

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ*

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

(окончание, начало публикации в № 2 и 3)

4.4.3. Мониторинг в ответ на ХС ЛПНП-снижающую терапию

Рекомендации по мониторингу. Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в он-лайн приложении 17.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Приверженность к изменениям в образе жизни и эффекты препарата, снижающего уровень ХС ЛПНП, следует оценивать путем измерения содержания липидов натощак и оценки соответствующих показателей безопасности через 4–12 недель после начала приема статинов или корректировки дозы, а также каждые 3–12 месяцев после этого на основе необходимости оценки приверженности или безопасности (S4.4.3-1–S4.4.3-3)

Вспомогательный текст к разделу 4.4.3

1. Достижение цели снижения содержания ХС ЛПНП в ответ на изменения образа жизни или предписанную интенсивность терапии статинами описывается удельным ответом. Клиническая эффективность контролируется путем измерения снижения уровня ХС ЛПНП в процентах от исходного. Исходный уровень ХС ЛПНП может быть оценен с помощью измерений перед лечением, повторного просмотра диаграммы или измерения после короткого перерыва лекарственной терапии. Некоторые клиницисты неохотно прерывают терапию, хотя риск невелик. Без установления базового уровня будет трудно оценить ответ на терапию. Хорошая приверженность к различным диетам, снижающим уровень ЛПНП, уменьшит содержание ХС ЛПНП на 10–15 % и более (S4.4.3-3). Можно ожидать, что статины средней интенсивности снизят уровень ХС ЛПНП еще на 30–49 %, а статины высокой интенсивности – на 50 % и более (табл. 3, раздел 3.2). Добавление эзетимиба или секвестрантов желчных кислот к терапии статинами обычно обеспечивает дополнительное уменьшение концентрации ХС ЛПНП на 15–25 %. Гораздо большее снижение происходит при добавлении ингибитора PCSK9 к статину плюс эзетимиб. В клинической практике изменение образа жизни и терапия

* 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 НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН с разрешения Американского колледжа кардиологии, лицензия № 4604600010550.

статинами обычно назначаются вместе. Максимальное относительное изменение произойдет через 4–12 недель после начала терапии статинами или комбинированной терапии. В это время можно оценить эффективность препарата или начальную приверженность к терапии. Периодические повторные измерения позволят подтвердить приверженность к терапии. Поскольку рекомендуемая интенсивность медикаментозной терапии будет варьироваться у подростков, молодых людей, взрослых в возрасте от 40 до 75 лет, лиц с тяжелой гиперхолестеринемией и лиц, получающих терапию для вторичной профилактики, рекомендуемые уровни ХС ЛПНП также будут варьироваться.

4.4.4. Первичная профилактика в других возрастных группах

4.4.4.1. Пациенты старшего возраста

Дополнительные рекомендации для взрослых старше 75 лет включены в раздел 4.1. (Вторичная профилактика атеросклеротических ССЗ) и раздел 4.3 (Сахарный диабет у взрослых). Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в онлайн приложениях 18 и 19.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
Пb	B-R	1. У взрослых в возрасте 75 лет и старше с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) может быть целесообразно назначение статинов средней интенсивности (S4.4.4.1-1–S4.4.4.1-8)
Пb	B-R	2. У взрослых в возрасте 75 лет и старше может быть целесообразно прекратить терапию статинами, если ее потенциальные преимущества ограничены вследствие функционального расстройства (физического или когнитивного), полиморбидностью, слабостью или снижением продолжительности жизни (S4.4.4.1-9)
Пb	B-R	3. У взрослых в возрасте от 76 до 80 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) может быть целесообразно измерить индекс ККА, чтобы избежать терапии статинами у лиц с его нулевым значением (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11)

Краткое содержание

Быстро растущей популяции пожилых людей свойственно нарастание факторов риска и субклинических заболеваний. Ряд данных РКИ (S4.4.4.1-1–S4.4.4.1-4) и метаанализов на их основе (S4.4.4.1-5) свидетельствует в пользу первичной профилактики с помощью статинов у пожилых людей в возрасте до 79 лет, но есть и другие мнения (S4.4.4.1-12). Кроме того, сведения для групп более пожилых людей (≥ 80 лет) по-прежнему редки (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8). По мере старения взрослые становятся более восприимчивыми к связанным со статинами рискам (S4.4.4.1-13–S4.4.4.1-15), в том числе к возникающим в результате изменения фармакокинетики и фармакодинамики, а также к влиянию на здоровье побочных эффектов, таких как полиморбидность, одновременное назначение нескольких лекарственных средств, слабость, когнитивные расстройства.

У некоторых пациентов совокупный риск, связанный со статинами, может превышать их вероятный положительный эффект. Ограниченная продолжительность жизни может также сократить минимальное время, необходимое для получения вероятных преимуществ статинов, особенно от 4 до 5 лет, связанных с преимуществами статинов в снижении риска инсульта (S4.4.4.1-15). Когда совокупные риски перевешивают возможность получения положительного эффекта у пожилых людей, целесообразно не принимать статины или даже вовсе их не назначать (S4.4.4.1-9, S4.4.4.1-16–S4.4.4.1-18). Совместный процесс принятия решения врачом и пациентом, способствующий индивидуализации самого решения, оправдан при условии регулярных пересмотров с течением времени. Измерение индекса ККА (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11) позволяет направить терапию статинами на тех пациентов, у кого ожидается больший положительный эффект от лечения: при его значении, равном нулю, у пожилых людей вероятность получения положительного эффекта от терапии статинами не перевешивает риски.

Вспомогательный текст к разделу 4.4.4.1

1. В РКИ, включавшем 5084 мужчины и женщины в возрасте от 70 до 82 лет, не выявлено преимуществ правастатина 40 мг/сут по сравнению с плацебо в подгруппе первичной профилактики (S4.4.4.1-12). В другом РКИ правастатин 40 мг в день не дал положительного эффекта по сравнению с обычным лечением у пожилых людей (S4.4.4.1-19), но возникли существенные опасения как по поводу приверженности к назначению правастатина, так и по поводу снижения терапии статинами у тех, кому было назначено обычное лечение (S4.4.4.1-1, S4.4.4.1-2, S4.4.4.1-4). Недавний метаанализ (S4.4.4.1-3), объединяющий данные исследований JUPITER и HOPE-3 в группе ≥ 70 лет, показал статистически значимое (на 26 %) снижение риска для нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин. В проспективном когортном исследовании (S4.4.4.1-5), в котором сравнивались принимавшие и не принимавшие статины здоровые пожилые пациенты (70 лет и старше), показано достоверное уменьшение риска смерти, но незначительное снижение количества сердечно-сосудистых событий в группе принимавших статины. Другие недавние метаанализы (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8) поддерживают первичную профилактику для взрослых ≥ 70 лет. Таким образом, обсуждение клиницистом и пациентом соотношения рисков и пользы остается особенно важным вследствие непоследовательной поддержки и небольшого количества данных для лиц старше 80 лет. Даже небольшое увеличение гериатрических специфических побочных эффектов статинов может компенсировать любое благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему (S4.4.4.1-20). Статины могут быть показаны, если после беседы врач с пациентом придет к мнению, что потенциальная польза перевешивает риски неблагоприятных эффектов, взаимодействия между лекарственными средствами и затраты.

2. В противовес обоснованию применения статинов в первичной профилактике у пожилых людей можно привести убедительные доводы в пользу прекращения терапии ввиду сложности ее ведения из-за возрастных изменений. Обычные риски, связанные со статинами, могут усиливаться с возрастом (например, миалгии) (S4.4.4.1-9), также могут возникать дополнительные специфические риски, связанные с возрастными особенностями (например, полиморбидность, одновременное назначение нескольких лекарственных средств, саркопения, падения, слабость, снижение когнитивных функций) (S4.4.4.1-15), что может снизить эффективность терапии статинами. Совокупные риски увеличиваются с возрастом и могут перевесить значимость потенциальной пользы. Прекращение приема статинов становится альтернативой, которая должна быть рассмотрена как вариант (S4.4.4.1-18). Соответствующие исследования прогрессируют, особенно в области паллиативной помощи. Одно рандомизированное исследование (S4.4.4.1-9) и несколько нерандомизированных исследований (хотя и относительно низкого качества) показывают целесообразность и полезность прекращения приема статинов у пожилых людей при существенном осложнении ведения терапии (S4.4.4.1-16, S4.4.4.1-17). Тем не менее эти исследования также показывают, что решения о прекращении приема статинов не являются интуитивно понятными, так как многие более слабые или более сложные пациенты могут предпочесть остаться на статинах именно потому, что они подвергаются наибольшему сердечно-сосудистому риску (S4.4.4.1-16). Таким образом, решения о терапии статинами должны быть индивидуализированы и приняты на основе совместного обсуждения врачом и пациентом. Кроме того, учитывая предсказуемые колебания динамики состояния здоровья, такие совместные решения должны регулярно пересматриваться.

3. Многочисленные исследования указывают на полезность измерения индекса ККА для выявления отсутствия атеросклеротической патофизиологии у пожилых людей (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11), кроме того, при снижении затрат отдаленные последствия использования низкодозной компьютерной томографии для скрининга индекса ККА гораздо менее важны для пожилых пациентов. Если индекс ККА равен нулю, пациент может быть отнесен к группе более низкого риска, чтобы избежать терапии статинами (S4.4.4.1-11). Исследование BioImage также показало, что сканирование каротидной бляшки, в отличие от регистрации нулевого индекса ККА, не позволило переквалифицировать испытуемых в группу более низкого риска,

но все же улучшило специфику назначения статинов (S4.4.4.1-11). Ограничение терапии статинами у пациентов с индексом ККА больше нуля в сочетании с мнением клинициста и предпочтениями пациентов может дать ценные сведения, с которыми уже возможно общее принятие решения.

4.4.4.2. Молодые люди (от 20 до 39 лет)

Большая часть случаев атеросклероза возникает в молодом возрасте (S4.4.4.2-1), его прогрессирование клинически проявляется как атеросклеротическое ССЗ в среднем возрасте или в более поздние годы. Таким образом, профилактику атеросклеротических ССЗ оптимально начинать в раннем возрасте. У детей или подростков атеросклероз может начать проявляться гиперхолестеринемией; в этом возрастном диапазоне может быть показано более агрессивное снижение уровня холестерина. Развитие атеросклероза у молодых людей чаще всего носит многофакторный характер и наиболее быстро развивается у лиц с множественными факторами риска (например, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение) (S4.4.4.2-2).

Как описано в настоящем руководстве (см. раздел 4.2), семейная гиперхолестеринемия часто остается не обнаруженной. Молодым людям с первичным повышением уровня ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл, имеющим долгосрочные осложнения атеросклеротических ССЗ (S4.4.4.2-3), рекомендуется терапия статинами. У взрослых с гиперхолестеринемией каскадный скрининг часто выявляет других членов семьи с повышенным уровнем ХС ЛПНП (раздел 4.2).

Однако даже умеренная гиперхолестеринемия может ускорить развитие атеросклероза (S4.4.4.2-4). Вторичные причины повышенного уровня холестерина – гипотиреоз (ТТГ), obstructивные заболевания печени (печеночные пробы), заболевания почек и нефроз (анализ креатинина и мочи), а также пищевой и медикаментозный анамнез – должны быть устранены надлежащим образом (S4.4.4.2-5). Повышение уровня ХС ЛПНП, сохраняющееся после исключения вторичных причин, свидетельствует о генетических формах гиперхолестеринемии. Показано, что молодые люди до 55 лет с длительной гиперлипидемией имеют значительно повышенный риск развития ишемической болезни сердца (S4.4.4.2-6). Интенсивное изменение образа жизни может способствовать снижению гиперлипидемии и связанной с ней нагрузки факторов риска атеросклеротических ССЗ.

