



Всероссийское научное общество кардиологов

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
Российские рекомендации
IV пересмотр**

*Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена
Национальным фондом поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»
(www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)*

Рекомендации созданы при спонсорском участии компаний:

*AstraZeneca
KRKA
Schering-Plough/MSD
Solvay Pharma*

Издано при поддержке компаний:

*AstraZeneca
KRKA
Schering-Plough/MSD
Solvay Pharma*

Москва 2009

**Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена
с целью профилактики и лечения атеросклероза
Российские рекомендации
IV пересмотр**

Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)

Члены авторского коллектива:

Д.м.н., профессор Д.М. Аронов (г. Москва); к.м.н., Н.М. Ахмеджанов (г. Москва); д.м.н., профессор Т.В. Балахонова (г. Москва); д.м.н., профессор С.А. Бойцов (г. Москва); д.м.н. М.Г. Бубнова (г. Москва); к.м.н. С.В. Виллевалде (г. Москва); д.м.н., профессор Э.Г. Волкова (г. Челябинск); к.м.н. Н.Б. Горнякова (г. Москва); д.м.н., профессор Н.А. Грацианский (г. Москва); д.м.н., профессор О.М. Драпкина (г. Москва); к.м.н. М.Ю. Зубарева (г. Москва); д.м.н., профессор Ж.Д. Кобалава (г. Москва); д.м.н., профессор Г.А. Коновалов (г. Москва); д.м.н., профессор В.О. Константинов (г. Санкт-Петербург); член-корр. РАМН, профессор В.В. Кухарчук (г. Москва); академик РАМН, профессор А.И. Мартынов (г. Москва); д.м.н. профессор С.Ю. Марцевич (г. Москва); д.м.н. Ю.Г. Матчин (г. Москва); академик РАМН, профессор Ю.П. Никитин (г. Москва); д.м.н., профессор Н.В. Перова (г. Москва); д.б.н., профессор С.Н. Покровский (г. Москва); д.м.н., профессор Г.И. Симонова (г. Москва); д.м.н., профессор В.Е. Синицин (г. Москва); д.м.н. А.В. Сусеков (г. Москва); д.м.н., профессор В.Н. Титов (г. Москва); д.м.н., профессор И.Е. Чазова (г. Москва); д.м.н., профессор С.В. Шалаев (г. Тюмень), д.м.н., профессор С.А. Шальнова (г. Москва); д.м.н., профессор М. Ю. Щербакова (г. Москва).

Экспертная группа по подготовке текста рекомендаций:
член-корр. РАМН, профессор В.В. Кухарчук (председатель), д.м.н. А.В. Сусеков (координатор проекта), к.м.н. М.Ю. Зубарева, к.м.н. Н.Б. Горнякова.

Список сокращений

- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АКШ – аорто-коронарное шунтирование
АХАТ – ацил-холестерин-ацилтрансфераза
БАБ – бета-адреноблокаторы
БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность
ВПН – верхний порог нормы
ГЛП – гиперлиппротеинемия
ГМК-КоА-редуктаза – гидроксиметил глутарил коэнзим А редуктаза
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ДЛП – дислипидемия
ДС – декстран сульфат
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИС – иммуносорбция
КАГ – коронарная ангиография
КК – креатинкиназа
КПФ – каскадная плазмафильтрация
КФК – креатинфосфокиназа
ЛПИД – лодыжечно-плечевой индекс давления
ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПП – липопротеины промежуточной плотности
ЛНП – липопротеины низкой плотности
Лп(а) – липопротеин(а) малое
ЛПЛ – липопротеинлипаза
ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МС – метаболический синдром
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
нЖК – насыщенные жирные кислоты
нена-ЖК – ненасыщенные жирные кислоты
НК – недостаточность кровообращения
НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты
ОКС – острый коронарный синдром
ОСА – общая сонная артерия
ОХС – общий холестерин
омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
пре-л-ХМ – прелигандные хиломикроны
пост-р-ЛП – постремнантные липопротеины
поли ЭХС – полиеновые эфиры холестерина
ПА – плазмаферез
р-ЛП – ремнанты липопротеинов
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СГЛП – семейная гиперлипидемия
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СК ГЛП – семейная комбинированная ГЛП
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССС – сердечно-сосудистая смертность
ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТИМ – толщина (комплекса) интима-медиа
УДХК – урсодеоксихолевая кислота
ФР – факторы риска
ХМ – хиломикроны
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС – холестерин
ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХС-ЛПП – холестерин липопротеинов промежуточной плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭС поли-ЖК – эссенциальные полиеновые жирные кислоты
ЭФ – электрофорез
ЯМР – ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия
CTSU – Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit (Отдел Клинических и Эпидемиологических исследований в Оксфорде)
HELP – Преципитация ЛНП гепарином
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines (Национальная образовательная программа США по снижению ХС, III пересмотр по терапии у взрослых лиц)
NLA – National Lipid Association (Национальная липидная ассоциация США)

Перечень упомянутых клинических исследований

А

- ACAPS** - Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (Изучение динамики бессимптомного течения атеросклероза в сонных артериях)
- ADMIT**- Arterial Disease Multiple Intervention Trial (Исследование по оценке влияния различных методов терапии на течение атеросклероза и его осложнений)
- ALERT**- Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial (Исследование, в котором оценивались результаты терапии Лесколом у больных, перенесших трансплантацию почки)
- ALLHAT-LLT** - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial (Исследование, в котором изучалось влияние снижения АД и уровня ХС-ЛНП на развитие ИМ и других ССЗ)
- ALLIANCE** - Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (Исследование по влиянию интенсивной липидснижающей терапии на предупреждение новых сердечно-сосудистых заболеваний)
- AMORIS** - Apolipoprotein MOrtality RISk study (Исследование, в котором изучался риск смерти от ССЗ в зависимости от спектра апопротеинов, входящих в различные классы липопротеинов)
- ARBITER** - Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (Ультразвуковое исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниаспаном, в дозе 1000 мг, добавленного к терапии статинами в течение 1 года, по сравнению с плацебо)
- ASAP** - Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression (Ультразвуковое исследование эффекта интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином 80 мг и симвастатином 40 мг на ТИМ у больных с семейной ГЛП)
- ASCOT-LLA** - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (Англо-Скандинавское исследование, показавшее эффективность аторвастатина 10 мг в предупреждении ССО, в частности ишемического инсульта, у больных с АГ)
- ASTEROID** - A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden (Исследование, показавшее

возможность регрессии объема атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у лиц с нормальным уровнем холестерина, принимавших розувастатин 40 мг/сут)

AVERT - Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment (Исследование, показавшее преимущества длительной терапии аторвастатином на течение ИБС по сравнению с внутрисосудистой баллонной ангиопластикой)

АТЛАНТИКА - АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности (Исследование, проведенное в России по изучению препарата генерика аторвастатина Аториса 10-80 мг/сут)

В

BIP-Bezafibrate Infarction Program (Исследование, в котором оценивалось влияние безафибрата 400 мг на предупреждение ССО у больных, перенесших ИМ)

С

CARDS - Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Исследование, доказавшее эффективность применения аторвастатина в дозе 10 мг у больных с СД 2 типа в первичной профилактике ССО)

CARE - Cholesterol and Recurrent Events (Исследование, в котором изучали правастатин у больных с ИБС и ИМ в анамнезе, но с умеренным уровнем ХС-ЛНП, которое доказало необходимость назначения статинов у больных высокого риска, безотносительно уровня ХС)

CDP - Coronary Drug Project (Исследование, проходившее в период, когда статины еще не вошли в клиническую практику, и в котором оценивалось влияние никотиновой кислоты на предупреждение ССО)

CLAS - Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии CLAS I-II (колестипол 30 г + никотиновая кислота 4 г))

CORONA - Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (Исследование,

в котором изучалось влияние розувастатина на предупреждение ССО у пожилых больных, с ишемической кардиопатией и СН III-IV функционального класса по классификации NYHA)

на Аториса 10-40 мг/сут по изучению его влияния на показатели функции эндотелия, СРБ, эластичности и жесткости сосудистой стенки у пациентов с документированной ИБС и гиперлипидемией

D

DAIS - Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (Исследование, в котором оценивалось влияние фенофибрата 200 мг/сут на течение атеросклероза у больных с СД II типа в коронарных артериях по данным повторной коронарографии)

E

ENHANCE - Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression (Исследование, в котором сравнивали два режима терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг на динамику ТИМ у больных с СГХС; исследование не показало преимуществ комбинации по сравнению с монотерапией)

F

FATS - Familial Atherosclerosis Treatment Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарографии при лечении колестиполом 30 г и ловастатином 40 мг; колестиполом 30 г и никотиновой кислотой 4 г)

FIELD - Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Многоцентровое рандомизированное исследование фенофибрата у больных с СД 2 типа с целью оценки влияния терапии на предупреждение ССО. Исследование показало, что фенофибрат более эффективно влиял на снижение частоты осложнений, связанных с поражением микроциркуляторного русла и в незначительной степени снижал частоту макрососудистых осложнений)

ФАРВАТЕР - Эффективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ. Открытое проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование генерика аторвастати-

G

GISSI - Prevention Study - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц перенесших ИМ)

GISSI-HF - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц с СН, в этом же исследовании розувастатин 10 мг/сут не показал каких либо преимуществ у больных с СН)

H

HATS - HDL - Atherosclerosis Treatment Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниацином замедленного высвобождения 2-4 г с симвастатином 10-20 мг/сут в течение 3 лет в снижении риска смерти, ИМ, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации)

HHS - Helsinki Heart Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность гемфиброзила 1200 мг/сут в предупреждении смертельных исходов и ИМ, особенно у больных с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛВП)

HPS - Heart Protection Study (Самое крупное исследование со статинами с участием 20526 пациентов, показавшее достоверное снижение риска общей смертности, количества ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов, в первичной и вторичной профилактике, у мужчин и женщин, у лиц с различным исходным уровнем ХС при терапии симвастатином 40 мг в течение 5 лет)

I

IDEAL - Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering (Рандомизированное исследование, не показавшее преимущества агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению со «стандартной» терапией симвастатином 20-40 мг/сут у пациентов с ИБС в предупреждении «больших» коронарных событий)

