/л, как было ранее, а 1,4 ммоль/л (или снижение уровня ЛПНП более чем на 50 % от исходного) (Класс I, Уровень А). Более того, пациентам, у которых развилось повторное кардиоваскулярное событие в течение двух лет, рекомендовано устанавливать целевое значение ЛПНП менее 1,0 ммоль/л (новая рекомендация; Класс IIb, Уровень В). Стоит полагать, что достижение указанных целевых значений у данной группы пациентов потребует, в конечном итоге, комбинации различных гиполипидемических препаратов (статины, эзетемиб, ингибиторы PCSK-9). В этой связи, важным видится вопрос о понимании необходимости выполнения данных рекомендаций. На чем же основывалось мнение экспертов Европейского общества кардиологов, которые принимали решение о новых, более низких целевых значениях ЛПНП?

В качестве одной из отправных идей снижения рекомендуемых целевых концентраций ЛПНП можно рассматривать результаты двух мета-анализов, показавших дозозависимый эффект гиполипидемической терапии для снижения рисков ССО и смерти от них, позволивших определить формулу «чем ниже ЛПНП, тем ниже риск ССО» [4, 5]. Кроме того, одним из аспектов, которые позволили экспертам сформировать новые рекомендации, было приня-

Рис. 1. Дополнительное преимущество более низкого уровня ЛПНП в виде снижения кумулятивного риска развития больших сердечно-сосудистых событий (композиционная точка: инфаркт миокарда, ИИ, реваскуляризация артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть от сердечно-сосудистых событий). Исследование JUPITER [6].

тие ими во внимание целого ряда исследований (post-hoc анализ рандомизированных контролируемых исследований, исследования у пациентов с генетически обусловленным низким уровнем ЛПНП), которые раньше не учитывались ими. Так, например, post-hoc анализ исследования JUPITER (розувастатин в сравнении с плацебо) показал, что у группы пациентов с уровнями ЛПНП менее 1,3 ммоль/л было выявлено дополнительное преимущество (рис. 1) по снижению риска ССО [6]. Преимущество дополнительного снижения уровня ЛПНП было показано и при применении эзетимиба: в исследовании IMPROVE-IT дополнительное снижение уровня ЛПНП с 1,8 ммоль/л до 1,4 ммоль/л сопровождалась значительным снижением количества больших кардиоваскулярных событий [3]. В обзорной статье McCormack T. et al. (2016) авторы пришли к выводу, что такое снижение уровня ЛПНП вполне безопасно с позиции риска развития осложнений, включая риск геморрагического инсульта [7]. В отечественных рекомендациях по коррекции липидного обмена, которые были опубликованы еще в 2017 г., также указаны более низкие целевые уровни ЛПНП (менее 1,5 ммоль/л) для пациентов очень высокого риска ССО, однако не приводится доказательная база такой рекомендации, что затрудняет анализ данной позиции [1]. Авторами рекомендаций также принимались во внимание исследования с выявленным более низким кардиоваскулярным риском у пациентов с генетически обусловленным низким уровнем ЛПНП [12], но насколько правомочен автоматический перенос данных с этой когорты больных на пациентов, с уже развившимся сосудистым событием атеросклеротического генеза?

На чем основывалась рекомендация по снижению ЛПНП менее 1,0 ммоль/л у пациентов с повторными кардиоваскулярными событиями? В рекомендациях, в качестве информации, на которой базировалось данное утверждение, указаны 2 исследования, целью которых была оценка возможности улучшения прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом за счет добавления к терапии статинами ингибиторов PCSK-9. Так, в исследовании ODYSSEY OUTCOMES, назначение алирокумаба на фоне высокоинтенсивной терапии статинами позволяло достигать значений ЛПНП в диапазоне 0,6-1,3 ммоль/л и дополнительно снижать риски развития ишемических кардиоваскулярных событий [11]. В исследовании FOURIER добавление к проводимой гиполипидемической терапии эволокумаба способствовало значимому снижению первичной конечной точки (в которую входил ИИ) в сравнении с плацебо (9,8 % против 11,3 %; ДИ 95 %; 0,79-0,92; $p < 0.001$), при этом медиана уровня ЛПНП составила 0,78 ммоль/л [10]. Результаты этих двух исследований можно подкрепить и данными исследования GLAGOV, в котором дополнительное снижение уровня ЛПНП ниже целевых, вплоть до значений 0,58-0,65 ммоль/л, позволяло влиять на параметры атеросклеротической бляшки в коронарных артериях (снижение общего объема бляшки и снижения объема липидного компонента бляшки) [9].

Таким образом, новые целевые значения ЛПНП для пациентов очень высокого риска выглядят обоснованными и должны быть рассмотрены отечественным научным сообществом (включая неврологов) на предмет их возможного использования на территории Российской Федерации. Между тем, целый ряд объективных трудностей (в частности, доступность ингибиторов PCSK-9) также должны быть учтены при принятии решения.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Российский кардиологический журнал №3 2017, с 5-22.
2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. – <https://doi.org/10.103/eurheartj/ehz455>.
3. Cannon, C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – 2387-2397.
4. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials// *Lancet*. – 2010. – № 376 – 1670-1681.
5. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J, Blackwell L., Mihaylova B., Simes J., Collins R., Kirby A., Colhoun H., Braunwald E., La Rosa J., Pedersen T.R., Tonkin A., Davis B., Sleight P., Franzosi M.G., Baigent C., Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials// *Lancet*. – 2015. – № 385. – 1397-1405.
6. Hsia J., MacFadyen J.G., Moryak J., Ridker P.M. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – №57. – 1666-1675.
7. McCormack T., Dent R., Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date// *Int. J. Clin. Pract.* – 2016. – № 70. – 886-897.
8. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M., Kolodziejczak M., Andreotti F., Bliden K., Tantry U., Kubica J., Raggi P., Gurbel P.A. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis// *JAMA*. – № 2018. – № 319. – 1566-1579.
9. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial// *JAMA*. – 2016. – №316. – 2373-2384.
10. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease// *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 376. – 1713-1722.
11. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome// *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 379. – 2097-2107.
12. Steinberg D., Witztum J.L. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels// *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2009. – № 106. – 9546-9547.