Меньшую группу, но с более высоким риском, составляют молодые люди с постоянной умеренной гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП 160–189 мг/дл), особенно когда присутствуют факторы, повышающие риск, такие как наследственный анамнез преждевременного развития атеросклеротического ССЗ. Поскольку существует повышенная вероятность наследственной семейной гиперхолестеринемии при содержании ХС ЛПНП в этом диапазоне, клиническая оценка предполагает, что молодые люди в этой группе высокого риска выиграют от длительной терапии статинами (S4.4.4.2-7) (см. раздел 4.2). Действительно, было показано, что люди с более высоким уровнем ХС ЛПНП могут получить столько же или больше пользы от снижения уровня холестерина, как и люди с более низким уровнем ХС ЛПНП, но в группе более высокого риска (S4.4.4.2-8, S4.4.4.2-9).

У молодых людей без фенотипически тяжелой гиперхолестеринемии оценка риска должна начинаться с оценки пожизненного риска (S4.4.4.2-10). Начиная с 21 года для оценки пожизненного риска могут использоваться объединенные групповые уравнения (см. раздел 4.4.2.). Эта информация может служить основой для направленного на улучшение образа жизни обсуждения рисков, включая табакокурение, малоподвижный образ жизни и/или плохое питание, в группах высокого риска (S4.4.4.2-11, S4.4.4.2-12). При выявлении молодых людей с гиперхолестеринемией или множественными факторами риска показано изменение образа жизни. На сегодняшний день длительные РКИ с применением препаратов, снижающих уровень холестерина, в возрастных группах от 20 до 39 лет не проводились. Тем не менее было предложено проведение первично профилактических РКИ у молодых людей с низким и умеренным краткосрочным риском, но с высоким пожизненным риском (S4.4.4.2-13).

Одним из подходов выявления молодых людей, которым может помочь назначение статинов или комбинации препаратов, служит диагностирование выраженного коронарного атеросклероза с оценкой индекса ККА (S4.4.4.2-14). Однако ввиду отсутствия данных РКИ мы не можем дать рекомендации в настоящее время.

4.4.4.3. Дети и подростки

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
Пб	A	1. У детей и подростков с дислипидемией, связанной с ожирением, рекомендуется обращать больше внимания на изменение образа жизни, включающее умеренное ограничение калорийности пищи и регулярную аэробную физическую активность (S4.4.4.3-1–S4.4.4.3-4)
Пб	B-NR	2. Детям и подросткам с дислипидемией рекомендуется консультация по вопросам образа жизни для снижения уровня ХС ЛПНП (S4.4.4.3-1–S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-12)
Па	B-R	3. Целесообразно начать терапию статинами у детей и подростков 10 лет и старше с постоянным уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ($\geq 4,9$ ммоль/л) или 160 мг/дл или выше (4,1 ммоль/л) с клинической картиной, соответствующей семейной гиперхолестеринемии (см. раздел 4.2), если нет адекватной реакции после 3–6 месяцев изменения образа жизни (S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16)
Па	B-NR	4. У детей и подростков с наследственным анамнезом раннего ССЗ* или значительной гиперхолестеринемии целесообразно измерять профиль липопротеинов натошак или не натошак уже в возрасте 2 лет для выявления семейной гиперхолестеринемии или редких форм гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-17–S4.4.4.3-21)
Па	B-NR	5. У детей и подростков, у которых обнаружена умеренная или тяжелая гиперхолестеринемия, целесообразно проводить обратный каскадный скрининг членов семьи, включающий тестирование на холестерин биологических родственников первой, второй и, по возможности, третьей степени, для выявления семейных форм гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-22–S4.4.4.3-24)
Па	C-LD	6. У детей и подростков с ожирением или другими метаболическими факторами риска целесообразно измерять липидный профиль натошак для выявления липидных нарушений как компонентов метаболического синдрома (S4.4.4.3-25–S4.4.4.3-27)
Пб	B-NR	7. У детей и подростков, не имеющих сердечно-сосудистых факторов риска или наследственного анамнеза раннего ССЗ, может быть целесообразным измерять липидный профиль натошак или холестерин не-ЛПВП не натошак один раз в возрасте от 9 до 11 лет и повторно в возрасте от 17 до 21 года для выявления умеренных и тяжелых нарушений липидного обмена (S4.4.4.3-19, S4.4.4.3-21, S4.4.4.3-27–S4.4.4.3-29)

* Наследственный анамнез раннего ССЗ обозначается здесь как ИМ, документированная стенокардия или выявленный с помощью ангиографии атеросклероз у родителей, братьев и сестер, бабушек и дедушек, тетей или дядей (<55 лет для мужчин, <65 лет для женщин). Уровень ОХ ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2$ ммоль/л), уровень ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л), уровень холестерина не-ЛПВП ≥ 220 мг/дл ($\geq 5,7$ ммоль/л) или известная первичная гиперхолестеринемия.

Краткое содержание

Аномальное содержание липидов относительно часто встречается у детей и подростков, затрагивая примерно одного из пяти пациентов (S4.4.4.3-25). Подтвержденные липидные нарушения встречаются реже, но часто возникают при наличии ожирения, сопровождаются сердечно-сосудистыми факторами риска и способствуют повышению показателей сердечно-сосудистой и метаболической заболеваемости и смертности. Тяжелая гиперхолестеринемия (уровень ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л)) поражает ~1 из 250 детей и подростков. Тестирование на липидные нарушения может выявить как тяжелую гиперхолестеринемию, так и мультифакториальную дислипидемию, связанную с образом жизни. Измерение содержания липидов не натошак эффективно для первичной проверки, целесообразен скрининг-тест кон-

центрации холестерина не-ЛПВП. Не существует доказательств преимущества скрининга липидов в детском возрасте для изменения событий ССЗ или связанного с ними долгосрочного вреда, однако значительно аномальные уровни липидов прослеживаются от детского до взрослого возраста. Кроме того, субклинический атеросклероз, диагностированный по утолщению комплекса «интима – медиа» сонных артерий, является аномальным у детей с семейной гиперхолестеринемией. Убедительные доказательства показывают, что изменение образа жизни способствует улучшению баланса липидов в детском возрасте без неблагоприятных последствий для развития; однако эффект изменения образа жизни невелик, и приверженность правильному образу жизни может ослабевать с течением времени. Статины и нестатины снижают содержание ОХ и ХС ЛПНП с минимальными побочными эффектами у детей и подростков с тяжелой гиперхолестеринемией. Имеются незначительные данные о фармакологическом лечении мультифакториальной дислипидемии, связанной с образом жизни.

Вспомогательный текст к разделу 4.4.4.3

1. У детей и подростков с липидными аномалиями и ожирением изменение образа жизни должно сочетаться с обычной терапией детского ожирения и включать умеренное ограничение калорийности пищи и достаточную физическую активность (например, 30–60 минут умеренной или энергичной активности в день). Поощряется использование любых источников для обучения и просвещения по вопросам питания.

2. Мероприятия по изменению образа жизни в детском и подростковом возрасте показывают краткосрочную и долгосрочную результативность для коррекции дислипидемии и субклинического атеросклероза в РКИ (S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-8) и обсервационных исследованиях детей и подростков с липидными нарушениями (S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-9). Отрицательного влияния на рост и развитие не обнаружено (S4.4.4.3-6). Эффект этих мероприятий на уровень липидов и субклинический атеросклероз невелик; сообщений о частоте развития ССЗ нет. Мероприятия по изменению образа жизни приносят, вероятно, не поддающуюся измерению пользу для здоровья в виде улучшения исходов хронических заболеваний (например, ожирение, сахарный диабет и рак). Эта польза подтверждает рекомендацию лечить детей и подростков с липидными расстройствами с помощью мероприятий по изменению образа жизни, как правило, используя семейный подход и способствуя здоровому питанию, большой физической активности, избеганию табакокурения, поддержанию здорового веса, нормального артериального давления и нормальной гликемии.

3. Статины и нестатины снижают уровень ОХ и ХС ЛПНП у детей и подростков с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-30), а также компенсируют другие состояния здоровья, которые ставят их в группу повышенного риска развития ССЗ (S4.4.4.3-31, S4.4.4.3-32). Данные этих РКИ демонстрируют низкую частоту краткосрочных и среднесрочных нежелательных явлений (нарушения функции печени, активности креатинкиназы, миопатия) при применении статинов у детей и подростков с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-30). Ограниченные данные показывают пользу от приема статинов при субклиническом атеросклерозе при наследственной гиперхолестеринемии. Вкупе с повышенным риском развития ССЗ при нелеченой тяжелой гиперхолестеринемии они подтверждают целесообразность применения статинов у детей и подростков в возрасте ≥ 10 лет с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-33, S4.4.4.3-34) и при отсутствии результативности изменения образа жизни в течение 3–6 месяцев. Назначение статинов может рассматриваться в возрасте 8 лет при наличии в семейном анамнезе существенно повышенного уровня ХС ЛПНП или повышенного уровня Lp(a) при информированном совместном принятии решений и консультаций с пациентом и его семьей. Интенсивность лечения должна быть оправдана тяжестью гиперхолестеринемии, при этом необходимо учитывать предпочтения пациента/семьи. Немногочисленные данные по применению эзетимиба у детей с тяжелой гиперхолестеринемией свидетельствуют о приемлемом снижении уровня ХС ЛПНП без существенных побочных эффектов (S4.4.4.3-13). Несистемные секвестранты желчных кислот могут быть полезны для снижения концентрации ХС ЛПНП, но могут возникать проблемы с их переносимостью (S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16).

4. Тестирование липидов в детском возрасте позволяет выявить тяжелый фенотип гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-35). Тяжелая наследственная гиперхолестеринемия может быть выявлена у детей и подростков с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л). Кроме того, дети и подростки с уровнем ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,1$ ммоль/л) и семейным анамнезом раннего атеросклероза или аналогично повышенным уровнем холестерина у одного родителя, вероятно, имеют наследственную гиперхолестеринемию и соответствующие генетические нарушения, связанные с ускоренным атеросклеротическим ССЗ (S4.4.4.3-17–S4.4.4.3-21). Данные по субклиническому атеросклерозу указывают на расхождение между пораженными болезнью и незатронутыми детьми и взрослыми, начинающееся с возраста 10 лет (S4.4.4.3-28), что подтверждает необходимость скрининга в этом возрасте, хотя эта тема все еще считается спорной (S4.4.4.3-36). Скрининг рекомендуется начинать в возрасте двух лет, если в семейном анамнезе имеются признаки раннего ССЗ или значительной первичной гиперхолестеринемии. В случае выявления у ребенка тяжелой гиперхолестеринемии следует проводить расширенный скрининг членов семьи (например, обратный каскадный скрининг), согласно исследованиям за пределами Соединенных Штатов, демонстрирующим эффективность этого подхода (S4.4.4.3-37). Скрининг тяжелой гиперхолестеринемии на основе семейного анамнеза включает расширенную группу членов семьи (например, бабушки и дедушки, тети и дяди) в дополнение к родителям, братьям и сестрам, поскольку у братьев и сестер ССЗ или значительные нарушения обмена холестерина были маловероятны (S4.4.4.3-38).

5. Одним из преимуществ измерения содержания липидов у детей и подростков является выявление генетических нарушений липидного обмена, которые могут присутствовать у других членов семьи. Независимо от возраста, в котором выявляются аномалии, обратный каскадный скрининг в семьях является высокоэффективным для выявления членов семьи с риском развития ССЗ (S4.4.4.3-22–S4.4.4.3-24).

6. Наблюдательные исследования детей и подростков показывают, что ожирение и другие факторы риска, связанные с образом жизни и метаболическим синдромом, включая нарушения липидного профиля (S4.4.4.3-25, S4.4.4.3-26), а также субклинический атеросклероз в молодом возрасте (S4.4.4.3-38, S4.4.4.3-39), встречаются с более высокой частотой, чем у худых и здоровых детей и подростков. Лонгитудинальные когортные данные показывают умеренное прослеживание факторов сердечно-сосудистого риска от детства до зрелого возраста в общей детской популяции (S4.4.4.3-40), что свидетельствует о некоторой персистенции основной патофизиологии и потенциальной пользе выявления липидных нарушений в детском возрасте.