ILLUMINATE - Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Исследование с применением торсетрапиба, ингибитора белка-переносчика эфиров ХС. Гипотеза о возможности предупреждения осложнений атеросклероза при значительном повышении ХС-ЛВП с использованием торсетрапиба в этом исследовании не подтвердилась; в группе, получавшей торсетрапиб, наблюдали большее число смертельных исходов от ССО)

IMPROVE-IT - Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Исследование, в котором изучается влияние комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных после ОКС)

INTER-ARS - Comparison of the efficacy and safety of generic atorvastatin versus original atorvastatin in the patients of high coronary risk with hyperlipidemia (Исследование, в котором сравнивались параметры фармакокинетики оригинального аторвастатина (Липримар) и генерического аторвастатина (Аторис). В этой работе не было получено разницы в концентрации двух препаратов как по эффекту на липиды, так и по показателям фармакокинетики)

J

JUPITER - Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (Исследование по первичной профилактике, показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект по снижению ССС и общей смертности при лечении розувастатином 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском ССО, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка)

K

KAPS - Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (Сравнительное рандомизированное плацебо контролируемое исследование по первичной профилактике каротидного и феморального атеросклероза. Исследование по применению правастатина в дозе 40 мг/сут было проведено у 447 мужчин в течение 3 лет. В группе правастатина прогрессирование средней ТИМ было на 45% меньше, чем в группе плацебо)

L

LAARS - LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (Исследование LAARS показало улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных СГХС, получавших комбинированную терапию: аферез ЛНП + симвастатин 40 мг/сут, по сравнению с группой, получавшей только симвастатин 40 мг/сут)

LCAS - Lipoproteins in Coronary Atherosclerosis Study (Исследование регрессии коронарного атеросклероза при монотерапии флувастатином 40 мг/сут и комбинированной терапии колестилолом и флувастатином 40 мг/сут)

LIPID - Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Исследование по долговременному применению правастатина в дозе 40 мг/сут у пациентов с ИБС и умеренной ГХС в котором наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности и осложнений ИБС; в исследовании также была показана хорошая переносимость и безопасность правастатина при длительном применении)

LIPS - Lescol Intervention Prevention Study (Двойное-слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики, показавшее, что лечение флувастатином 80 мг/сут способствовало снижению количества ССО у больных после успешной ангиопластики)

M

MARS - Manitored Atherosclerosis Regression Study (Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование с повторной количественной коронарографией)

по применению ловастатина у пациентов с коронарным атеросклерозом)

MERCURI - Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (Исследование по изучению эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина. В двух (MERCURI 1 и MERCURI 2) сравнительных 16 недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10-20 мг в сутки по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС-ЛНП согласно критериям NCEP ATP и EAS)

MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (В рамках многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана референсная база по определению возрастных норм коронарного кальция)

METEOR - Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin (В исследовании METEOR показана возможность обратного развития ТИМ под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 24 месяцев у лиц, относящихся к группе низкого риска с гиперхолестеринемией)

MIRACL - Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (Двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, показавшее, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24-96 часов после начала ОКС, снижает смертность и количество нефатальных ишемических событий в последующие 16 недель)

MONICA - Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (Эпидемиологический проект ВОЗ MONICA, в котором проведен мультивариантный анализ связи динамики традиционных ФР с сердечно-сосудистой смертностью, а также с заболеваемостью ИБС и мозговым инсультом)

MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial (Проспективное исследование по изучению основных факторов риска ИБС, включая липиды сыворотки крови у мужчин 35-57 лет (361662 человека). Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л),

начиная с которого регистрировался значительный рост смертности от ИБС за 12-летний период наблюдения)

MSS - Moscow Statins Survey (Московское исследование по изучению назначения статинов в поликлиниках г. Москвы)

N

NASDAC - New Atorvastatin Starting Doses- A Comparison («Новые стартовые дозы аторвастатина-сравнение». 8-недельное сравнительное исследование разных стартовых доз аторвастатина 10-80 мг/сут)

O

ORION - Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation («Исходы при лечении розувастатином на каротидную атерому: наблюдение с помощью магнитного резонанса». Современное регрессионное сравнительное исследование с розувастатином 5 и 40 мг/сут у больных с гиперхолестеринемией и стенозами в сонных артериях, продолжительность 24 месяца. По результатам работы, через 2 года терапии, количество «опасных» бляшек уменьшилось на 41,4%, разницы по морфологии атеросклеротических бляшек у лиц на терапии розувастатином 5 мг и розувастатином 40 мг получено не было)

ORIGIN - Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Текущее исследование по изучению применению гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа)

ОСКАР - Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (Российское эпидемиологическое исследование, в котором показана низкая частота назначения статинов в различных городах России и низкая приверженность пациентов к назначаемой терапии)

P

PROCAM - PROspective Cardiovascular Münster Study (Внутрипопуляционное исследование в г. Мюнстер, Германия, в

котором изучалось влияние факторов риска на вероятность развития ИМ и была выявлена взаимосвязь ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, высокой концентрации ТГ и умеренно повышенных значений ХС-ЛНП и риска развития ИБС)

R

PROSPER - Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Рандомизированное, плацебо контролируемое исследование, показавшее эффективность терапии правастатином 40 мг/сут у пожилых пациентов, в возрасте 70-82 года с высоким риском ИБС или ишемического инсульта; по результатам исследования терапия правастатином в течение 3 лет снижает риск ИБС у пожилых пациентов на 24%)

PROVE IT - TIMI 22 - Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (В рандомизированном исследовании по применению агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с правастатином 40 мг/сут у пациентов с ОКС было установлено, что снижение уровня ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л (при агрессивной терапии), более эффективно в предупреждении повторных сердечно-сосудистых событий, чем достижение стандартного уровня ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л (при терапии правастатином))

REVERSAL - Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (Исследование с использованием методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут)

РОЗА - РОЗувастатин у пациентов с артериальной гипертонией. Программа «РОЗА» ставила своей целью оценить влияние немедикаментозных мероприятий и лечения розувастатином на липидный спектр и артериальное давление у больных с леченной артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией. Лечение розувастатином позволило снизить ОХС на 35%, ХС-ЛНП на 40%, ТГ на 23%, ИА

на 39% и повысить ХС-ЛВП на 12%, благодаря чему достигли целевого уровня ХС-ЛНП у 61% больных, ХС-ЛВП у 70% и ТГ у 73% пациентов

S

SAFARI - The Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (В исследовании сравнивались монотерапия симвастатином 20 мг, монотерапия фенофибратом 160 мг или комбинация фенофибрата 160 мг с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП. За 12 недель лечения уровень Тг на комбинации снизился на 43%, ХС-ЛНП – на 31,2%, уровень ХС-ЛВП повысился на 18%)

SEAS - Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (В исследовании SEAS основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) позволила добиться значительного снижения уровня ХС-ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) и снижения частоты ишемических событий на 22%, вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было)

SHARP - Study of Heart and Renal Protection (Рандомизированное исследование с «твердыми» конечными точками проводится в настоящее время у пациентов с ХПН, принимающих комбинированную терапию эзетимиб/симвастатин)

SPARCL - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное у пациентов с инсультом или ТИА (в течение 6 месяцев до рандомизации) и без ИБС показало, что применение аторвастатина 80 мг/сут снижало количество инсультов и кардиоваскулярных событий у этих пациентов)

STELLAR - Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rozuvastatin (В исследовании изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут по сравнению с

аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут или правастатином 10, 20 или 40 мг/сут у пациентов с гиперхолестеринемией)

4S - Scandinavian Simvastatin Survival Study (По результатам плацебо контролируемого исследования 4S было впервые показана возможность существенно снижать сердечно-сосудистую (-42%) и общую (-30%) смертность у больных с высоким уровнем ХС, перенесшим ИМ, которые в течение 5 лет получали симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки)

T

TNT - Treating to New Targets Study (В исследовании изучалась эффективность и безопасность длительного снижения уровня ХС-ЛНП (< 2,6 ммоль/л) у пациентов со стабильной ИБС, находящихся на терапии аторвастатином 10 мг или 80 мг в сутки)

U

UCSF SCOR - University of California, San Francisco, Specialized Center for Research (Рандомизированное исследование проводилось у 72 лиц с семейной гиперхолестеринемией без ИБС. Прием гиполипидемических

препаратов (колестипол, ниацин, ловастатин) в течение 26 месяцев способствовал существенному регрессу коронарного атеросклероза как у женщин, так и у мужчин. Средний процент изменения площади стеноза коррелировал со степенью снижения уровня ХС-ЛНП с 7,32 +/- 1,5 до 4,45 +/- 1,6 ммоль/л)

V

VA-HIT - Veterans Affairs High-Density Lipoprotein term Evaluation Intervention (В рандомизированном двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании было впервые показано, что у пациентов с ИБС и исходно сниженным уровнем ХС-ЛВП, лечение гемфиброзилом в дозе 1200 мг в сутки приводило к достоверному снижению числа случаев нефатального ИМ)

W

WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study (В этом исследовании по первичной профилактике атеросклероза у мужчин 45-64 лет с высоким риском была доказана эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут по влиянию на сердечно-сосудистую смертность)