7. Выборочный скрининг нарушений липидного обмена на основе семейного анамнеза (Рекомендация 1) или факторов, связанных с образом жизни (Рекомендация 2), выявляет лишь часть нарушений липидного обмена в детском возрасте (S4.4.4.3-19, S4.4.4.3-21, S4.4.4.3-26) (табл. 9). Таким образом, в соответствии с интегрированными рекомендациями по сердечно-сосудистому здоровью и снижению риска у детей и подростков национальной группы экспертов Института сердца, легких и крови 2011 г. (S4.4.4.3-41) в последних педиатрических рекомендациях рекомендуется универсальный педиатрический скрининг липидов (S4.4.4.3-42), в частности, уделяется особое внимание возрасту от 9 до 11 лет, а затем возрасту от 17 до 21 года, поскольку уровни ОХ и ХС ЛПНП снижаются от 10 до 20 % в период полового созревания. Однако долгосрочные преимущества и недостатки универсального скрининга не были проверены в РКИ. Наблюдательные исследования показывают, что универсальный скрининг может выявить тяжелые нарушения липидного обмена (S4.4.4.3-18, S4.4.4.3-19), а при скудных данных он связан с изменениями в поведении членов семьи. Показатели липидов натощак аналогичны показателям липидов на полный желудок, и анализ содержания холестерина не-ЛПВП натощак является разумным подходом к скринингу населения в детском возрасте. Хотя исследования по этой теме продолжаются, универсальный скрининг может быть целесообразным, учитывая существенные преимущества выявления тяжелой гиперхолестеринемии (см. раздел 4.2 «Тяжелая гиперхолестеринемия»), включая наследственную гиперхолестеринемию и возможные преимущества консультирования по вопросам образа жизни при мультифакториальных дислипидемиях (S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-9, S4.4.4.3-25, S4.4.4.3-26, S4.4.4.3-38–S4.4.4.3-40).

Нормальные и аномальные показатели липидов в детском возрасте *†

	Приемлемое значение	Граничное значение	Аномальное значение
ОХ	<170 мг/дл (<4,3 ммоль/л)	170–199 мг/дл (4,3–5,1 ммоль/л)	≥200 мг/дл (≥5,1 ммоль/л)
Триглицериды (0–9 лет)	<75 мг/дл (<0,8 ммоль/л)	75–99 мг/дл (0,8–1,1 ммоль/л)	≥100 мг/дл (≥1,1 ммоль/л)
Триглицериды (10–19 лет)	<90 мг/дл (<1,0 ммоль/л)	90–129 мг/дл (1,0–1,5 ммоль/л)	≥130 мг/дл (≥1,4 ммоль/л)
ХС ЛПВП	>45 мг/дл (>1,2 ммоль/л)	40–45 мг/дл (1,0–1,2 ммоль/л)	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л)
ХС ЛПНП	<110 мг/дл (<2,8 ммоль/л)	110–129 мг/дл (2,8–3,3 ммоль/л)	≥130 мг/дл (≥3,4 ммоль/л)
Холестерин не-ЛПВП	<120 мг/дл (<3,1 ммоль/л)	120–144 мг/дл (3,1–3,7 ммоль/л)	≥145 мг/дл (≥3,7 ммоль/л)

* Значения для уровня липидов плазмы и липопротеинов получены от экспертной группы NCEP по уровням холестерина у детей. Значения уровня холестерина не-ЛПВП из исследования сердца BOGALUSA эквивалентны отрезным точкам для ХС ЛПНП экспертов-педиатров NCEP.

† Отрезные точки высокого и пограничного уровня представляют собой приблизительно 95-й и 75-й процентиля соответственно, низкие отрезные точки для ХС ЛПВП – приблизительно 10-й перцентиль.

4.5. Другие группы риска

4.5.1. Этническая принадлежность

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-NR	1. Для принятия клинических решений по взрослым разных рас/национальностей врачам целесообразно рассмотреть расовые/этнические особенности, которые могут влиять на риск развития ССЗ (S4.5.1-1), чтобы скорректировать выбор статина или интенсивность лечения (S4.5.1-1–S4.5.1-4)

Резюме

Расовые/этнические факторы могут влиять на оценку риска развития ССЗ (S4.5.1–S4.5.1-4), интенсивность лечения (S4.5.1-1–S4.5.1-4) или даже на прием антилипидных препаратов (S4.5.1-5, S4.5.1-6). В качестве важных примеров можно привести повышенный риск развития ССЗ у южноазиатов, повышенную чувствительность к статинам у восточных азиатов и повышенную распространенность артериальной гипертензии у афроамериканцев. Отсутствие специфичности термина «латиноамериканец» является важным аспектом в управлении риском развития ССЗ у латиноамериканцев в Соединенных Штатах. Расовая/этническая принадлежность и страна происхождения наряду с социально-экономическим статусом и уровнем культуры должны обсуждаться и могут объяснить факторы риска развития ССЗ более точно, нежели общий термин «латиноамериканец» (S4.5.1-6–S4.5.1-11). Кроме того, высокие показатели факторов риска развития атеросклеротических ССЗ по сравнению с латиноамериканцами наблюдаются у коренных американцев/уроженцев Аляски. Во многих отношениях увеличение метаболических факторов риска и склонность к сахарному диабету напоминают профили риска у латиноамериканцев (S4.5.1-12). В табл. 10 приведены эти и другие расовые/этнические аспекты, которые могут быть полезны в клиническом лечении.

Таблица 10

Расовые/этнические проблемы в оценке риска, принятии решений о рисках и лечении риска развития ССЗ

	Американцы азиатского происхождения* (S4.5.1-4, S4.5.1-13)	Латиноамериканцы† (S4.5.1-7—S4.5.1-11)	Афроамериканцы (S4.5.1-14)	Комментарии
Проблемы атеросклеротических ССЗ, связанные с расовой/этнической принадлежностью	Риск развития атеросклеротических ССЗ у лиц южноазиатского и восточноазиатского происхождения варьируется в зависимости от страны происхождения; лица из Южной Азии (см. ниже) имеют повышенный риск развития атеросклеротических ССЗ	Расовая/этническая принадлежность и страна происхождения, а также социально-экономический статус и культурный уровень могут более точно объяснить факторы риска (например, риск развития ССЗ выше среди пуэрториканцев, чем среди мексиканцев)	Оценка риска у афроамериканок показывает повышенный риск развития атеросклеротических ССЗ (по сравнению с белыми женщинами)	Существует неоднородность риска в зависимости от расовой/этнической группы и внутри расовой/этнической группы. Коренные американцы/население Аляски имеют высокие показатели факторов риска развития ССЗ по сравнению с нелатиноамериканцами (S4.5.1-12)
Дислипидемии, обусловленные расовой/этнической принадлежностью (S4.5.1-15, S4.5.1-16)	Американцы азиатского происхождения имеют более низкий уровень ХС ЛПВП, чем белые. У индийцев, филиппинцев, японцев и вьетнамцев чаще наблюдается высокое содержание ХС ЛПНП, чем у белых. Большая распространенность высокого уровня триглицеридов наблюдалась во всех азиатских американских подгруппах	У латиноамериканок более распространен низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению с латиноамериканцами-мужчинами	У афроамериканцев более высокий уровень ХС ЛПВП и более низкий уровень триглицеридов, чем у белых нелатиноамериканского происхождения или американцев мексиканского происхождения	Все этнические группы, по-видимому, подвергаются большому риску дислипидемии, но важно определить, кто более склонен к сидячему образу жизни и неправильному питанию
Нарушения метаболизма, обусловленные расой/этнической принадлежностью (S4.5.1-3, S4.5.1-17, S4.5.1-18)	Метаболический синдром чаще наблюдается у лиц с меньшей окружностью талии, чем у белых. Сахарный диабет 2 типа развивается при пониженной мышечной массе тела и в более раннем возрасте (S4.5.1-19—S4.5.1-21). Большая часть риска у южноазиатов объясняется известными факторами риска, особенно связанными с невосприимчивостью к инсулину (S4.5.1-13)	Сахарный диабет 2 типа при сравнении непропорционально присутствует у белых, и у афроамериканцев. У американцев мексиканского происхождения чаще наблюдается преобладание метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа по сравнению с белыми и пуэрториканцами	Чаще наблюдается сахарный диабет 2 типа и гипертония	Наблюдается повышенное распространение сахарного диабета 2 типа. Особенности метаболического синдрома варьируются в зависимости от расовой/этнической принадлежности. Для определения абдоминального ожирения, когда это возможно, следует использовать значения окружности талии, а не веса

Принятие решений о риске развития ССЗ			
Объединенные групповые уравнения (S4.5.1-22—S4.5.1-25)	Отдельные объединенные групповые уравнения неприменимы; используйте объединенные групповые уравнения для белых. Объединенные групповые уравнения могут недооценивать риск развития атеросклеротических ССЗ у жителей Южной Азии. Объединенные групповые уравнения могут переоценивать риск у жителей Восточной Азии (S4.5.1-26)	Отдельные объединенные групповые уравнения неприменимы; используйте объединенные групповые уравнения для белых испанского происхождения/латиноамериканцев	Используйте объединенные групповые уравнения для афроамериканцев (S4.5.1-10)
Индекс ККА (S4.5.1-27—S4.5.1-30)	С точки зрения выраженности кальциноза коронарных артерий показатели южноазиатских мужчин были похожи на показатели белых мужчин испанского происхождения, но у южноазиатских более высокий индекс ККА по сравнению с афроамериканцами, латиноамериканцами и американцами китайского происхождения. Южноазиатские женщины имели аналогичную величину индекса ККА по сравнению с белыми женщинами и женщинами других рас и этнических групп, хотя в пожилом возрасте выраженность кальциноза коронарных артерий выше (S4.5.1-31)	Кальциноз коронарных артерий одинаково прогнозируется у белых испанского происхождения/латиноамериканцев	В исследовании MESA индекс ККА был самым высоким у белых мужчин и белых мужчин испанского происхождения, причем у афроамериканцев распространенность и тяжесть кальциноза коронарных артерий предсказывает такие события во всех этнических группах (S4.5.1-32)
Консультирование по вопросам образа жизни (использование принципов средиземноморской диеты и диеты DASH)	Используйте консультирование по образу жизни, чтобы рекомендовать полезную диету в соответствии с расовыми/этническими предпочтениями, избежать увеличения веса и решить проблемы артериального давления и липидов	Лечение риска развития ССЗ	Азиатские и латиноамериканские группы должны быть рассмотрены по отдельности из-за региональных различий в предпочтениях образа жизни. Задача состоит в том, чтобы избежать повышенного содержания натрия, сахара и калорий по мере повышения культурного уровня групп

<p>Интенсивность терапии статинами и ответ на снижение уровня ХС ЛПНП</p>	<p>Пациенты японского происхождения могут быть чувствительны к дозировке статинов. В открытом рандомизированном исследовании первичной профилактики у участников японского происхождения снизились случаи возникновения ССЗ с помощью низкоинтенсивных доз правастатина по сравнению с плацебо (S4.5.1-33). В исследовании вторичной профилактики участники японского происхождения с заболеванием коронарных артерий получили положительный лечебный эффект от приема питавастатина средней интенсивности (S4.5.1-34)</p>	<p>Восприимчивость к дозировке статинов не наблюдается по сравнению с белыми испытуемыми неиспанского или афроамериканцами</p>	<p>Восприимчивость к дозировке статинов не наблюдается по сравнению с белыми испытуемыми неиспанского происхождения</p>	<p>Использование статинов более низкой интенсивности у пациентов японского происхождения может дать такие же результаты, как статинов более высокой интенсивности у пациентов неазиатского происхождения</p>
<p>Безопасность</p>	<p>Более высокие уровни розувастатина в плазме крови наблюдаются у японцев, китайцев, малайцев и азиатских индийцев по сравнению с белыми (S4.5.1-35–S4.5.1-37). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов рекомендует более низкую начальную дозу (5 мг розувастатина у азиатов против 10 мг у белых). По мере увеличения дозы настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность</p>	<p>Нет никаких конкретных проблем с безопасностью приема статинов, связанных с латиноамериканской этнической принадлежностью (S4.5.1-38)</p>	<p>У афроамериканцев исходные значения креатинкиназы в сыворотке крови выше, чем у белых (S4.5.1-39). Для оценки изменений содержания сывороточной креатинкиназы имеются данные по 95%-м перцентильям нормального уровня фермента в зависимости от расовой/этнической или гендерной принадлежности</p>	<p>Исследователям следует учитывать азиатскую расу при назначении дозы розувастатина (см. вкладыш с аннотацией в упаковке). Взрослым восточноазиатского происхождения следует давать другие статины вместо симвастатина (S4.5.1-5)</p>

*Термин «азиаты» характеризует разнообразную часть населения мира. Выходцы из Бангладеша, Индии, Непала, Пакистана и Шри-Ланки составляют большую часть южноазиатской группы (S4.5.1-26). Лица из Японии, Кореи и Китая составляют большую часть восточноазиатской группы.

†Термин «латиноамериканцы» в США характеризует разнообразную группу населения. Она включает в себя белые, черные и коренные американские расы. Их происхождение берет начало из Европы, в том числе среди них есть люди из Карибского бассейна, Мексики, Центральной и Южной Америки. MESA-многоэтническое исследование атеросклероза.

4.5.2. Гипертриглицеридемия

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-NR	1. У взрослых в возрасте 20 лет и старше с умеренной гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак или на полный желудок от 175 до 499 мг/дл [2,0 до 5,6 ммоль/л]), исследователям следует рассматривать и корректировать факторы образа жизни (ожирение и метаболический синдром), вторичные факторы (сахарный диабет, хроническая болезнь печени или почек и/или нефротический синдром, гипотиреоз), а также не прописывать препараты, повышающие уровень триглицеридов (S4.5.2-1)
IIa	B-R	2. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с умеренной или тяжелой формой гипертриглицеридемии и риском развития атеросклеротических ССЗ 7,5 % и выше будет разумно заново оценить риск развития атеросклеротических ССЗ после рассмотрения образа жизни и вторичных факторов и рассматривать стабильно повышенный уровень триглицеридов в качестве фактора, благоприятствующего началу или интенсификации терапии статинами (см. раздел 4.4.2) (S4.5.2-2–S4.5.2-6)
IIa	B-R	3. У взрослых от 40 до 75 лет с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак 500 мг/дл [5,6 ммоль/л]) и риском развития атеросклеротических ССЗ 7,5 % или более целесообразно устранить обратимые причины высокого содержания триглицеридов и начать лечение статинами (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8)
IIa	B-NR	4. У взрослых с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак 500 мг/дл [5,7 ммоль/л]) и более, особенно, если уровень триглицеридов натощак 1,000 мг/дл (11,3 ммоль/л), разумно рассмотреть и устранить ее причины, а если содержание триглицеридов стабильно высокое или растет, то для дальнейшего его снижения необходимо назначить диету с низким содержанием жиров, избегать потребления рафинированных углеводов и алкоголя

Резюме

Различают две категории гипертриглицеридемии – умеренная (уровень триглицеридов натощак или на полный желудок 175–499 мг/дл [2,0–5,6 ммоль/л]) и тяжелая (уровень триглицеридов натощак ≥ 500 мг/дл [$\geq 5,6$ ммоль/л]). В первом случае избыточные триглицериды перерабатываются в ЛПОНП, в последнем большинство пациентов имеют повышенный уровень ЛПОНП и хиломикрон. Считается, что ЛПОНП атерогенны наряду с ЛПНП. Существует множество причин повышения содержания ЛПОНП, снижение которого сводит к минимуму риск развития атеросклеротических ССЗ. При тяжелой гипертриглицеридемии увеличение уровня ЛПОНП повышает риск развития атеросклеротических ССЗ, а рост концентрации хиломикрон опасен развитием острого панкреатита. Избыток обоих липопротеинов корректируется терапевтически.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.2

1. Пациентам с умеренной гипертриглицеридемией целесообразно (по возможности) снизить как содержание атерогенных ЛПОНП, так и связанные с ними факторы риска нефармакологическими средствами. Лучше всего этого можно достичь путем выявления и лечения основных причин повышенной концентрации триглицеридов (например, изменения образа жизни, устранения вторичных расстройств и исключения препаратов, повышающих уровень триглицеридов) (S4.5.2-1). К препаратам, повышающим уровень триглицеридов, относятся пероральные эстрогены, тамоксифен, ралоксифен, ретиноиды, иммунодепрессанты (циклоспорин, сиролимус, такролимус), бета-блокаторы, интерферон, атипичные антипсихотические препараты, ингибиторы протеазы, тиазидные диуретики, глюкокортикоиды, росиглитазон, секвестранты желчных кислот, L-аспарагиназа и циклофосфамид.

2. Большинство пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией имеют множественные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ и находятся в зоне повышенной опасности развития атеросклеротической болезни (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-9). Эти риски обусловлены атерогенными ЛПОНП, а также такими факторами, как ожирение, метаболический синдром и гипергликемия. Хотя хиломикронемия сама по себе может не быть атерогенной, у большинства пациентов она ассоциируется с другими атерогенными факторами (S4.5.2-10–S4.5.2-13). По этой причине целесообразно назначить терапию статинами. Обратите внимание, что одни только статины не могут предотвратить повышение уровня триглицеридов на фоне вторичных причин (см. Рекомендацию 1), вызывающих острый гипертриглицеридемический панкреатит. Кроме того, у беременных с выраженной гипертриглицеридемией статины не входят в схему лечения, поскольку в настоящее время они не рекомендуются при беременности (см. раздел 5. «Безопасность статинов и побочные эффекты, связанные со статинами»).

3. Эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов с умеренной гипертриглицеридемией обычно повышен риск развития атеросклеротических ССЗ (S4.5.2-2–S4.5.2-4). На когортах первично рекрутированных по признаку гипертриглицеридемии выполнено несколько исследований с применением препаратов, снижающих уровень триглицеридов. Терапия статинами снижает уровень ЛПОНП аналогично фибратам (S4.5.2-5), а испытания статинов включают пациентов с гипертриглицеридемией. На самом деле, имеется предпосылка для указания на то, что избыток ЛПОНП увеличивает риск развития атеросклеротических ССЗ, а терапия статинами приносит пользу (S4.5.2-6). Следовательно, если у взрослого пациента с умеренной гипертриглицеридемией плохо контролируются основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ и 10-летний риск атеросклеротических ССЗ превышает 7,5 % по шкале объединенных групповых уравнений, разумно приступить к терапии статинами либо ее интенсификации (см. раздел 4.4.2. «Первичная профилактика у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет»).

4. У большинства пациентов с содержанием триглицеридов ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) наблюдается повышение уровня ЛПОНП и хиломикронов. Содержание хиломикронов возрастает при уровне триглицеридов, превышающем 500 мг/дл (5,6 ммоль/л), при этом хиломикронемия может вызвать острый панкреатит. Чем больше концентрация триглицеридов, тем выше риск (S4.5.2-7). Пациенты с содержанием триглицеридов в диапазоне от 500 до 999 мг/дл (от 5,6 до 11,2 ммоль/л) подвержены риску нераспознанного значительного увеличения уровня триглицеридов, что приводит к панкреатиту. Большинство случаев тяжелой гипертриглицеридемии имеют генетическую составляющую, но могут вмешаться и вторичные факторы (S4.5.2-9, S4.5.2-14). Для предотвращения острого панкреатита необходимо снижать уровень триглицеридов всякий раз, когда он превышает 500 мг/дл (5,6 ммоль/л). Это снижение может быть достигнуто путем выявления и устранения основных факторов, как описано в Рекомендации 1, с использованием диеты с крайне низким содержанием жира (S4.5.2-9) и добавлением фибратов или омега-3-содержащих жирных кислот для пациентов с постоянной тяжелой гипертриглицеридемией (S4.5.2-15). Это самые надежные фармакологические методы лечения, позволяющие снизить уровень триглицеридов до более безопасного. Если пациенту, получающему статины, необходим фибрат, безопаснее использовать фенофибрат, чем гемфиброзил, по причине наиболее низкого риска тяжелой миопатии (S4.5.2-16). Тяжелую или опасную для жизни форму гипертриглицеридемии во время беременности лучше всего лечить, консультируясь с липидологом (S4.5.2-17).

4.5.3. Проблемы, непосредственно касающиеся женщин

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-NR	1. Исследователям следует учитывать характерные для женщин факторы, такие как преждевременная менопауза (возраст <40 лет) и связанные с беременностью расстройства в анамнезе (гипертония, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, младенцы малого гестационного возраста, преждевременные роды), при обсуждении вмешательства в образ жизни и потенциальной пользы терапии статинами (S4.5.3-1–S4.5.3-6)

I	C-LD	2. Женщинам детородного возраста, получающим лечение статинами и ведущим половую жизнь, следует рекомендовать использовать надежную форму контрацепции (S4.5.3-7–S4.5.3-12)
I	C-LD	3. Женщины детородного возраста с гиперхолестеринемией, планирующие забеременеть, должны прекратить прием статинов за 1–2 месяца до наступления беременности или, если они забеременели во время приема статинов, прекратить прием статинов сразу же после обнаружения беременности (S4.5.3-7–S4.5.3-12)

Резюме

Хотя атеросклероз обычно возникает у женщин позже, чем у мужчин, ССЗ у них также является основной причиной смерти. Статины значимо уменьшают количество событий атеросклеротических ССЗ как у женщин, так и у мужчин с атеросклеротическими ССЗ. Мета-анализ 2015 г., проведенный CTT Collaboration, не выявил гетерогенности по полу в отношении риска развития крупных сосудистых событий при терапии статинами у участников с сосудистыми заболеваниями в анамнезе (S4.5.3-13). Истории некоторых связанных с беременностью состояний и преждевременной менопаузы (возраст <40 лет) были связаны с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ. Однако современная передовая практика подчеркивает, что статины не следует принимать во время беременности. Таким образом, женщины детородного возраста, которые находятся на статинотерапии и ведут половую жизнь, должны использовать надежную форму контрацепции, чтобы избежать беременности. При планировании беременности рекомендуется прекратить терапию статинами за 1–2 месяца до наступления беременности. При незапланированной беременности прием статинов следует прекратить немедленно после обнаружения беременности. Содержание как холестерина, так и триглицеридов повышается при беременности, и женщинам с генетически обусловленными дислипидемиями необходимо рассмотреть возможность консультации с врачом-липидологом перед началом беременности.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.3

1. Было показано, что несколько состояний, характерных для женщин (например, гипертонические расстройства во время беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, рождение недоношенного ребенка или ребенка с низкой массой тела при рождении [S4.5.3-2–S4.5.3-4], преждевременная менопауза [возраст <40 лет] [S4.5.3-5, S4.5.3-6, S4.5.3-14]) повышают риск развития атеросклеротических ССЗ. Настоящее руководство включает преэклампсию и преждевременную менопаузу (возраст <40 лет) в число факторов риска, требующих начала терапии статинами, поскольку они, по-видимому, повышают риск развития атеросклеротических ССЗ в той же степени, что и другие факторы риска. С другой стороны, механизм или причина преждевременных родов часто неизвестны, поэтому трудно регулярно включать это состояние в качестве фактора, повышающего риск терапии статинами. Кроме того, если гестационный сахарный диабет предрасполагает женщину к метаболическому синдрому или сахарному диабету, они определяются как факторы, повышающие риск, или основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ. После беременности и на протяжении всей жизни каждой женщины необходимо получить подробный анамнез ее беременности, а также выявить факторы риска и факторы, повышающие риск. Вмешательства должны включать в себя консультирование по активному образу жизни для снижения риска развития атеросклеротических ССЗ и (при необходимости) терапию статинами, если оценка риска развития атеросклеротических ССЗ указывает на то, что потенциальная польза от терапии статинами больше потенциальной вероятности побочных эффектов. Решения должны приниматься в контексте обсуждения рисков и должны учитывать осознанные предпочтения пациента.