СОДЕРЖАНИЕ

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЭПИДЕМИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕ И РОССИИ	13
2. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	13
3. ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ (Н.В. Перова)	14
4. МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ (Н.В. Перова)	15
4.1. Аполипопротеины	15
4.2. Липопротеины	16
4.2.1. Хиломикроны	16
4.2.2. Липопротеины очень низкой плотности	16
4.2.3. Липопротеины промежуточной плотности	17
4.2.4. Липопротеины низкой плотности	17
4.2.5. Липопротеины высокой плотности	17
4.2.6. Липопротеин(а)	17
4.3. Основные ферменты, рецепторы и белки-переносчики липидов.	
Липазы липопротеинов	18
4.3.1. Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза	18
4.3.2. β -Гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим А-редуктаза	18
4.3.3. ЛНП-рецептор	19
4.3.4. Белок, подобный ЛНП-рецептору	19
4.3.5. Другие рецепторы к липопротеинам	19
4.3.6. Белки, переносящие липиды	20
4.3.7. Метаболические взаимоотношения между липопротеинами	20
5. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА (В.В. Кухарчук)	20
6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ (В.Н. Титов)	22
6.1. Анализ липидов, нормальные значения, критерии оценки образца	22
6.2. Фенотипирование гиперлипидемий	22
6.3. Методы диагностики дислипидемии	24
7. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА (Т.В. Балахонова, Ю.Г. Матчин Ю.Г., В.Е. Сеницын)	24
7.1. Ультразвуковое исследование артерий при гиперхолестеринемии	24
7.1.1. Дисфункция эндотелия	24
7.1.2. Утолщение комплекса интима-медиа	25
7.1.3. Атеросклеротическая бляшка	26
7.1.4. Лодыжечно-плечевой индекс давления	27
7.1.5. Рекомендуемая схема ультразвукового исследования артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена	27
7.2. Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)	27
7.3. Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий	29
7.4. Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС	30

8. ЛИПИДЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА	
(Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова)	32
8.1. Международные и российские эпидемиологические исследования	32
8.2. Географические вариации липидов	33
8.3. Проспективные эпидемиологические исследования	33
8.4. Основные результаты исследований случай-контроль	35
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	35
9. ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	
(А.В. Сусеков, Н.Б. Горнякова, М.Ю. Щербакова)	36
9.1. Алгоритмы диагностики СГХС	36
9.2. ДНК диагностика СГХС	37
9.3. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии	37
9.4. Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии	37
9.5. Общие принципы ведения и лечения больных с СГХС	38
9.5.1. Дети и взрослые	38
9.5.2. Женщины	38
9.5.3. Периодичность наблюдения	38
9.5.4. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СГХС	39
9.5.5. Лечение больных с СГХС	39
9.5.5.1. Диета	39
9.5.5.2. Физическая активность	39
9.5.5.3. Курение	39
9.5.5.4. Медикаментозная терапия больных с СГХС	39
9.5.5.5. Радикальные методы лечения СГХС	40
9.5.5.6. Медикаментозное лечение больных с СГХС в педиатрической практике	40
10. ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (М.Г. Бубнова)	40
10.1. Метаболические расстройства	41
10.1.1. Сахарный диабет 2 типа	41
10.1.2. Ожирение	41
10.1.3. Частичная липодистрофия	42
10.2. Заболевания почек	42
10.2.2. Нефротический синдром	42
10.2.3. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, трансплантация почек	42
10.3. Заболевания печени и желчного пузыря	42
10.3.1. Жировая болезнь печени	43
10.4. Гормональные воздействия	43
10.4.1. Синдром поликистозных яичников	43
10.4.2. Гипотиреоз	43
10.5. Алиментарная дислипидемия, алкоголь, курение	43
10.6. Сердечно-сосудистые препараты и липиды	44
11. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ	
(М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов)	45
11.1. Диетическая терапия	45
11.2. Физическая активность	46
11.3. Прекращение курения	47
12. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ	
(А.В. Сусеков, В.О. Константинов, М.Ю. Зубарева, Н.Б. Горнякова)	47

12.1. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (Статины)	47
12.1.1. Доказательная база для ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы	48
12.1.1.1. Правастатин (Липостат®, BMS, США)	48
12.1.1.2. Симвастатин (Зокор®, MSD, США)	48
12.1.1.3. Флувастатин (Лескол® Форте, Новартис, Швейцария)	49
12.1.1.4. Аторвастатин (Липримар®, Пфайзер, США)	49
12.1.1.5. Розувастатин (Крестор®, АстраЗенека, Великобритания)	50
12.1.2. Статины-генерики	50
12.1.2.1. Генерики симвастатина	51
12.1.2.2. Генерики аторвастатина	51
12.1.3. Лечение статинами отдельных категорий больных	52
12.1.3.1. Дети	52
12.1.3.2. Женщины	52
12.1.3.3. Пожилые пациенты	52
12.1.3.4. Сахарный диабет 2 типа	52
12.1.3.5. Гиполипидемическая терапия ВИЧ-инфицированных больных	53
12.1.3.6. Больные с ХПН и пересаженными органами	53
12.1.3.7. Больные, перенесшие операции на сосудах сердца	53
12.1.3.8. Больные с острым коронарным синдромом	53
12.1.4. Безопасность терапии статинами	53
12.1.4.1. Предостережения и противопоказания к назначению статинов	53
12.1.4.2. Способы контроля безопасности при терапии статинами	54
12.1.5. Статины и печень	54
12.1.5.1. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ)/неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)	54
12.1.5.2. Статины и цирроз печени	54
12.1.5.3. Комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени	55
12.1.6. Статины и мышечная система	55
12.1.7. Статины и почки	56
12.1.8. Статины и нервная система	56
12.2. Дериваты фиброевой кислоты (Фибраты)	56
12.3. Никотиновая кислота и ее производные	59
12.4. Секвестранты желчных кислот (Ионообменные смолы)	61
12.5. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.....	63
12.6. Ингибитор кишечной абсорбции холестерина (Эзетимиб, Schering-Plough/MSD)	64
12.7. Комбинированная гиполипидемическая терапия	66
13. ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде)	68
14. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ (Г.А. Коновалов, В.В. Кухарчук, С.Н. Покровский)	72
15. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	77

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЭПИДЕМИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕ И РОССИИ

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 году на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то по данным ВОЗ в 2000 году ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 году в мире от ССЗ умерло 15 миллионов людей и по прогнозам экспертов к 2020 году эта цифра может достичь 25 миллионов. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного АД, курения. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов (ХС-ЛНП, ТГ) и низкий уровень ХС-ЛВП в плазме крови являются одними из важнейших ФР развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза ХС - статинов, позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от ССЗ. Результаты клинических

исследований с «твердыми» конечными точками со статинами послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению статинов у больных с ОКС, АГ, СД 2 типа, у лиц, перенесших ТИА или инсульт, у пожилых больных. Последние годы ознаменовались значительным пересмотром существующих целевых уровней ХС-ЛНП в сторону их снижения у больных с высоким и очень высоким риском смерти от ССЗ. По данным европейского исследования **EUROASPIRE**, в котором ведется наблюдение за динамикой ФР и ССЗ, в Европе назначение статинов за последнее десятилетие возросло с 32,2% до 88,8%. Однако достижение целевых уровней ХС-ЛНП остается пока на уровне 40%. Одна из основных проблем по улучшению терапии статинами как в Западной, так и в Восточной Европе заключается в низкой приверженности больных к терапии статинами. В Российской Федерации ситуация с применением статинов остается далекой от оптимальной. Основная задача настоящих рекомендаций состоит в том, чтобы преодолеть этот недостаток.

2. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение, классификация, уровень доказанности.

Клинические рекомендации созданы для того, чтобы помочь практическим врачам в принятии решений относительно врачебной тактики в конкретных клинических ситуациях.

Настоящие рекомендации подготовлены с целью помощи практическим врачам в правильной постановке диагноза, определении лечебной стратегии, оценке степени риска

развития и прогрессирования атеросклероза, результатов лечения и наблюдения пациентов с различными нарушениями липидного обмена.

Коррекция ФР и терапия ДЛП включает в себя немедикаментозные меры профилактики атеросклероза и медикаментозную терапию ДЛП. Для оценки реальной пользы назначаемого вмешательства рекомендуется пользоваться таблицами по классификации рекомендуемых вмешательств (Таблица 1) и уровню их доказанности (Таблица 2).

Таблица 1

Классификация рекомендуемых вмешательств

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезны и эффективны
Класс IIa	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства, вида терапии перевешивают противоположное мнение
Класс IIb	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства, вида терапии менее очевидны и носят противоречивый характер
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапии не подтверждена в исследованиях и в некоторых случаях может принести вред

Таблица 2

Уровень доказанности

Уровень А: Данные получены при проведении многочисленных рандомизированных клинических исследований
Уровень В: Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований.
Уровень С: Данные основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи.

* Таблицы адаптированы с разрешения авторов рекомендаций «AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic vascular Disease:2006 Update».

3. ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Основными липидами плазмы крови человека являются ХС, эфиры ХС, ТГ, ФЛ, а также длинноцепочечные ЖК в составе ТГ, ЭХС и ФЛ. Все молекулы липидов входят в состав липопротеиновых частиц. ХС и ФЛ являются структурными компонентами всех клеточных мембран. Неэстерифицированный (свободный) ХС является предшественником желчных кислот, стероидных, в частности, половых гормонов, витамина Д. ФЛ являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран и внешнего слоя липопротеиновых частиц. ТГ - гидрофобные эфиры ЖК и глицерина, которые поступают в кровотоки либо в составе хиломикронов, либо липопротеинов очень низкой плотности. В процессе липолиза из этих частиц образуются соответственно ремнанты ХМ или ЛПП и свободные ЖК.

Синтез ХС происходит во всех клетках организма, но наиболее интенсивно - в гепатоцитах. ХС синтезируется из ацетил-КоэнзимаА (КоА), реакция катализируется

ферментом β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-(ГМГ-КоА)-редуктазой, который является ключевым на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту.

В мембранах клеток ХС влияет на их биофизическое состояние, в частности, обеспечивая жесткость и проницаемость мембраны. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вakuоли. Процесс этерификации ХС происходит при участии фермента ацил-холестерин ацилтрансферазы (АХАТ). Эфиры ХС являются формой запаса внутриклеточного ХС, который при необходимости высвобождается из эфиров и входит в состав клеточных мембран. В отличие от внутриклеточной реакции этерификации, этерификация ХС в плазме крови происходит при участии фермента: лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Четкого представления о нормальном уровне ХС в плазме нет. До недавнего времени нормальное содержание общего ХС плазмы крови составляло 4,0-6,5 ммоль/л,

однако в настоящее время уровень ОХС ≥ 5 ммоль/л считается повышенным. После однократного приёма жирной пищи уровень ХС в крови не повышается, однако если пищу с высоким содержанием насыщенных жиров употреблять регулярно и длительно, то это, несомненно, приведет к повышению концентрации ОХС в крови.

ТГ представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими ЖК. ТГ накапливаются в жировой ткани и являются резервным источником энергии, которая расходуется в случае длительной физической нагрузки или при недостаточном питании (голодании). Распад ТГ в жировых депо осуществляется с участием специфических липаз. В плазме крови ТГ находятся в составе наиболее крупных липопротеиновых частиц - ХМ и ЛОНП. Липолиз хиломикрон и ЛОНП осуществляется при участии фермента периферической ЛПЛ, молекулы которой связаны с эндотелием капилляров. В результате распада ТГ, находящихся в ядре ХМ и ЛОНП, образуются более мелкие и плотные частицы, которые называются ремнантами ХМ и липопротеинами промежуточной плотности (ЛПП). С участием другого фермента – печёночной липазы происходит частичный липолиз триглицеридного ядра ЛПП, в результате чего образуются ЛНП и свободные жирные кислоты. В норме уровень ТГ в сыворотке крови, взятой натощак, колеблется от 0,5 до 2,0 ммоль/л у мужчин и до 1,5 ммоль/л у женщин; уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л считается ФР сердечно-сосудистых заболева-

ний. Уровень ТГ в крови резко возрастает в первые часы после приёма пищи, особенно жирной. Такое состояние обозначают как постпрандиальная липемия.

Основными ФЛ плазмы крови являются фосфатидилхолин (лецитин) и сфингомиелин. В молекуле ФЛ выделяют полярную «головку», образованную фосфорной кислотой и азотистым основанием и ориентированную к наружной водной фазе, и участок неполярных цепей насыщенных и/или ненасыщенных ЖК, направленных к гидрофобному ядру липопротеиновой частицы. ФЛ играют роль пограничного слоя между плазмой крови и гидрофобным ядром липопротеиновой частицы, состоящим из ЭХС и ТГ. Уровень ФЛ в сыворотке крови в норме колеблется от 2,3 до 3,0 ммоль/л.

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) транспортируются в плазме крови в связанной с альбумином форме из места их хранения в составе ТГ жировой ткани к местам утилизации – печени и мышцам. В результате действия липазы в плазму крови высвобождаются НЭЖК и глицерин, этот процесс стимулируется стрессом, голоданием и недостаточностью инсулина. Скорость обмена НЭЖК очень велика. Основными местами их окисления в состоянии покоя являются печень и сердце, а во время физических нагрузок – скелетные мышцы. Значительная часть НЭЖК захватывается печенью и подвергается реэтерификации, с образованием ТГ и ФЛ. Концентрация НЭЖК в плазме крови человека в норме колеблется от 0,4 до 0,8 ммоль/л.

4. МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

4.1. Аполипопротеины

Аполипопротеины являются специфическими белками липопротеиновых частиц. Их также называют апопротеинами.

Апопротеины выполняют три основные функции: способствуют растворению ЭХС и ТГ посредством взаимодействия с ФЛ; регулируют реакции липидов с ферментами ЛХАТ, ЛПЛ, печёночной липазой; связывают липопротеины с рецепторами на поверхности клеток. Каждая липопротеиновая частица

имеет в своем составе один или несколько апопротеинов, которые во многом определяют ее функциональные свойства.

Аполипопротеин А

Аполипопротеины (апо А) являются главными белковыми компонентами ЛВП и подразделяются на апо А-I и апо А-II. Апо А-I обеспечивает связывание частицы ЛВП с соответствующими рецепторами. Если в частице ЛВП обнаруживают оба апопротеина, то апо А-II способствует улучшению липид-

связывающих свойств апо А-I. Помимо своей рецепторной функции апо А-I является ко-фактором фермента ЛХАТ.

Аполипопротеин В

Аполипопротеин В (апо В) - наиболее крупный апопротеин, он гидрофобен и гетерогенен: выделяют два подкласса апопротеина В: апо В-100 и апо В-48. Апо В-100 входит в состав ЛОНП, ЛПП и ЛНП, тогда как апо В-48, обнаруживают только в ХМ. Апо В-100 синтезируется в печёночных клетках и является лигандом (связывающим элементом) ЛНП к рецепторам, которые по наименованию апо-белка, обозначают как апо В-рецепторы. Апо В-48 синтезируется в эндотелии кишечника и входит в состав хиломикрон и ремнантов хиломикрон, однако, в отличие от апопротеина В-100, таким лигандом не является, и ремнанты хиломикрон удаляются из крови посредством рецепторов, которые «распознают» апопротеин Е, который также является структурным апобелком ремнант хиломикрон.

Аполипопротеины С

Аполипопротеины С (апо С) представляют собой три различных апопротеина, которые входят в состав как ЛОНП, так и в минимальных количествах ЛВП. Апо С-I является активатором фермента ЛХАТ, апо С-II – активатором фермента ЛПЛ, апо С-III оказывает ингибирующий эффект на этот фермент.

Аполипопротеин Е

Аполипопротеин Е (апо Е) находится в составе липопротеиновых частиц: ХМ, ЛОНП, ЛПП и ЛВП. Изначально он поступает в плазму крови в составе «насцентных» (вновь синтезированных) ЛВП. В дальнейшем на различных этапах метаболизма липопротеинов, этот апобелок переходит на другие липопротеиновые частицы. Апо Е обладает рядом функций, в частности, обеспечивает лиганд-рецепторное взаимодействие липопротеиновых частиц с рецепторами, в результате чего происходит перенос ХС и его эфиров из крови в клетки тканей и органов, главным образом в печень.

4.2. Липопротеины

Липиды транспортируются в крови в составе сложных надмолекулярных комплексов – липопротеинов. Липопротеины пред-

ставляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, в состав которых входят молекулы апобелков, свободного ХС, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов. Полярные части молекул апобелков, фосфолипидов и свободного ХС образуют внешний, гидрофильный слой липопротеиновых частиц, в то время как эфиры ХС и ТГ составляют их гидрофобное ядро.

Основными липопротеинами, в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков, являются: ХМ, ЛОНП, ЛПП, ЛНП, ЛВП.

4.2.1. Хиломикроны

Хиломикроны являются наиболее крупными и, вместе с тем, легкими липопротеиновыми частицами. Их плотность составляет 0,95 г/мл. ХМ осуществляют транспорт экзогенных липидов, преимущественно ТГ и, в меньшей степени, ХС к тканям. ЖК, глицерин, моноглицериды, освобожденные из пищевых жиров в кишечнике под действием кишечных липаз, абсорбируются энтероцитами с последующей реэтерификацией в ТГ. В процессе формирования ХМ липиды связываются с апо В-48. В состав ХМ входят и другие функционально важные апопротеины: апо А, апо С, апо Е. В плазме крови ХМ обмениваются апобелками с ЛВП: их апо А переходят к ЛВП, в обмен на апо С и апо Е. Апопротеин Е является вторым, кроме апо В-100, лигандом для клеточных рецепторов. Ремнанты ХМ способны проникать путем эндоцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут участвовать в образовании атеросклеротической бляшки. Поэтому гиперлипидемия, развивающаяся сразу после приёма пищи и характеризующаяся высоким содержанием в плазме крови ТГ, но не ХС, и длящаяся всего несколько часов, может, при определенных обстоятельствах, способствовать развитию атеросклероза.

4.2.2. Липопротеины очень низкой плотности

ЛОНП по структуре и составу сходны с ХМ, но синтезируются в печени. Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл. Основные структурно-функциональные белки ЛОНП: апо В-100, апо Е и апо С-I, С-II, С-III.

ЛОНП в основном состоят из эндогенных ТГ и, в меньшей степени, из эфиров ХС, поэтому их повышенное содержание в плазме крови проявляется ГТГ. ГТГ часто выявляется у больных с инсулиннезависимым СД, гипотиреозом, ожирением. ГТГ в сочетании с низким уровнем липопротеинов высокой плотности, является фактором риска развития атеросклероза.

ЛОНП подвергаются липолизу в плазме и превращаются в ЛПП.

4.2.3. Липопротеины промежуточной плотности

ЛПП содержат в своем составе больше эфиров ХС, нежели ЛОНП. Основные транспортные и функциональные белки ЛПП: апо В-100 и апо Е. Благодаря этим апобелкам ЛПП связываются с соответствующими рецепторами печени. Плотность ЛПП составляет 1,006-1,019 г/мл. Повышенная концентрация в крови ЛПП проявляется ГХС и ГТГ. Довольно редко в клинической практике встречается изолированное повышение ЛПП, которое обусловлено наследственным дефектом печеночной ЛПЛ и сопровождается прогрессирующим атеросклерозом. В норме часть ЛПП захватывается рецепторами печени, а часть гидролизуется и превращается в ЛНП.

4.2.4. Липопротеины низкой плотности

Удельная плотность ЛНП составляет 1019-1063 г/мл. Они состоят в основном из эфиров ХС, их функциональным апопротеином является апо В-100. Повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с развитием атеросклероза в коронарных артериях. Однако, для того чтобы ЛНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации. Причиной модификации чаще всего является процесс перекисного окисления ЛНП. Окисленные ЛНП изменяют свои свойства в двух направлениях: в первую очередь, нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, во вторую - они становятся активными хемоаттрактантами (раздражителями) для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь

в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛНП и превращаются в пенистые клетки, т.е. клетки переполненные эфирами ХС. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества - факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате усиливаются процессы проницаемости эндотелия, что ведет к росту атеросклеротической бляшки, и, в конечном итоге, к сужению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба. Именно ХС-ЛНП, учитывая его важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, является главной мишенью гиполлипидемической терапии.

Выделяют подфракцию мелких плотных частиц ЛНП (частицы типа В), которые плохо связываются с ЛНП-рецептором и поэтому долго циркулирует в кровотоке, подвергаются окислению, проникают в субэндотелиальное пространство, захватываются макрофагами и участвуют в формировании атеросклеротической бляшки по уже известному пути.