2. В настоящее время все статины противопоказаны беременным женщинам главным образом в результате серии случаев воздействия статинов в первом триместре, как отмечается в отчете FDA 2004 года, в котором зарегистрировано 20 случаев пороков развития, включая 5 тяжелых дефектов центральной нервной системы и 5 односторонних пороков конечностей

(S4.5.3-7). Во всех случаях неблагоприятных исходов родов используемый статин был липофильным. У 14 детей, подвергшихся воздействию правастатина (гидрофильного), порок развития не был выявлен. Начиная с этой серии случаев когортные исследования воздействия статинов во время беременности не показали увеличения тератогенного риска (S4.5.3-8–S4.5.3-10), и фактически безопасность правастатина не изучалась для профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска (S4.5.3-15). В метаанализе 6 исследований беременных женщин, принимавших статины, не было отмечено повышенного риска врожденных дефектов по сравнению с контрольными группами. Однако у женщин, получавших статины, был повышен риск выкидыша по сравнению с контрольной группой (S4.5.3-11). Кроме того, в недавнем ретроспективном когортном исследовании, в котором в качестве независимой переменной использовался анализ времени до события, было увеличено скорректированное отношение риска спонтанной потери беременности в группе, подвергшейся воздействию статинов (S4.5.3-12). Увеличение числа выкидышей может быть связано с искажающими результаты факторами, такими как пожилой возраст, факторы риска развития ССЗ и другие лекарства.

3. Разумным подходом является прекращение приема статинов за 1–2 месяца до наступления беременности. При незапланированной беременности терапию статинами следует немедленно прекратить и не возобновлять ее до завершения беременности и кормления грудью. Во время беременности повышается уровень холестерина, причем процент повышения холестерина у обычных женщин и у женщин, больных гетерозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии, совпадает. Женщины, больные наследственной гиперхолестеринемией, по-видимому, не имеют более высокого риска преждевременных родов или рождения детей с низким весом или врожденными пороками развития, чем женщины, не страдающие наследственной гиперхолестеринемией, но нельзя исключить скрытое влияние субъективных факторов (S4.5.3-16). Женщинам, страдающим гомозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии, наблюдение за которыми выходит за рамки настоящего руководства, необходима консультация опытного специалиста по липидам. Кроме того, уровень триглицеридов постепенно повышается с каждым триместром беременности, и у женщин с содержанием триглицеридов ≥ 500 мг/дл (5,6 ммоль/л) в начале беременности может развиться тяжелая гипертриглицеридемия в течение третьего триместра беременности, что может привести к панкреатиту (S4.5.3-17). Консультирование пациентов по образу жизни (включая диету и физическую активность), оптимальное лечение таких заболеваний, как сахарный диабет и гипотиреоз, а также выбор лекарств, которые с меньшей вероятностью повышают уровень триглицеридов, может снизить их содержание до начала беременности. Лечение тяжелой гипертриглицеридемии во время беременности также выходит за рамки настоящего руководства и требует консультации опытного специалиста по липидам.

4.5.4. Взрослые с ХБП

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-R	1. 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), у которых 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ составляет 7,5 % или выше, ХБП, не леченная диализом или трансплантацией почки, является фактором, повышающим риск, и назначение статинов средней интенсивности или статинов средней интенсивности в сочетании с эзетимибом может быть полезным (S4.5.4-1, S4.5.4-2)
IIb	C-LD	2. У взрослых с прогрессирующим заболеванием почек, требующим лечения диализом, которые в настоящее время находятся на ЛПНП-понижающей терапии статином, может быть разумным продолжать прием статина (S4.5.4-2)
III: без преимуществ	B-R	3. Взрослым с прогрессирующей болезнью почек, которым требуется лечение диализом, не рекомендуется назначать статины (S4.5.4-3, S4.5.4-4)

Резюме

ХБП является фактором, повышающим риск развития атеросклеротических ССЗ. Когда речь идет о пациентах со средним риском заболевания, то наличие ХБП способствует началу терапии статинами. Для взрослых с прогрессирующим заболеванием почек, нуждающихся в лечении диализом, которые в настоящее время находятся на фармакологической терапии с понижением уровня ЛПНП статином, может быть целесообразным продолжение приема статина (S4.5.4-2). Взрослым с ХБП, требующей диализного лечения, не рекомендуется назначать статины на основании двух крупномасштабных РКИ (S4.5.4-3, S4.5.4-4).

Вспомогательный текст к разделу 4.5.4

1. Как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м² не при диализе), так и наличие альбуминурии (соотношение содержания альбумина и креатинина ≥ 30 мкг/мг) связаны с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, поэтому у пациентов со средним риском ХБП считается фактором, повышающим риск заболевания. Согласно некоторым исследованиям (S4.5.4-5), риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации может быть таким же высоким, как и у пациентов с сахарным диабетом и отсутствием ХБП, дополнительное наличие альбуминурии увеличивает его еще больше. Риск возрастает с повышением степени нарушения расчетной скорости клубочковой фильтрации, причем наблюдаемый порог риска начинается с 75 мл/мин/1,73 м², тогда как риск, связанный с альбуминурией, является линейным (S4.5.4-6). Пробы показывают абсолютную пользу от применения статина, и это преимущество стабильно на всех этапах повышения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Однако уменьшение относительного риска при снижении содержания ХС ЛПНП может быть менее выраженным при более тяжелой форме ХБП. Альбуминурия также связана с риском ХБП. Однако одно исследование, проведенное в целях первичной профилактики у пациентов с альбуминурией и нормальной расчетной скоростью клубочковой фильтрации, имело слишком мало событий, чтобы послужить основой для обоснованных рекомендаций (S4.5.4-7).

2. В соответствии с настоящим Руководством для пациентов с ХБП, которые в настоящее время принимают статин, может быть целесообразным продолжение его приема. В подтверждение этого, в исследовании SHARP (исследование защиты сердца и почек) (симвастатин плюс эзетимиб против плацебо) $>30\%$ пациентов были переведены на диализ (S4.5.4-2), и после взвешивания данных при анализе снижения в подгруппах уровня ХС ЛПНП установлено, что относительное влияние на основные атеросклеротические осложнения было одинаковым у пациентов на диализе и у тех, кто не находился на диализе.

3. Хотя пациенты, находящиеся на диализе, имеют самый высокий абсолютный риск развития осложнений (и, следовательно, потенциал для более высокого риска), доля у них летальных исходов, предположительно связанных с атеросклеротическими осложнениями, меньше (S4.5.4-3, S4.5.4-4). Отсутствие преимуществ при РКИ с введением статинов для пациентов, находящихся на диализе, ставит вопрос о конкурирующих рисках. К сожалению, нет достаточных данных, чтобы оценить различия потенциальной пользы терапии статинами у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе и на гемодиализе.

4.5.5. Взрослые с хроническими воспалительными заболеваниями и ВИЧ

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-NR	1. 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ 7,5 % или выше, хронические воспалительные заболевания и ВИЧ у взрослых от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (1,7 до 4,8 ммоль/л) являются факторами, повышающими риск, и при обсуждении риска отдается предпочтение статинотерапии умеренной или высокой интенсивности (S4.5.5-1–S4.5.5-12)

IIa	B-NR	2. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ липидный профиль натошак и оценка факторов риска ССЗ могут быть полезны а) в качестве руководства к преимуществам терапии статинами и б) для мониторинга или корректировки гиполипидемической лекарственной терапии до и через 4–12 недель после начала противовоспалительной или антиретровирусной терапии (S4.5.5-12–S4.5.5-20)
IIa	B-NR	3. Взрослым с ревматоидным артритом, проходящим оценку риска развития атеросклеротических ССЗ с измерением липидного профиля, может быть целесообразно повторно определить содержание липидов и оценить другие основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ через 2–4 месяца после того, как воспалительное заболевание пациента было взято под контроль (S4.5.5-21–S4.5.5-23)

Резюме

Хронические воспалительные заболевания и ВИЧ являются факторами, повышающими риск. Врачи должны в первую очередь сосредоточиться на оказании помощи пациентам с этими диагнозами, чтобы оптимизировать их привычки и образ жизни. Через 3–6 месяцев после улучшения образа жизни, включая прекращение табакокурения, оценка 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ у пациента должна быть пересмотрена. Если оценка риска ССЗ у пациента составляет $\geq 5\%$ в течение 10 лет, то целесообразно начать статиновую терапию средней интенсивности. Если пациент или врач по-прежнему не уверены в необходимости статиновой терапии или если у пациента в прошлом были побочные эффекты от приема статинов, то для улучшения оценки риска можно использовать измерение индекса ККА. Отсутствие кальциноза коронарных артерий у некурящего мужчины ≥ 40 лет или некурящей женщины ≥ 45 лет указывает на то, что пациент, вероятно, имеет очень низкий риск развития ССЗ в течение последующего десятилетия. Такие пациенты могут затем сосредоточиться на изменении привычек образа жизни и отложить решение о применении статинов примерно на 5 лет. При индексе же ККА ≥ 75 -го перцентиля для возраста и пола пациента или ≥ 100 единиц Агатстона необходимо начинать статиновую терапию и существенно изменить образ жизни.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.5

1. Воспаление способствует развитию атеросклероза и является ключевой особенностью многих хронических ревматологических воспалительных заболеваний суставов, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз (S4.5.5-1). Воспаление опосредует прогрессирование атеросклероза, а также эрозию и разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (S4.5.5-2). Среди лиц с артритом риск развития инфаркта миокарда оценивался примерно так же, как и у взрослого человека с сахарным диабетом или у человека на 10 лет старше и без ревматоидного артрита (S4.5.5-3). Большой метаанализ показал, что у лиц с ревматоидным артритом примерно на 50 % повышен риск смерти от ССЗ (S4.5.5-4). Больные системной красной волчанкой и распространенным псориазом также имеют повышенный риск ССЗ (S4.5.5-5–S4.5.5-7). ВИЧ связан с повышенным риском развития ССЗ, даже если вирусемия контролировалась антиретровирусной терапией (S4.5.5-8). Длительное применение антиретровирусной терапии связано с увеличением риска развития инфаркта миокарда, и вероятность инфаркта возрастает у пациентов с ВИЧ (S4.5.5-9). Традиционные факторы риска развития ССЗ, длительное применение антиретровирусной терапии, пролонгированная активация иммунной системы и воспаление опосредуют прогрессирование и развитие атеросклероза (S4.5.5-9, S4.5.5-10). Носители ВИЧ часто инфицированы и вирусом гепатита С, что дополнительно увеличивает риск развития ССЗ (S4.5.5-11, S4.5.5-12).

2. Точность оценки риска ССЗ не была достаточно подтверждена для взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ. Оценка традиционных факторов риска

часто приводила к недооценке фактического риска и возможности невыполнения лекарственной терапии (S4.5.5-13, S4.5.5-14). Традиционные факторы риска должны оцениваться на ранних стадиях заболевания, а затем анализироваться вновь. Курильщики среди ВИЧ-инфицированных взрослых, как правило, в 2–3 раза больше, чем среди населения в целом (S4.5.5-15, S4.5.5-16). Многочисленные исследования продемонстрировали недооценку риска ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ (S4.5.5-15, S4.5.5-16). Антитретовирусная терапия может отрицательно влиять на уровень липидов, гликемический контроль и функцию эндотелия (S4.5.5-17–S4.5.5-19) и быть связанной с неблагоприятными изменениями в строении тела (липодистрофия), однако использование новых препаратов может уменьшить метаболические нарушения антитретовирусной терапии. Аналогичным образом применение преднизолона при хронических воспалительных заболеваниях может ухудшить гликемический контроль и дислипидемию (S4.5.5-20). Наиболее распространенным фенотипом липидной аномалии у лиц с ВИЧ является повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛПВП. У ВИЧ-инфицированных взрослых содержание триглицеридов следует измерять преимущественно натощак.