4.2.5. Липопротеины высокой плотности

ЛВП (их плотность находится в пределах 1,063-1,210 г/л) являются антиатерогенными липопротеиновыми частицами, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Выделяют два подкласса ЛВП: ЛВП-2 и ЛВП-3. ЛВП-3 имеют дискоидную форму, и именно они обеспечивают выведение ХС из периферических клеток и макрофагов, превращаясь в ЛВП-2, сферические частицы, богатые эфирами ХС и фосфолипидами. Апобелки апо А-I и апо А-II являются основными белками ЛВП, посредством которых ЛВП связываются с рецепторами печени.

Уровень ХС-ЛВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза, чем ниже содержание ХС-ЛВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.

4.2.6 Липопротеин(а)

Лп(а) это атерогенная липопротеиновая частица с плотностью 1,051-1,082 г/мл, со

средним диаметром 26 нм. Лп(а) представляет собой частицу похожую на ЛНП, но основным отличием между ними является наличие в составе Лп(а) молекулы уникального апо-белка апо(а), ковалентно связанного с молекулой апо В-100. Показано, что первичная структура активных участков апо(а) имеет 98% гомологии с молекулой плазминогена. Это структурное сходство обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбоза. Концентрация Лп(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. Лп(а) рассматривается в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза.

4.3. Основные ферменты, рецепторы и белки-переносчики липидов. Липазы липопротеинов

Липолитическая активность, проявляющаяся после внутривенного введения гепарина, обусловлена двумя триглицеридлипазами. Внепечёночная или липопротеинлипаза (ЛПЛ) находится главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах, где она связана цепями гликозаминогликанов с поверхностью капиллярного эндотелия. Она активируется апопротеином С-II и ингибируется хлоридом натрия или протамин сульфатом. Печёночная липаза локализуется на поверхности эндотелиальных печёночных клеток, на неё не действуют активаторы и ингибиторы ЛПЛ. Обе этих триглицеридлипазы обладают также активностью фосфолипазы А, особенно печёночная липаза. Обе липазы участвуют в катаболизме липопротеинов, обогащённых ТГ: ХМ и ЛОНП. Активность обеих липаз сопряжена с увеличением ХС-ЛВП.

Печёночная липаза, вероятно, вовлечена в катаболизм ремнантов, образующихся после действия липопротеинлипазы на ХМ и ЛОНП. Этот процесс происходит преимущественно в печени. Он включает гидролиз ещё остающихся ТГ, а также ФЛ ремнантных частиц, приводя в результате к образованию частиц ЛНП. Вторая роль печёночной липазы состоит в трансформации частиц ЛВП-2 обратно в частицы ЛВП-3 посредством гидролиза ТГ и ФЛ, находящихся в ЛВП-2.

Предполагается, что ЛПЛ и, вероятно, печёночная липаза обладают также функцией лигандов для связи с клеточными мембранами частиц липопротеинов, с которыми они образуют комплексы.

4.3.1 Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза – это фермент, синтезирующийся в печени, но проявляющий свою активность в плазме крови, где он катализирует трансэстерификацию ХС жирной кислотой из 2 позиции лецитина, которая может быть моно или полиненасыщенной. Молекулярный вес очищенного фермента – около 60 000 кД. Активность ЛХАТ в плазме крови определяется или с препаратами липопротеинов, или с искусственным субстратом, состоящим из смеси лецитина и свободного ХС. Активаторами фермента являются апо А-I, апо А-IV и апо С-I.

В эстерификации ХС с участием ЛХАТ чаще всего используется линолевая ЖК, находящаяся во 2 позиции лецитина. Физиологическим субстратом ЛХАТ, как предполагается, является ЛВП-3 из-за высокого содержания в них фосфолипидов. Образующиеся в результате зрелые частицы ЛВП-2 содержат, главным образом, эстерифицированный ХС, который затем транспортируется в печень и подвергается там катаболизму. Свободный ХС-ЛОНП и ЛНП тоже может служить в качестве субстрата для ЛХАТ. Таким образом, фермент ЛХАТ также участвует в катаболизме частиц, обогащённых ТГ, посредством удаления свободного ХС и лецитина с их поверхностного слоя.

4.3.2. β-Гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

ГМГ-КоА-редуктаза представляет собой гликопротеин с молекулярным весом 97 кД, который находится в эндоплазматическом ретикулуме всех клеток, обладает способностью синтезировать ХС, в частности, клеток печени, тонкого кишечника, надпочечников и гонад. Фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Его активность снижается конечными продуктами реакции, в том числе ХС, а также метаболитами, такими как 26-гидрокси-ХС.

Эндогенный синтез ХС снижается при экспозиции клеток с ЛНП, которые обеспечивают доставку к клетке ХС, тогда как ЛВП, которые осуществляют акцепцию ХС из клеток, оказывают обратный эффект. Фармакологические агенты, которые конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, блокируют эндогенный синтез ХС и посредством этого стимулируют активность ЛНП-рецепторов. В результате уровень ХС-ЛНП в плазме крови снижается.

4.3.3. ЛНП-рецептор

Было показано, что культивируемые фибробласты кожи от практически здоровых людей имеют на своей поверхности рецепторы, которые распознают и связывают апо В-100 - основной структурный апобелок ЛНП. Связанные ЛНП включаются в фибробласты в эндоцитозных везикулах. Затем эндоцитозные везикулы становятся эндосомами, в которых ЛНП диссоциируют от рецепторов. Последние возвращаются на поверхность клетки, а ЛНП подвергаются лизосомальному перевариванию. Это приводит к деградации апо В и гидролизу эфиров ХС. Образующийся свободный ХС контролирует скорость синтеза ХС в клетке посредством подавления активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Избыток свободного ХС реэстерифицируется в клетке ферментом АХАТ, которая использует для этих целей преимущественно олеиновую ЖК. Скорость синтеза ЛНП-рецепторов, таким образом, находится в обратной зависимости от внутриклеточного содержания ХС.

Более недавние исследования показали, что ЛНП-рецептор представляет собой одноцепочечный трансмембранный белок с отдельными доменами (активными участками). Рецепторы синтезируются в рибосомах, в эндоплазматическом ретикулуме и гликозилируются в аппарате Гольджи. Мутации гена, кодирующего ЛНП-рецептор, который локализуется в хромосоме 19, приводят к нарушению синтеза и/или функции ЛНП рецепторов и развитию заболевания - семейной (наследственной) ГХС.

Главная роль ЛНП-рецепторов – снабжение клеток достаточным количеством ХС,

который необходим для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов (например, кортикостероидов, половых гормонов) витамина D и нормального функционирования клеточных мембран. Поэтому печень, половые железы, надпочечники хорошо обеспечены ЛНП-рецепторами, а печень является основным местом катаболизма ХС, опосредованного рецепторами ЛНП. ЛНП-рецепторы также связывают ремнанты ЛОНП или ЛПП, а также подфракции ЛВП, которые содержат апо Е.

4.3.4. Белок, подобный ЛНП-рецептору

Ремнанты ХМ удаляются рецепторами печени, поскольку рецепторы распознают апо Е, но не апо В-48. При отсутствии апо Е, при дефиците апо Е или в присутствии его особых изоформ, как при типе III гиперлипопротеинемии, происходит накопление ремнантов в плазме крови. Кандидатом на роль рецептора ремнантов ХМ является недавно открытый белок, подобный ЛНП-рецептору. Его очень крупная молекула имеет способность связывать как апо Е-обогащенные ремнантные частицы, так и $\alpha 2$ -макроглобулин.

4.3.5. Другие рецепторы к липопротеинам

ЛВП-рецептор был идентифицирован в культуре фибробластов и гладкомышечных клеток. Его экспрессия стимулируется нагрузкой ХС. ЛВП-3 связывается более эффективно, чем ЛВП-2, и этот процесс сопровождается акцепцией свободного ХС из клеток. Печёночный ЛВП-рецептор, который распознает апо А-I, был также определён, его активность возрастает при нагрузке ХС. Не выяснен ряд вопросов, касающихся природы и механизмов действия этих двух рецепторов, также как их роль в обратном транспорте ХС.

Описаны два других липопротеиновых рецептора, хотя не ясно, в какой степени они участвуют в обмене липопротеинов *in vivo*. Ацетил ЛНП или скавенджер рецептор (рецептор «уборщик мусора») обнаружен в макрофагах и эндотелиальных клетках печени, он связывает и обеспечивает деградацию химически модифицированных ЛНП, вклю-

чая ацетилированные и окисленные ЛНП; весьма вероятно, что он играет важную роль в атерогенезе.

4.3.6. Белки, переносящие липиды

Передвижение эфиров ХС, ТГ и ФЛ между липопротеинами различных классов в плазме крови хорошо изучено, чего нельзя сказать о быстром обмене свободным ХС, который постоянно происходит. Перенос эфиров ХС от ЛВП к ЛОНП и ТГ в противоположном направлении опосредуется белком, переносящим эфиры ХС (БПЭХС). Посредством этого процесса обеспечивается выход эфиров ХС, накапливающихся в ЛВП в результате ЛХАТ реакции; в результате поддерживается постоянное передвижение ХС из клеток в плазму крови. Отсутствие или дефицит этого фактора приводит к накоплению эфиров ХС в ЛВП.

Другой белок, переносящий липиды, опосредует перенос ФЛ между липопротеинами, включая перенос лецитина к ЛВП, освобождающегося из хиломикрон и ЛОНП при их липолизе (гидролизе). Этот белок можно обозначают белком, переносящим фосфолипиды (БПФЛ).

4.3.7. Метаболические взаимоотношения между липопротеинами

Метаболизм липопротеинов является динамическим процессом, включающим передвижение как липидов, так и апопротеинов между индивидуальными классами липопротеинов, а также реакции, катализируемые ферментами; в результате это приводит к

опосредуемой рецепторами доставке ХС в клетки и обеспечению его оттока из клеток. ХМ транспортируют липиды, абсорбированные энтероцитами из просвета кишечника, сначала с лимфой в плазму крови; затем в кровотоке в капиллярах происходит деградация частиц ХМ до ремнантов под действием внепечёночной ЛПЛ, которая активируется апопротеином С-II. Ремнанты ХМ взаимодействуют с печёночными рецепторами, которые распознают на их поверхности апо Е. ЛОНП транспортируют в плазме крови эндогенно синтезированными в печени ТГ, в кровотоке, они подобно ХМ, подвергаются частичной деградации до ЛПП. ЛПП затем или захватываются ЛНП-рецепторами, распознающими как апо Е, так и апо В-100, которые содержатся в этих липопротеинах, или подвергаются дальнейшей деградации до ЛНП, которые содержат апо В-100, но не содержат апо Е. ЛНП подвергаются катаболизму через два основных пути, основной из них опосредуется ЛНП-рецептором. ЛВП имеют иное происхождение, их липиды происходят из свободного ХС и ФЛ, отщепляющихся от поверхностного слоя частиц ХМ и ЛОНП во время липолиза, а также из свободного ХС, акцептируемого из периферических клеток. Главный апопротеин ЛВП - апо А-I синтезируется как в печени, так и в тонком кишечнике. Насцентные ЛВП вначале представлены в плазме крови как подфракция ЛВП-3, но в конце концов превращаются в крупные частицы подфракции ЛВП-2 под действием фермента ЛХАТ, активатором которого является апо А-I.

5. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Этиология и патогенез

Атеросклероз – заболевание, поражающее артерии эластического типа, такие как аорта, подвздошные сосуды, а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей). Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических

бляшек. Это динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя, в конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией,

ИМ и кардиосклерозом, ведущим к прогрессирующей сердечной недостаточности. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающейся хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей.

В атерогенез вовлекается комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови и растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Вирхова). История научных исследований, направленных на выяснение сущности процессов, лежащих в основе развития атеросклероза, началась более 150 лет назад. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: **гипотеза «ответ на повреждение»** и **липидно-инфильтрационная гипотеза**. Многочисленные исследования в области липидологии и других областях показали, что обе гипотезы в принципе не противоречат и во многом дополняют одна другую.

Гипотеза «Ответ на повреждение», сформулированная американским исследователем Россом (Ross), ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и «пассивном» курении, повышение артериального давления вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности ГХС, обусловленная либо семейной предрасположенностью,

либо вредными привычками, в первую очередь, диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, десалирированные) липопротеины и целый ряд других, как эндогенных, так и экзогенных факторов. Каков бы ни был агент, вызвавший повреждение эндотелия, на его месте происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму.

Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и в близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы ваза-вазорум адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий (апоплексии) в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается «нормальным», до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии, и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложненного атеросклероза.

Липидная теория атеросклероза была выдвинута русским ученым, патоморфологом Н.Н. Аничковым, который еще в 1913 году в экспериментах на кроликах показал, что добавление ХС к обычному корму этих животных вызывает изменения в аорте, сходные с теми, которые наблюдаются у человека при атеросклерозе. В дальнейшем это научное направление получило развитие в работах ученых США, Англии, Германии, Японии и ряда других стран. В отличие от теории «Ответ на повреждение», сторонники этой гипотезы, считают, что пусковым моментом

в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрывка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, ИМ, инсультом.

Как видно из изложенного, последние стадии атеросклероза в обеих гипотезах описываются практически одинаково и не имеют противоречий.

Успехи последних лет в терапии и профилактике атеросклероза и его осложнений с помощью препаратов ингибиторов синтеза холестерина – статинов, во многом подтверждают правоту липидной теории. В то же время, еще раз необходимо подчеркнуть, что обе теории не являются взаимоисключающими, скорее наоборот, объясняя основные механизмы, лежащие в основе формирования атеросклероза и его осложнений, они открывают новые возможности в поисках более совершенной терапии этого недуга и его последствий.

6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ

6.1. Анализ липидов, нормальные значения, критерии оценки образца

Согласно данным Совета Экспертов и Методических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, которые опубликованы в 2004 году, верхняя граница нормального уровня ХС в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Эта цифра получена в результате проведенного в 1973-1976 гг. популяционного исследования в рамках международной программы липидных клиник. Однако, с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений, желательно, чтобы уровень ОХС в сыворотке крови не превышал 5,0 ммоль/л; ТГ - 1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП – 3,0 ммоль/л, а ХС-ЛВП был в пределах 1,0–1,89 ммоль/л.

6.2. Фенотипирование гиперлипидемий

Основу фенотипирования ГЛП исторически составляет метод ЭФ на бумаге, позже бумагу заменили гелем ацетат целлюлозы и агарозы. При ЭФ липопротеинов все фракции, которые используют при фенотипировании ГЛП, образованы одной молекулой белка – апо В, двумя ее изоформами апо В-48 и апо В-100. Большинство клинико-диагностических лабо-

раторий в результате ЭФ липопротеинов выдают сведения о типе ГЛП, именно эти типы ГЛП (фенотипы) являются той основой, которая необходима клиницисту для формирования эффективной терапии.

ГЛП типа I

При стоянии пробирки с плазмой крови на холоде ХМ всплывают на поверхность в виде сливообразного слоя, в то время как нижележащая плазма остается прозрачной. Этот тест нередко применяют для дифференциальной диагностики I и V типов ГЛП. В последнем случае плазма остается мутной из-за повышенного содержания ЛОНП. Для I типа ГЛП характерно изолированное повышение ХМ. ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Первичной причиной ГЛП I типа обычно является дефицит ЛПЛ или дефицит ее кофактора апопротеина С. В этих случаях нозологическая форма заболевания проявляется либо как семейная ГТГ I фенотипа, либо как семейная гиперхиломикронемия.

Наследственный дефект активности постгепариновой ЛПЛ или апо С-II проявляется с детства. Патогенез - нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ЛОНП с накоплением преимущественно пре-л-ХМ; I тип ГЛП встречается редко и обычно не ассоциируется с развитием атеросклероза. Однако ремнанты, об-

разующиеся в процессе гидролиза ХМ, могут при определенных обстоятельствах (дефект рецепторного связывания) быть атерогенными. I фенотип ГЛП иногда наблюдается у больных с системной красной волчанкой.

ГЛП типа IIa

IIa тип ГЛП характеризуется повышением концентрации ХС-ЛНП и ОХС, уровень ТГ находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. Семейная ГХС, полигенная ГХС, гипотиреоз – вот те нозологические формы, при которых чаще всего развивается ГЛП IIa типа. Патофизиология IIa типа заключается в накоплении в крови постремнантных ЛНП с развитием выраженной ГХС, уровни ТГ, ЛОНП сохраняются в пределах нормальных значений, уровень ХС-ЛВП может быть существенно снижен.

ГЛП типа IIb

При IIb типе ГЛП повышены уровни ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП. У лиц со IIb типом наблюдается комбинированная ГЛП, то есть повышены концентрации ОХС и ТГ. Этот тип ГЛП предполагает вероятность наличия различных врожденных дефектов в первичной структуре апопротеинов, эстераз и липидпереносящих белков (полигенная патология); результатом многих единичных мутаций является нарушение гидролиза ТГ в ЛОНП, содержащих олеиновую, линолевую и линоленовую ЖК. В эти полигенные нарушения липолиза не включают дефекты первичной структуры каталитического домена постгепариновой ЛПЛ и ее кофермента апо С-II. IIb тип ГЛП наблюдается у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией, СД 2 типа, нефротическим синдромом.

Вероятность развития атеросклероза у носителей IIb типа ГЛП высокая.

ГЛП типа III

III тип ГЛП проявляется повышением ЛПП и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушений липидного обмена, ассоциирующийся с фенотипом E2/E2 апобелка E, при котором рецепторы печени хуже, нежели при других фенотипах апо E, связывают ЛПП, которые накапливаются в плазме крови. Более того, III фенотип клинически

проявляется только при сочетании с нарушениями метаболизма, в частности, у больных с метаболическим синдромом и СД. При подозрении на III фенотип существенным подспорьем в диагностике является электрофорез сыворотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме в этом случае выявляется характерная широкая бета полоса, отражающая высокое содержание в крови ЛПП. Носители III типа ГЛП, страдающие вышеуказанными метаболическими расстройствами, имеют высокий риск развития атеросклероза.

ГЛП типа IV

IV тип ГЛП проявляется повышенной концентрацией ЛОНП и ТГ. Это распространенный тип ДЛП, он встречается у 40% больных с ГЛП. IV фенотип может быть отражением семейной ГТГ, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Природа моно-(поли)генного дефекта ГЛП IV типа остается неясной. В основе механизма развития лежит замедление гидролиза ТГ в составе пре-л-ЛОНП при нормальной активности постгепариновой ЛПЛ и нормальном рецепторном поглощении л-ЛОНП клетками путем апо E/B-100 рецепторного эндоцитоза. Семейную ГТГ фенотипа IV характеризует умеренная гипертриглицеридемия, которая связана с накоплением в плазме крови пре-л-ЛОНП. В комбинации с низкой концентрацией ХС-ЛВП этот фенотип обладает высокой атерогенностью, в особенности у больных с СД.

ГЛП типа V

V тип ГЛП встречается редко. Он характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ и ЛОНП, ТГ и умеренным повышением концентрации ХС. Нозологическая форма заболевания – семейная ГЛП типа V. Этиология остается неясной, возможно, что в основе этого метаболического нарушения лежит врожденная недостаточность активности β-лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Патогенез обусловлен нарушением синтеза пре-л-ХМ, пре-л-ЛОНП и пре-л-ЛНП моноеновых эфиров ХС. Следствием этого является накопление в плазме крови пре-л-ХМ, -ЛОНП и -ЛНП и нарушение поглощения клетками насыщенных и полиеновых ЖК.

Обычно четкой связи между V типом ГЛП и развитием атеросклероза нет. Однако выраженная ГТГ, которая сопутствует этому типу, опасна развитием острого панкреатита.