3. У больных ревматоидным артритом, не получающих лечения или имеющих высокую активность заболевания, как правило, снижен уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП (S4.5.5-21). Это, вероятно, частично связано с усилением воспаления и может привести к функциональным проатерогенным изменениям, таким как снижение способности ХС ЛПВП к реверсивному транспорту холестерина (S4.5.5-22). Лечение противовоспалительными препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) или метотрексат, ассоциируется с повышением и нормализацией уровня липидов и снижением соотношения уровня общего холестерина к ХС ЛПВП (S4.5.5-23). Таким образом, для получения более точного прогноза необходимо повторять оценку риска развития сердечно-сосудистого заболевания при стабильной и низкой активности заболевания с нормализацией уровня липидов; более низкие уровни липидов, измеренные при высокой активности заболевания, могут привести к существенной недооценке риска ССЗ у больных ревматоидным артритом.

5. БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ СО СТАТИНАМИ

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Перед началом терапии статинами врачу рекомендуется обсудить риски с пациентом, чтобы оценить чистую клиническую пользу, сравнить потенциал снижения риска развития атеросклеротического ССЗ и возможность развития побочных эффектов, связанных со статинами, взаимодействий между статинами и лекарственными средствами, а также безопасность, подчеркивая при этом, что побочные эффекты могут быть успешно устранены (S5-1–S5-7)
I	B-R	2. Помимо оценки нестатинных причин и предрасполагающих факторов у пациентов со статин-ассоциированными мышечными симптомами (САМС) рекомендуется тщательно оценить последние (S5-3–S5-7)
I	B-R	3. У пациентов с показаниями к статинотерапии перед началом лечения рекомендуется выявить потенциальные предрасполагающие факторы для развития связанных со статинами побочных эффектов, включая впервые выявленный сахарный диабет и САМС (S5-3–S5-7)
I	B-R	4. У пациентов с нетяжелыми статин-ассоциированными побочными эффектами рекомендуется провести повторную оценку риска и повторно назначить статин для достижения максимального снижения уровня ХС ЛПНП, изменив схему назначения, вид статина или назначив его в комбинации с нестатинной терапией (S5-3–S5-8)

I	B-R	5. У пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета или впервые выявленным сахарным диабетом рекомендуется продолжать терапию статинами с дополнительным акцентом на соблюдение режима, чистую клиническую пользу и основные принципы регулярной физической активности средней интенсивности, поддержания здорового режима питания и умеренной потери веса (S5-8–S5-12)
I	C-LD	6. Рекомендуется измерить уровень креатинкиназы у тех из пациентов, получающих статины, у кого наблюдаются тяжелые САМС, объективная мышечная слабость, а также рекомендуется измерить содержание печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), общего билирубина и щелочной фосфатазы (печеночную панель) при наличии симптомов гепатотоксичности (S5-13–S5-15)
I	B-R	7. У пациентов в группе повышенного риска развития атеросклеротических ССЗ с хроническим стабильным заболеванием печени (включая неалкогольную жировую болезнь печени) при наличии соответствующих показаний целесообразно применение статинов после получения исходных измерений и определения графика мониторинга и проверок безопасности (S5-16–S5-18)
IIa	B-R	8. У пациентов в группе повышенного риска развития атеросклеротических ССЗ с тяжелыми САМС или САМС, рецидивирующими несмотря на пересмотр статинотерапии, целесообразно использовать доказанную РКИ нестатинотерапию, которая, вероятно, обеспечит чистую клиническую пользу (S5-5, S5-6, S5-19)
III: без преимуществ	B-R	9. Коэнзим Q10 не рекомендуется для регулярного применения у пациентов, получающих статины, или для лечения САМС (S5-20, S5-21)
III: без преимуществ	C-LD	10. Регулярные измерения уровня креатинкиназы и трансаминазы у пациентов, получающих статины, бесполезны (S5-13–S5-15)

Резюме

Терапия статинами обычно хорошо переносится и безопасна (S5-1, S5-14, S5-22–S5-24). Однако, как и в случае применения других классов медикаментов, могут наблюдаться побочные эффекты. Вместо определения непереносимости статинов в настоящем Руководстве характеризуются побочные эффекты, связанные со статинами, так как большинство пациентов способны переносить повторную терапию статинами при приеме альтернативного статина или при изменении режима приема лекарства, например при снижении дозы или в сочетании с приемом нестатинов. Несмотря на то что в клинических испытаниях побочные эффекты, связанные со статинами, встречаются довольно редко, их оценка и идентификация часто затруднены (S5-25, S5-26). Самыми распространенными симптомами являются САМС, обычно это миалгия, которая наблюдается у 5–20 % пациентов (S5-11–S5-14). САМС часто возникают при несоблюдении режима лечения и могут привести к ухудшению состояния пациента при атеросклеротических ССЗ (S5-27–S5-29). Статины незначительно увеличивают риск возникновения сахарного диабета у пациентов с предрасположенностью к возникновению отрицательных симптомов (S5-8–S5-11), но это не должно быть причиной для прекращения лечения (табл. 11). Настоящее руководство рекомендует комплексный подход к определению симптомов, связанных с приемом статинов. Терапевт должен пересмотреть план лечения, обсудить его и предложить пациенту повторную терапию при незначительных побочных эффектах. Регулярное общение с пациентами является неотъемлемой частью лечения, так же как и постоянная проверка строгого соблюдения режима лечения, оценка воздействия препарата, выявление новых связанных со статинами симптомов и подтверждение пользы лечения (S5-2).

Побочные эффекты, связанные со статинами

Побочные эффекты, связанные со статинами	Частота	Предрасполагающие факторы	Качество доказательной базы
Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС)			
Миалгия (уровень креатинкиназы нормальный)	Нечасто (от 1 до 5 %) в РКИ; часто (от 5 до 10%) в наблюдательных исследованиях и клинических условиях	Возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, препараты высокого риска (ингибиторы СУР3А4, ингибиторы ОАТР1В1), сопутствующие заболевания (ВИЧ, болезни почек, печени, щитовидной железы, ранее существовавшая миопатия), азиатское происхождение, избыточное употребление алкоголя, высокий уровень физической активности и наличие травм	Когортные/наблюдательные РКИ
Миозит/миопатия (уровень креатинкиназы > ВГН) с сопутствующими симптомами или объективной слабостью	Редко		Когортные/наблюдательные РКИ
Рабдомиолиз (уровень креатинкиназы >10 × ВГН + повреждение почек)	Редко		Когортные/наблюдательные РКИ
Статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия (антитела к HMGCR, неполное разрешение)	Редко		Истории болезни
Впервые выявленный сахарный диабет	Зависит от популяции; чаще, если присутствуют факторы риска развития сахарного диабета, такие как индекс массы тела ≥30, уровень глюкозы крови натощак ≥100 мг/дл; наличие метаболического синдрома или уровень гликированного гемоглобина ≥6 % (8)	Факторы риска развития сахарного диабета / метаболический синдром. Высокоинтенсивная статинотерапия	РКИ/метаанализы
Печень			
Повышение уровня трансаминаз (>3 × ВГН)	Нечасто		Когортные/наблюдательные РКИ. Истории болезни
Печеночная недостаточность	Редко		
ЦНС			
Память/когнитивные функции	Редко		Истории болезни; отсутствие увеличения когнитивных нарушений (запоминание, осмысление) в трех крупномасштабных РКИ
Онкология	Нет определенной связи		РКИ/метаанализы

Другое		
Функция почек	Нет обоснований	
Катаракта	Нет обоснований	
Разрыв сухожилий	Нет обоснований	
Геморрагический инсульт	Нет обоснований	
Интерстициальные заболевания легких	Нет обоснований	
Низкий уровень тестостерона	Нет обоснований	

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Вспомогательный текст к разделу 5

1. Перед началом лечения статинами врач должен обсудить с пациентом все риски, преимущества лечения, возможность возникновения побочных эффектов, связанных со статинами, а также выслушать жалобы пациента на проблемы со здоровьем и предпочтения (S5-2). Такой диалог является основой успешного долгосрочного лечения, основанного на принятии обоснованных решений. Дальнейшие встречи должны быть направлены на проверку строгого соблюдения режима лечения, оценку воздействия препарата и подтверждение пользы от его приема. Появляющиеся симптомы, связанные со статинами, должны быть тщательно проверены, и, поскольку большинство из них можно контролировать (S5-3–S5-7), необходимо направить лечение на профилактику атеросклеротических ССЗ.

2. В большинстве случаев САМС проявляются субъективной миалгией (боль, ломота) при отсутствии других данных (S5-13, S5-25, S5-30). Миалгия в большинстве случаев вызвана лечением статинами, если она двусторонняя, задействует проксимальные мышцы, возникает в течение недель или месяцев после начала приема статинов и проходит после его прекращения (S5-13, S5-14). Рекомендуется провести тщательную оценку симптомов в дополнение к оценке не связанных с приемом статинов причин, оценке предрасполагающих факторов и медицинскому обследованию пациента. Объективная мышечная слабость и связанное с этим значительное увеличение уровня креатинкиназы (миозит) встречаются довольно редко (S5-1, S5-22, S5-30), но при их возникновении следует немедленно прекратить прием статинов и провести оценку обратимых нарушений. Рабдомиолиз (активность креатинкиназы более чем в 10 раз больше верхней границы нормы с признаками повреждения почек) встречается чрезвычайно редко и обычно возникает у пациентов с несколькими предрасполагающими сопутствующими заболеваниями и при приеме сопутствующих препаратов высокого риска (S5-1, S5-22, S5-30). В таком случае требуется немедленное оказание медицинской помощи.

3. Перед началом липидоснижающей терапии статином необходимо провести тщательную оценку существующих скелетно-мышечных симптомов (и изучить всю предоставленную документацию, имеющую отношение к ним), поскольку данные симптомы довольно часто встречаются среди взрослого населения на момент включения в исследование (S5-3–S5-6). До начала лечения необходимо определить факторы, провоцирующие возникновение САМС, в том числе демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний и прием лекарственных средств, которые могут оказывать негативное влияние на метаболизм статина (S5-3, S5-13, S5-14) (табл. 11). Своевременное выявление пациентов с потенциально высоким риском возникновения побочных эффектов, связанных с приемом статинов, позволит принимать взвешенные клинические решения, сделает терапию более эффективной и безопасной.

4. В некоторых современных рандомизированных кросс-секционных исследованиях пациентов с САМС (S5-3–S5-7) применяется метод прерывания приема статинов до полного прекращения симптомов, затем применение препарата возобновляют, уменьшив дозу, либо используют другой статин, либо изменяют режим приема препарата, при этом постоянно кон-

тролируя возможность возобновления симптомов. При использовании метода повторной оценки, повторного обсуждения (чистая клиническая польза) и возобновления приема препарата большинство пациентов будут получать эффективное лечение одним или несколькими статинами (S5-29, S5-31). Что касается пациентов с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, их необходимо лечить, применяя максимально допустимую рекомендуемую дозу статина. Больные, у которых вследствие приема статина возникает рабдомиолиз, должны прекратить прием препарата на неопределенный срок, но для этого необходимы веские основания (S5-32). Лечащие врачи должны учитывать, что при приеме статина может возникать аутоиммунная миопатия (мышечная слабость, постоянное выраженное повышение содержания креатинкиназы, появление антител к ГМГ-КоА-редуктазе, некротизирующая миопатия, которые не прекращаются и после отмены статинотерапии). При наличии указанных симптомов необходимо прекратить прием статина и начать дополнительную терапию, направленную на аутоиммунные процессы (S5-32). Пациентам, у которых в результате приема статина началась аутоиммунная миопатия, может помочь консультация специалиста по нервно-мышечным расстройствам.

5. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что статины незначительно увеличивают риск возникновения ассоциированного со статинами впервые выявленного сахарного диабета у лиц с имеющимися предрасполагающими факторами развития сахарного диабета, симптомами метаболического синдрома и получающих высокоинтенсивную статинотерапию (S5-8–S5-11). Конкретные механизмы, приводящие к статин-ассоциированному сахарному диабету, остаются неясными, хотя маловероятно, что статины напрямую вызывают сахарный диабет. Правильнее будет сказать, что небольшое число лиц с предрасположенностью к сахарному диабету перешагивают порог на пути к первичному выявлению сахарного диабета после начала статиновой терапии. Важно, чтобы пациенты были проинформированы о потенциальном риске возникновения впервые выявленного сахарного диабета до начала терапии статинами. Поскольку преимущества терапии статинами перевешивают риск возникновения впервые выявленного сахарного диабета, то такая возможность не должна быть противопоказанием к терапии статинами или показанием к прекращению их приема (S5-8, S5-14, S5-33). Пациентов с высоким риском развития как атеросклеротических ССЗ, так и впервые выявленного сахарного диабета следует консультировать согласно профилактическому подходу Американской диабетической ассоциации. Он поощряет регулярные умеренные физические нагрузки, здоровое питание и умеренное снижение веса (в соответствии с основными принципами Программы профилактики диабета) (S5-12).

6. Пациентам, у которых возникают побочные эффекты, связанные со статинами, рекомендуется измерение уровня креатинкиназы в случае развития САМС и объективной мышечной слабости. Исходя из базовых показателей печеночных трансаминаз, FDA рекомендует измерение уровня трансаминазы (аспартатаминотрансферазы [сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы] и аланинаминотрансферазы [сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы]) при наличии признаков или симптомов, указывающих на гепатотоксичность (S5-13–S5-15).

7. Бессимптомное повышение уровня трансаминаз (в 3 раза больше верхней границы нормы) – это редкий побочный эффект, связанный с приемом статинов, который часто можно устранить с помощью уменьшения дозы или назначения альтернативных статинов (S5-1, S5-22). Тяжелая гепатотоксичность, обусловленная приемом статинов, встречается редко, и на частоту ее возникновения не влияет постоянный контроль уровня трансаминаз (S5-34). В случае значительного повышения содержания трансаминаз оправдана тщательная оценка его этиологии, не связанной со статинами. Важно отметить, что статины не противопоказаны пациентам с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ и хроническим заболеванием печени (например, неалкогольной жировой болезнью печени), а некоторые данные свидетельствуют о потенциальной пользе (S5-16–S5-18).

8. Тяжелые побочные эффекты, связанные с приемом статинов, возникают редко, и рецидивы САМС также не являются частым явлением при использовании тщательно разработанной стратегии переоценки и контроля, которая заключается в повторном осмотре, обсуждении и повторном назначении лечения. В случае с пациентами с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, у которых возникают тяжелые побочные эффекты, связанные

с приемом статинов, или рецидив САМС, следует рассмотреть возможность назначения не-статиновой терапии при наличии суммарного клинического эффекта (S5-5, S5-6, S5-19).

9. Постановка клинического диагноза САМС по-прежнему остается трудной, учитывая, что большинство симптомов является субъективными, а однозначные диагностические показатели отсутствуют (S5-13). Было предложено множество возможных механизмов возникновения САМС, в том числе снижение уровня убихинона (коэнзима Q₁₀). Однако имеющиеся доказательства не свидетельствуют в пользу постоянного назначения коэнзима Q₁₀ пациентам, которые проходят лечение статинами, или для лечения САМС (S5-20, S5-21).

10. Большинство случаев САМС – это субъективная миалгия при отсутствии других данных (S5-3, S5-13, S5-14, S5-23, S5-30), и бессимптомное повышение трансаминазы (в 3 раза больше верхней границы нормы) – это нечастый побочный эффект, связанный с приемом статинов (S5-1, S5-22, S5-24). Таким образом, уровни креатинкиназы и трансаминазы не следует измерять на регулярной основе, учитывая маловероятное влияние на клинический результат и неустановленную эффективность затрат (S5-15).

6. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в он-лайн приложениях 40 и 41.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Мероприятия, направленные на соблюдение назначенной терапии, рекомендуются для ведения взрослых с повышенным уровнем холестерина и включают в себя телефонные и календарные напоминания, интегрированные междисциплинарные образовательные мероприятия и медикаментозные вмешательства, такие как упрощение режима приема лекарств до одной дозы в день (S6-1–S6-4)
I	B-NR	2. Врачи, система здравоохранения и план медицинского страхования должны выявлять пациентов, которые не получают соответствующую данному руководству терапию, и способствовать ее началу, используя разнонаправленные стратегии для упрощения практического применения данных рекомендаций (S6-5, S6-6)
I	B-NR	3. Прежде чем назначать терапию, следует провести обсуждение с пациентом, принять совместное решение и учесть потенциальную пользу от снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия и предпочтения пациента (S6-7, S6-8)

Резюме

Публикация методических рекомендаций не является гарантией их выполнения. Предоставление медицинских услуг – это сложный процесс, и на пути к практическому применению методических рекомендаций могут возникать препятствия на уровне пациента, лечащего врача, системы здравоохранения и плана медицинского страхования, что приводит к недочетам в лечении. Для преодоления таких препятствий и обеспечения более полноценного выполнения методических рекомендаций требуется более скоординированная работа с использованием разноплановых стратегий, направленных на пациента, лечащего врача, систему здравоохранения и план медицинского страхования (таблица S7). Главным участником в процессе успешного выполнения методических рекомендаций выступает пациент, а его диалог с лечащим врачом играет важную роль для успешного начала и продолжения лечения с учетом методических рекомендаций (см. табл. 7). В рамках диалога пациенту рекомендуется повторить услышанное, задавать вопросы, излагать жизненные ценности и предпочтения, высказывать возможность и желание придерживаться другого образа жизни и медикаментозного лечения. Именно на данном этапе могут возникать наличные расходы. Лечащим врачам следует использовать различные виды мер воздействия для лучшего соблюдения предписанного режима терапии, в том числе задавать более конкретные вопросы о соблюдении указаний, стремиться к приему пре-

паратов один раз в сутки, использовать автоматические напоминания, участвовать в многопрофильных образовательных мероприятиях и применять фармацевтические меры.

Вспомогательный текст к разделу 6

1. При лечении пациентов с повышенным уровнем холестерина рекомендуется применять меры воздействия, направленные на улучшение соблюдения предписанного режима терапии. Согласно Кокрановской базе данных систематических обзоров усиление мер контроля за пациентом улучшает соблюдение режима лечения как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, а также приводит к значительному снижению уровня ХС ЛПНП. К таким мерам воздействия относятся напоминания по телефону и в календаре, комплексные многопрофильные образовательные мероприятия, упрощение схемы приема лекарственного препарата до одного раза в сутки и фармацевтические меры (S6-1–S6-4). Врачи могут ознакомиться с таблицей S7 в веб-дополнении «Стратегии по улучшению выполнения методических рекомендаций путем определения мер с учетом условий и специфики целевой аудитории для лучшего соблюдения режима приема гиполипидемических средств».

2. Лечащие врачи не соблюдают методические рекомендации по многим причинам (S6-9), а руководство по снижению уровня холестерина не является оптимальным (S6-10–S6-13). Меры воздействия, направленные на лечащего врача, могут улучшить выполнение методических рекомендаций. Информационно-просветительская работа или научные разъяснения, как правило, способствуют улучшению качества и результатов медицинской помощи, снижению издержек и повышению экономической эффективности (S6-5). Аудиторские проверки отдельной клинической картины и обратной связи, как правило, эффективны для улучшения качества и результатов медицинской помощи (S6-5). Напоминания и отдельная оплата по результатам, как правило, эффективны с точки зрения снижения издержек (S6-5).

Даже в случае назначения лечения и терапии с учетом методических рекомендаций пациенты могут не соблюдать назначенный режим лечения или не получать его по ряду причин (S6-14). Больные, изначально получавшие статинотерапию, могут перестать соблюдать указания в долгосрочной перспективе (S6-15, S6-16). Пациенты, соблюдающие предписанный режим лечения, страдающие или не страдающие от атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии, улучшают результаты и сокращают издержки (S6-15, S6-17–S6-20). Требования по ограничению доступа к отдельным препаратам и получению предварительного одобрения связаны с задержками лечения и несоблюдением предписанного режима терапии (S6-21). Меры воздействия, направленные на пациента, способны улучшить соблюдение предписанного режима лечения и медицинские результаты.

Необходимы стратегии по выполнению методических рекомендаций, которые будут направлены на пациента, лечащего врача, систему здравоохранения и план медицинского страхования. Следует предварительно проанализировать препятствия к выполнению методических рекомендаций и разработать стратегии по их выполнению с учетом условий и специфики целевой аудитории. Для эффективного выполнения методических рекомендаций может потребоваться целый ряд стратегий (S6-5, S6-6).

3. Пациенты, участвующие в принятии совместного решения с врачом, могут добиться лучшего клинического результата, иметь лучший опыт обращения к услугам здравоохранения и понести меньшие затраты (S6-7, S6-8). В процессе обсуждения рисков с врачом с последующим принятием совместного решения пациент вносит свою лепту в решения об изменениях образа жизни, медикаментозном лечении и целях терапии. Врач должен объяснить пациенту риск развития клинического атеросклеротического ССЗ, а также то, каким образом рекомендации по лечению снижают этот риск. Пациент должен озвучить свои ценности, настрой, возможности, беспокойства и личные цели касательно изменения образа жизни и приема препаратов, включая отношение к стоимости лечения (S6-22). Врач может использовать опросник в качестве инструмента, на основании которого принимается совместное решение (таблица S8 в веб-дополнении).

Врач должен использовать методики и техники поддержки принятия совместного решения (S6-7, S6-22–S6-26). Механизмы, помогающие принимать решения, позволяют пациенту стать

осведомленнее, яснее осознавать риски и более четко понимать важность этих механизмов (S6-8, S6-27). Списки уточняющих вопросов могут повысить уровень информированности пациента, если включить туда вопросы о задаче или цели лечения, риске при получении и неполучении лечения, а также о том, как следует принимать препарат, потенциальных побочных эффектах и как себя вести в случаях их возникновения, когда следует уведомить врача, а также о наблюдении и последующих мероприятиях. Мотивирующая беседа (S6-28) и обучение принятию решений также могут повысить уровень информированности и удовлетворения нужд пациента.

7. ВОПРОСЫ СТОИМОСТИ И РАСХОДОВ

7.1. Вопросы экономической стоимости: ингибиторы PCSK9

Подготовленное ACC/АНА клиническое руководство признает важность учета экономической стоимости в создании рекомендаций в соответствии с принципами, установленными экспертной группой (S7.1-1). Ингибиторы PCSK9 дополнительно уменьшают содержание ХС ЛПНП в сочетании с другими ХС ЛПНП-снижающими препаратами, они снизили число комбинированных сердечно-сосудистых событий в двух РКИ пациентов высокого риска и вторичной профилактики с клиническими атеросклеротическими ССЗ (S7.1-2). Эффективность стоимости и экономическая стоимость ингибиторов PCSK9 были установлены посредством использования симулирующих моделей; опубликованные модели основаны на различных наборах допущений. Сравнение с терапией статинами в целях вторичной профилактики показывает, что ингибиторы PCSK9 увеличивают эффективность стоимости (S7.1-3) на \$141700–450000 на полученный показатель QALY, по прайс-листам середины 2018 г. Ни одна из опубликованных моделей не показывает «хорошего качества» (<\$50,000 на полученный показатель QALY) (табл. 12), и практически все указывают на «низкое качество» (\geq \$150,000 в годах жизни с учетом ее качества). Во всех моделях прогнозируется повышение смертности, если предположить, что уровень смертности будет снижаться либо параллельно, либо при снижении содержания ХС ЛПНП (S7.1-4), либо при параллельном снижении относительного риска нефатальных событий атеросклеротических ССЗ.