6.3. Методы диагностики дислипидемии

Современными физико-химическими методами определения гетерогенности ЛНП являются: капиллярный ЭФ, высокоэффективная жидкостная хроматография, зональное ультрацентрифугирование в вертикальном роторе и метод ЯМР-спектроскопии, которые дают идентичные результаты. Во фракции ЛНП выявляют четыре субфракции – большие, средние, малые и очень малые ЛНП. При этом процентное соотношение четырех субфракций ЛНП, которое получают при применении каждого из методов является разным; в силу этого положительная корреляция между относительными величинами отдельных субфракций ЛНП находится на грани достоверности. Это зависит от того, что в каждом из методов разделение субфракций ЛНП происходит на основании разных параметров: 1) при капиллярном ЭФ это заряд ЛНП, 2) при жидкостной хроматографии в геле это размеры и параметры поверхности ЛНП, 3) при зональном ультрацентрифугировании – это гидратированная плотность субфракций ЛНП, 4) при ЯМР-спектроскопии это оценка липидов, связанных с апо В-100. Наиболее достоверными данными соотношения субфракций ЛНП мы считаем те, которые получены методом

ЯМР-спектроскопии при определении гетерогенности неполярных липидов. Именно липиды, которые связаны с молекулой апо В-100 в каждой из субфракций ЛНП, и определяют конформацию, пространственную, стерическую форму молекулы и формирование апо В-100 лиганда. Разрешающая способность капиллярного ЭФ намного выше, по сравнению с зональным ЭФ в геле агарозы. Используя его, удается разделить 4 субфракции ЛВП, одну фракцию ЛОНП и 4 субфракции ЛНП, включая ЛПП; четвертая субфракция ЛНП на ЭФ бывает не всегда. Метод дает возможность проследить за динамикой содержания субфракций ЛВП в процессе гиполипидемической терапии семейной патологии или лечении вторичных форм ГЛП при заболеваниях печени и почек. Следует заметить, что при фенотипировании семейных форм ГЛП по Д. Фредриксону, фракцию α -ЛП (ЛВП) не используют. Вместе с тем, определение субфракций ЛВП позволяет дифференцировать редкие формы врожденной патологии, такие как семейная недостаточность α -ЛХАТ, которая у человека и приматов нарушает поглощение клетками ЭС поли-ЖК, приводя к атеросклерозу, и семейная гиперальфапопротеинемия, для которой характерна наоборот резистентность к атеросклерозу. Методы капиллярного ЭФ, высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонках с гелем и метод ЯМР-спектроскопии можно использовать для целей фенотипирования семейных форм ГЛП.

7. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

7.1. Ультразвуковое исследование артерий при гиперхолестеринемии

Ультразвуковые технологии, являясь высокоинформативными и общедоступными, представляют врачу широкий спектр информации о ранних доклинических проявлениях атеросклероза артерий. Широкое распространение в научных исследованиях получили методы оценки структурно-функционального состояния артерий по параметрам

вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки. В клинической и научной практике наиболее востребованы методы определения толщины комплекса интима-медиа сонных артерии (ТИМ), выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления (ЛИД).

7.1.1. Дисфункция эндотелия

Впервые дисфункция эндотелия в клинической практике с помощью ультразвуково-

го исследования была выявлена Celermajer с соавторами (1992 г.) в предложенном ими тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Основным анализируемым параметром является относительное изменение диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ - поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, ПЗВД ПА. ПЗВД у больных с гиперхолестеринемией значительно снижена и колеблется от 2,2%, (Simons L.A. с соавт.) до 4,9% (Neunteuful T.), тогда как у здоровых лиц этот параметр превышает 8-10%. Предсказательная ценность ПЗВД в отношении коронарного атеросклероза оценивается разными авторами неоднозначно. Z. Jambrik с коллегами (2004 г.) определили, что ПЗВД < 8,8% с чувствительностью 90% и специфичностью 37% выявляет наличие коронарного атеросклероза. Патогенетическая терапия, в частности коррекция нарушений липидного обмена, приводит к улучшению вазорегулирующей функции эндотелия в сроки от 4 недель до 3 месяцев.

Ультразвуковой метод оценки функции эндотелия имеет ряд существенных достоинств, однако применение его в значительной степени ограничено. Группой исследователей под руководством M. Corretti разработаны международные рекомендации по проведению ультразвукового теста для оценки гемодинамического аспекта функции эндотелия плечевой артерии. Возможности индивидуальной оценки функционального состояния эндотелия с помощью ультразвукового теста окончательно не определены. В настоящее время это инструмент научных исследований, позволяющий выделять группы риска, мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска.

7.1.2. Утолщение комплекса интима-медиа

При ультразвуковом исследовании у здорового человека комплекс интима-медиа представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем и подлежащим гипоэхогенным. Измерение отдельно слоев интимы и медики с помощью современных инструментальных

технологий невозможно. При утолщении комплекса интима-медиа в его изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Для получения достоверных результатов измерения ТИМ необходимо соблюдение ряда положений. Опубликованы рекомендации американского общества эхокардиографии (2008 г.) по исследованию ТИМ, в которых перечислены необходимые требования к аппаратуре, персоналу, методике проведения и интерпретации результатов исследования.

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТИМ с возрастом. Согласно нашим данным, у здоровых лиц до 30 лет ТИМ составляет $0,52 \pm 0,04$ мм, от 30 до 40 лет – $0,56 \pm 0,02$ мм, от 40 до 50 лет – $0,60 \pm 0,04$ мм, старше 50 лет – $0,67 \pm 0,03$ мм. У женщин до наступления менопаузы ТИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТИМ у женщин и мужчин постепенно сравнивается. Таким образом, использование одной пороговой величины 1,0 мм (как предлагалось ранее) или даже 0,9 (как предлагают Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертонией) представляется нецелесообразным. Большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная, по квартилям, градация нормальных величин. Значения ТИМ, большие или равные 75 перцентили для своей поло-возрастной группы определяют как достоверно высокие и предсказывают увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 75 и 25 перцентилиями являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с Фрамингемской шкалой. Значения менее или равные 25 перцентили соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако не показано, позволяет ли их выявление уменьшать активность терапевтической тактики ведения пациента. До опубликования подобных данных по российской популяции мы предлагаем использовать пороговую величину ТИМ у мужчин и женщин до 40 лет – 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет – 0,8 мм,

старше 50 лет – 0,9 мм, для женщин 40–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

При анализе результатов 8 исследований, включавших 37 197 пациентов, MW Lorenz с коллегами (2007 г.) доказали, что различие в ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10% до 15%, риска развития инсульта с 13 до 18%. Во многих исследованиях выявлена независимость предсказательной ценности FRS и средней максимальной ТИМ в отношении развития ССС. Этот факт может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении FRS, а именно – генетических, инфекционных, социально-экономических. Мета-анализ плацебо контролируемых исследований, законченных к 2001 году, использовавших в качестве суррогатной конечной точки ТИМ, показал, что ежегодный прирост средней ТИМ ОСА составил 0,0147 мм. У пациентов, страдавших ИБС, темпы ежегодного прироста ТИМ оказались выше, и прирост составил 0,0170 мм. Скорость прогрессирования ТИМ у больных СГХ и у больных СД увеличивается в несколько раз.

Измерение ТИМ используется не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. Ультразвуковые исследования **ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR** убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТИМ, и даже привести к уменьшению этого параметра. Не только статины позволяют добиться снижения скорости прогрессирования атеросклероза. Мета-анализ 22 исследований, включавших 9138 пациентов с АГ, по влиянию на величину ТИМ современных гипотензивных препаратов (антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, диуретиков) выявил снижение ТИМ на фоне гипотензивной терапии, особенно антагонистами кальция (J.G. Wang с соавт., 2006). В ряде исследований продемонстрирована возможность замедления развития атеросклеротических изменений сонных артерий на фоне терапии сартанами (лозартан, олмесартан).

7.1.3. Атеросклеротическая бляшка

Важная роль выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях обусловлена тем, что их наличие связано с более высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с диффузным увеличением ТИМ в сонных артериях. Возможно, этот факт объясняется тем, что, по данным JD Spence с соавт., площадь АСБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели происходит увеличение ТИМ.

При исследовании сонных артерий структуру, выступающую в просвет артерии, описывают как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышает ТИМ прилежащих сегментов артерии или больше 1,3 мм. Количественная оценка – определение процента стеноза и планиметрических параметров (площадь, длина и объем) позволяет определить степень выраженности патологии. JD Spence с коллегами выявили повышение в 3,5 раза риска инсульта и фатального инфаркта в течение 5 лет у пациентов верхней четверти площади АСБ, по сравнению с пациентами нижней четверти, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам. Качественная оценка атеросклеротических изменений – структура АСБ, состояние её поверхности, наличие осложнений – важный параметр при стратификации риска ССО. Оптимальным является комплексный подход к описанию АСБ, включающий такие параметры, как структура, плотность, состояние поверхности, форма атеромы, подвижность АСБ. К клинически значимым изменениям относят изъязвление поверхности, кровоизлияние в бляшку и гипоехогенные («мягкие») АСБ. Такие типы атером чаще ассоциируются с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности. Наличие гипоехогенных АСБ в сонных артериях у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, предсказывают развитие коронарных событий (Honda O. с соавт., 2004).

Успехи патогенетической терапии (гиполипидемической, гипотензивной) могут приводить к замедлению развития АСБ. Прогрессирование каротидного атероскле-

роза, несмотря на адекватную терапию, соответствует удвоению кардиоваскулярного риска (JD Spence, 2006).

7.1.4. Лодыжечно-плечевой индекс давления

Одним из методов диагностики и оценки степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей является измерение регионального артериального давления в артериях нижних конечностей с оценкой ЛПИД, который рассчитывается как соотношение давления на лодыжке и давления на плече, определяемых с помощью ультразвукового исследования. У здорового человека ЛПИД колеблется от 0,9 до 1,3. При снижении этого параметра менее 0,9 следует предположить наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей. В последние годы в литературе появились сообщения о том, что лодыжечно-плечевой индекс давления менее 0,9 является независимым фактором, предсказывающим развитие ССС (нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт, «сердечная» смерть).

7.1.5. Рекомендуемая схема ультразвукового исследования артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена

- Всем лицам при первичном выявлении дислипидемии показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. При выявлении АСБ в сонных или бедренных артериях у взрослых повторное исследование рекомендуется провести через 0,5 года, при отсутствии изменения структуры и размеров АСБ за этот период, динамическое наблюдение показано 1 раз в год. Пациентам старше 40 лет следует измерить ЛПИД. Ежегодное обследование должно включать измерение лодыжечно-плечевого индекса в случае выявления его низких значений, а также при наличии 2-х и более ФР при исходно нормальных значениях.