Все модели предсказывают более высокую стоимость из расчета пожизненного использования ингибиторов PCSK9, потому что стоимость будет превышать любую экономию от предотвращения сердечно-сосудистых событий. Чтобы быть эффективной по стоимости в соответствии с конвенционными стандартами, стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена на 70–85 % в США (S7.1-3). При любой заданной цене экономическая польза ингибиторов PCSK9 будет увеличена посредством ограничения их назначения пациентам с высокой степенью риска событий атеросклеротических ССЗ, согласно настоящим рекоменда-

Таблица 12

Предлагаемая интеграция уровня ценности в клинические рекомендации руководства*

Уровень ценности
Высокое значение: лучший выход при меньшей стоимости или при ICER < \$50000 на полученный показатель QALY
Промежуточное значение: от \$50000 до \$150000 на полученный показатель QALY
Низкое значение: \geq \$150000 на полученный показатель QALY
Неопределенное значение: значение оценено, но для заключения недостаточно данных. Причиной может быть отсутствие исследований, исследования низкого качества, противоречащие друг другу исследования или недействительность проведенных ранее исследований
Оценка отсутствует: отсутствует оценка значения рабочей группой

* В этой таблице приведены суммы в долларах на основании данных о ВВП США за 2012 год, полученных по результатам изучения Пределов эффективности затрат в рамках проекта ВОЗ CHOICE (S7.1-9). Используются материалы работ Андерсона и соавт. (S7.1-1).

ICER – коэффициент эффективности дополнительных затрат; QALY – продолжительность жизни с поправкой на ее качество.

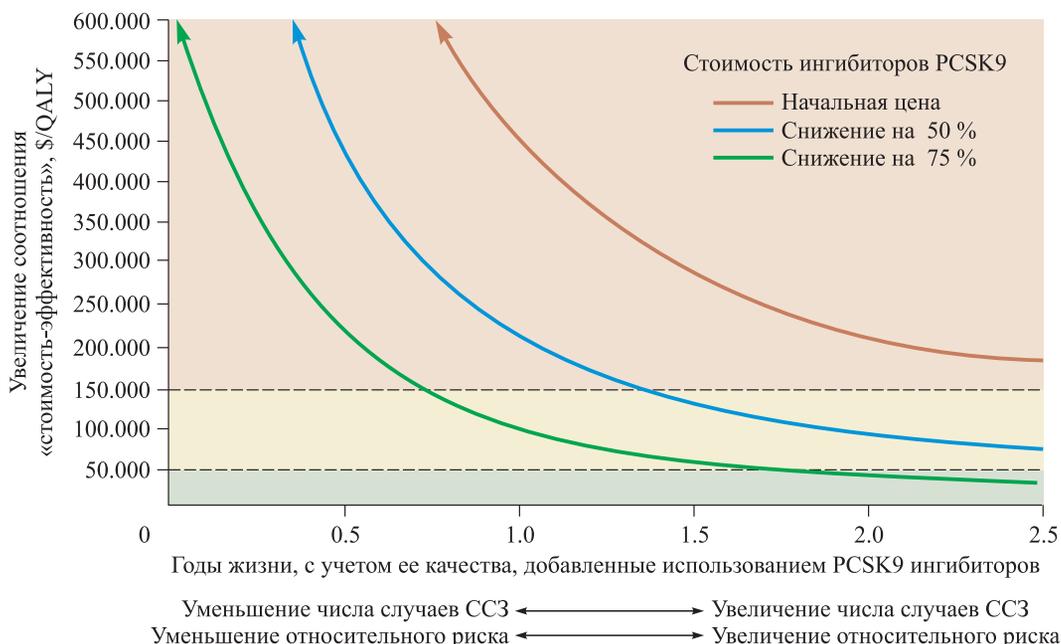


Рис. 3. Анализ значения эффективности стоимости для ингибиторов PCSK9

Концептуальная взаимосвязь между клинической эффективностью терапии ингибиторами PCSK9, измеренной в долларах на добавленный QALY, по горизонтальной оси, и их клинической стоимостью, измеренной в долларах на добавленный QALY, по вертикальной оси. Верхняя кривая показывает взаимосвязь по полной заявленной в США цене терапии ингибиторами PCSK9 (\$14 000 в год), средняя кривая – взаимосвязь при снижении стоимости на 50 % (т.е. до 7000 долл. США в год), нижняя кривая – взаимосвязь при снижении стоимости на 75 % (т.е. до 3500 долл. США в год). Воспроизводится по Хлатки и соавт. (S7.1-3)

циям. Обратная зависимость между улучшением выживаемости и коэффициентом дополнительной рентабельности (рис. 3) свидетельствует, что экономическая стоимость ингибиторов PCSK9 будет повышена путем отбора пациентов с более высоким риском. Одна имитирующая модель предполагает, что ограничение использования терапии ингибиторами PCSK9 среди пациентов с базовым уровнем ХС ЛПНП 119 мг/дл (≥ 3 ммоль/л), в отличие от уровня ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), увеличит эффективность до \$150,000 на полученный показатель QALY, вместо \$268,000 (S7.1-5). Другое исследование отражает похожее увеличение экономической стоимости (S7.1-6). Таким образом, увеличение пороговых значений ХС ЛПНП на максимальной статинотерапии для начала приема ингибитора PCSK9 должно увеличить эффективность его стоимости (см. рис. 3).

Только две экономические модели специально исследовали значимость ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Одна модель (S7.1-7) показала низкую степень пользы (\$503,000 на полученный показатель QALY), тогда как вторая (S7.1-8) – среднюю (коэффициент дополнительной рентабельности \$75900 на полученный показатель QALY). Таким образом, роль терапии ингибиторами PCSK9 при семейной гиперхолестеринемией неясна.

8. ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРОБЕЛЫ ЗНАНИЙ

8.1. Рандомизированные контролируемые исследования

Подготовленные АСС/АНА руководства большей частью основаны на выводах РКИ. Большое число терапевтических мероприятий, направленных на снижение содержания холестерина, помогло в составлении Руководства по холестерину. Они установили, что большее снижение ХС ЛПНП сопровождается значительным уменьшением атеросклеротических ССЗ. Убедительные РКИ существуют и для первичной, и для вторичной профилактики. Большая часть данных РКИ была получена при терапии статинами. Тем не менее необходимы дополнитель-

ные данные, чтобы определить всю полноту пользы от нестатиновых препаратов. Несколько важных вопросов должны быть решены с помощью дополнительных РКИ.

1. Существует ли при вторичной профилактике наиболее низкий предел достижения уровня ХС ЛПНП, за пределами которого полученная дополнительная польза не стоит ни рисков, ни стоимости дополнительной терапии?

2. При вторичной профилактике, каковы показания для добавления ингибиторов PCSK9 к максимальной статиновой терапии?

3. Являются ли ингибиторы PCSK9 эффективной и безопасной заменой статинов высокой интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые имеют побочные эффекты, связанные со статинами?

4. При первичной профилактике у взрослых в возрасте от 45 до 75 лет (ХС ЛПНП <90 мг/дл [$<2,3$ ммоль/л]) с сахарным диабетом или без него, каково постепенное снижение риска, вызываемого статинами высокой интенсивности по сравнению со статинами умеренной интенсивности?

5. При первичной профилактике у взрослых в возрасте от 45 до 75 лет (ХС ЛПНП <190 мг/дл [$<4,9$ ммоль/л]) с сахарным диабетом или без него, каково постепенное снижение риска, вызываемое статинами умеренной интенсивности плюс эзетимиб по сравнению с только статинами умеренной интенсивности?

6. Насколько эффективна и безопасна терапия статинами у пожилых пациентов (>75 лет)? Если да, то какова чистая польза от терапии статинами в этой возрастной группе?

7. Какова эффективность и чистая польза ингибиторов PCSK9 у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией в качестве дополнительного лечения при максимальной терапии статинами?

8. Какова эффективность терапии статинами средней и высокой интенсивности у пациентов с повышающими риск факторами (например, хроническим воспалительным заболеванием, ХБП, метаболическим синдромом)?

8.2. Оценка риска

При первичной профилактике правильный выбор пациентов для холестерин-снижающей терапии очень зависит от оценки риска. Предыдущее руководство ввело алгоритмы оценки риска (например, подсчет риска Фламингема или объединенные групповые уравнения). Хотя эти уравнения полезны, они могут переоценивать или недооценивать риск для отдельных пациентов. По этой причине в рекомендациях ACC/AHA 2013 года (S8.2-1) было введено обсуждение риска между врачом и пациентом для облегчения принятия клинических решений относительно соответствующей терапии. В настоящем руководстве внимание к обсуждению риска между врачом и пациентом увеличено, оно стало неотъемлемой частью клинического решения. Кроме того, в случаях, когда существует неопределенность, в качестве третьего шага при принятии решения о лечении предложено измерение индекса ККА. Каждый из этих шагов может быть улучшен в последующих рекомендациях.

8.2.1. Продолжение уточнения объединенных групповых уравнений

Поскольку базовый риск для населения в США может постоянно снижаться, необходимо проводить эпидемиологическое исследование для оценки и переоценки популяционного риска. Примером является развитие QRISK в Великобритании, которое постоянно расширяет свои возможности.

8.2.2. Улучшение оценки пожизненного риска

Настоящие рекомендации включают алгоритм оценки риска атеросклеротических ССЗ в течение жизни для людей в возрасте от 20 до 59 лет, но он основан на недостаточной базе данных. Наряду с алгоритмом оценки краткосрочного риска атеросклеротических ССЗ (например, 10 лет) более надежный алгоритм оценки риска в течение жизни будет способствовать обсуждению риска между врачом и пациентом при принятии решения о лечении.

8.2.3. Обсуждение риска между клиницистом и пациентом

Необходимо постоянно изучать, как врач может наилучшим образом взаимодействовать с пациентом для принятия обоснованного решения, принимая во внимание несколько факто-

ров. Это особенно важно, потому что холестерин-снижающая терапия предназначена для пожизненной терапии.

8.2.4. Мониторинг и корректировка лечения

Обсуждение риска между врачом и пациентом, скорее всего, окажется неадекватным, если между ними не будет постоянного взаимодействия. Это включает в себя мониторинг эффективности терапии и приверженности к терапии. Таким образом, обсуждение риска между врачом и пациентом должно включать в себя нечто большее, чем первоначальное решение о лечении. Необходимы постоянные исследования возможностей улучшения всего процесса первоначального принятия решений и долгосрочного контроля.

8.2.5. Прогностическая значимость индекса ККА

Настоящее руководство использует имеющиеся данные для прогнозирования риска, связанного с кальцинозом коронарных артерий. Эти данные должны быть дополнены результатами новых и продолжающихся исследований для принятия решений о лечении. Особая неопределенность существует относительно прогностической ценности промежуточных значений индекса ККА. Кроме того, прогностическая значимость нулевого индекса ККА должна быть дополнительно подтверждена в последующих исследованиях. Для пациентов с нулевой величиной индекса ККА в настоящее время неясно, когда следует проводить его повторные измерения, чтобы заново оценить риск, и стоит ли вообще это делать.

РУКОВОДИТЕЛИ И РАБОЧИЙ КОЛЛЕКТИВ

American College of Cardiology

C. Michael Valentine, MD, FACC, Президент

Timothy W. Attebery, MBA, FACHE, Директор компании

William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Исполнительный директор, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

MaryAnne Elma, MPH, Старший директор, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

Amelia Scholtz, PhD, Руководитель проектов и публикаций, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

American College of Cardiology

Katherine A. Sheehan, PhD, Директор, стратегия настоящего Руководства и операций

Abdul R. Abdullah, MD, Старший менеджер, научная работа, связанная с составлением данного руководства

Thomas S.D. Getchius, Manager, Операции по составлению руководства American Heart Association

American Heart Association

Ivor Benjamin, MD, FAHA, President Nancy Brown, Директор компании

Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Главный по науке и Специалист по медицине

Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Старший вице-президент, Офис научных операций

Prashant Nedungadi, PhD, Советник по науке и медицине, Офис научных операций

Jody Hundley, Управляющий по производству и операциям, научным публикациям, Офис научных операций

Список литературы, использованной в данном Руководстве, имеется online (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30423393>).

Полностью данный перевод будет издан в 2020 г. отдельной брошюрой, в него будет включен список использованной литературы.