- У лиц с дислипидемией и клиническими признаками недостаточности мозгового кровообращения необходимо проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для исключения атеросклероти-

ческого поражения сосудов головного мозга (стеноз более 75%, изъязвление, кровоизлияние в АСБ, появление гипоехогенных АСБ). Появление симптомов перемежающей хромоты требует исследования ЛПИД.

- Детям старше 10 лет с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» показано измерение ТИМ.

7.2. Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

Скрининг коронарного атеросклероза с помощью МСКТ преследует следующие цели:

- Раннее выявление атеросклеротических поражений артерий на тех стадиях, когда отсутствуют симптомы ишемии миокарда и коронарные артерии на ангиограммах выглядят нормальными или малоизмененными. Скрининг пациентов с выраженным асимптомным коронарным атеросклерозом позволяет отнести их в группу лиц высокого риска и начать соответствующие профилактические мероприятия.

- В случаях установленного диагноза коронарного атеросклероза и ИБС применение томографических методов может использоваться для прогнозирования риска коронарных событий, отслеживания прогрессирования заболевания и, возможно, эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения.

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью МСКТ основана на обнаружении кальцинатов в атеросклеротических бляшках и количественной или полуколичественной оценке кальциноза. Следует отметить, что, в отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза, а также анализа ФР, КТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза. Из морфологических исследований известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержат кальцинаты. Небольшие депозиты

кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса - начиная с липидных полос. Морфологические исследования показали высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий.

МСКТ позволяет выявлять и количественно оценивать небольшие количества коронарного кальция и, в известной степени, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Кальцинаты визуализируются из-за их высокой плотности по отношению к крови. Важнейшим аспектом оценки коронарного кальциноза является возможность количественной оценки степени кальциноза, выражаемой в единицах кальциевого индекса (КИ). Программное обеспечение томографа позволяет определять как величину, так и плотность кальцифицированного участка. Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена А. Agatston (1990 г.). Помимо КИ по Agatston, существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза (объемный КИ, абсолютная масса кальция).

Еще одним способом определения и описания границ нормальных значений коронарного кальция является анализ процентильного распределения КИ. В рамках большого многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана одна из лучших референтных баз по определению возрастных норм коронарного кальция (www.mesa-nhlbi.org).

Выявление кальциноза коронарных артерий указывает на наличие у пациента коронарного атеросклероза. Однако наличие кальциноза коронарных артерий не является эквивалентом диагноза ИБС и не является обязательным показанием к коронарографии. Величина КИ коронарных артерий обязательно должна соотноситься с результатами клинического обследования, лабораторных методов и других методов диагностики.

Данные многочисленных проспективных исследований и мета-анализов показали, что КИ является независимым ФР развития

коронарного атеросклероза и его осложнений; при этом значения относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составили от 2,1 до 9,3 (для разных степеней коронарного кальциноза), что гораздо выше, чем для стандартных факторов риска, ИБС и для ультразвукового метода оценки ТИМ. Изучается вопрос, может ли динамика КИ использоваться при оценке эффективности лечения статинами и другими гиполипидемическими препаратами.

В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывалось, что скрининг коронарного кальция с помощью МСКТ является важным методом выявления коронарного атеросклероза.

Проведение МСКТ с целью выявления кальциноза коронарных артерий оправдано в следующих ситуациях:

- Обследование мужчин в возрасте 40-65 лет и женщин в возрасте 50-75 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью скрининга начальных признаков коронарного атеросклероза (при наличии у них ФР).
- Обследование пациентов, имеющих по данным международных шкал SCORE или NCEP промежуточный риск развития коронарных событий. Этот тест позволяет определить, относятся ли на самом деле эти пациенты (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого коронарного риска.

• Обследование в амбулаторных условиях пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС или с сомнительными результатами нагрузочных тестов.

• Проведение дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза.

По мере накопления научных данных, эти показания могут уточняться.

КТ-ангиография коронарных артерий

С помощью МСКТ с болюсным введением контрастного вещества (КТ-ангиография) возможно выполнение неинвазивной КТ-коронарографии. С ее помощью возможна де-

тальная визуализация коронарных артерий и их ветвей.

По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86-97% и 90-95%, соответственно. МСКТ используется и для оценки проходимости аорто-коронарных, маммарных шунтов и коронарных стентов. Помимо диагностики стенотических поражений коронарных артерий КТ-коронарография позволяет выявить врожденные аномалии и аневризмы коронарных артерий.

Современные системы МСКТ позволяют в каждом случае получать не только данные для реконструкции коронарных артерий, но и серию изображений, позволяющих изучать размеры и объемы камер сердца и толщину миокарда в различные фазы сердечного цикла, рассчитывать массу миокарда, фракцию выброса, ударный объем, параметры локальной сократимости миокарда. У большинства пациентов с острым инфарктом миокарда или постинфарктными рубцами МСКТ позволяет визуализировать область инфаркта как зону сниженной плотности на фоне контрастированного миокарда. Пока МСКТ не позволяет изучать перфузию миокарда по «первому прохождению» болюса контрастного вещества из-за опасения чрезмерной лучевой нагрузки и ограничений по временному разрешению этих систем. Однако ожидаемое появление томографов с более сложными и эффективными системами детекторов дает основание надеяться на то, что КТ будет использоваться и для этой цели.

На сегодняшний день можно следующим образом сформулировать основные показания к выполнению КТ-коронарографии:

- Неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к проведению коронарной ангиографии (КАГ). Выявление неизменных коронарных артерий при КТ-ангиографии практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов. При обнаружении значимых коронарных

стенозов по данным МСКТ больного направляют на КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации.

- Предоперационная оценка состояния коронарных артерий у пациентов, которым планируются различные виды оперативных вмешательств на сердце (без реваскуляризации, например, протезирование клапанов сердца) или других органах .

- Неинвазивная оценка состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, стентов.

- Диагностика аневризм и врожденных аномалий коронарных артерий

- Уточнение данных КАГ, высокий риск выполнения КАГ.

- Случаи, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий).

7.3. Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий

Основным методом диагностики атеросклеротических поражений сонных артерий является дуплексное ультразвуковое исследование. Однако важную роль в предоперационной оценке поражений сонных артерий и в научных работах по исследованию структуры атеросклеротических бляшек играет МРТ.

Для исследований сонных артерий применяют несколько методик МРТ. Основным методом выявления диагностики стенозов, окклюзий, аневризм и мальформаций экстра- и интракраниальных артерий является МР-ангиография (МРА). Этот метод позволяет получать двух- и трехмерные ангиографические изменения сонных, вертебральных и мозговых артерий на большом протяжении, с высоким пространственным разрешением, без артефактов, присущих УЗИ.

Имеются две базовые разновидности МРА: безконтрастная и контрастная МРА.

При безконтрастной МРА яркий сигнал от движущейся крови является естественным контрастом (обычно используется методика TOF («time-of-flight» - «время-пролета»,

то есть основанная на повышении яркости сигнала от протонов движущейся крови). Безконтрастная МРА практически во всех случаях позволяет получать отличные изображения всех основных артерий и ветвей головного мозга и должна входить в базовый протокол МРТ головного мозга при обследовании пациентов с подозреваемой цереброваскулярной патологией. При исследовании артерий шеи МРА также дает возможность получить высококачественные изображения, однако, при исследовании протяженных анатомических областей (от дуги аорты до головы) возможно появления различных артефактов, наиболее существенные из которых связаны с падением сигнала от движущейся крови и снижением качества изображений.

Недостатки безконтрастной МРА отсутствуют у контрастной МРА (кМРА). Для выполнения кМРА пациенту внутривенно (обычно в локтевую вену) болюсно (со скоростью 1-2 мл/с) вводят 20-40 мл контрастного вещества на основе гадолиния и в момент прохождения препарата через артерии выполняют быстрый сбор данных с помощью трехмерных МР-импульсных последовательностей. В последующем из имеющегося набора данных возможна вторичная реконструкция и построения различных типов трехмерных изображений.

По своей диагностической информативности МРА сонных артерий практически не уступает традиционной ангиографии. Оценка линейной и объемной скорости кровотока по исследуемому сосуду возможно выполнить с помощью фазово-контрастной (ФК) МРТ.

Для детального изучения структуры атеросклеротической бляшки применяют МРТ высокого разрешения (МРТ ВР). Используются специальные поверхностные катушки, обычно накладываемые на область бифуркации сонных артерий (наиболее частую локализацию атеросклеротических поражений в этом бассейне). Методика МРТ ВР сонных артерий гораздо менее доступна и распространена, чем УЗИ. Она применяется, в основном, в научных исследованиях.

Имеются работы, свидетельствующие о том, что с помощью использования МР-контрастных средств возможно выявить воспали-

тельные изменения в атеросклеротических бляшках сонных артерий.

Таким образом, на сегодняшний день можно следующим образом определить роль МРТ и МРА сонных артерий:

- МРА сонных артерий является одним из основных неинвазивных методов диагностики "второй линии", широко используемых в клинической практике для уточнения и верификации данных ультразвукового исследования.
- Альтернативной МРТ томографической методикой при исследовании сонных артерий является КТ-ангиография.
- МРТ и МРА сонных артерий обладают большим потенциалом для изучения структуры атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также для изучения дисфункции эндотелия, ремоделирования, воспаления и других факторов, приводящих к нестабильности атеросклеротических поражений.
- Прогностическая значимость МРТ при использовании ее для характеристики атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также возможности ее применения для контроля эффективности гиполипидемической терапии требует дальнейшего изучения.

7.4. Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС

Коронарная ангиография (КАГ) - рентгеновский метод изображения коронарных артерий при селективном введении контрастного вещества в устье коронарной артерии. Целью КАГ является точное определение анатомии артерий сердца, вплоть до мельчайших ветвей, а также выявление патологических изменений. Информация, получаемая в ходе исследования, включает: установление анатомического типа кровоснабжения, протяженности и диаметра коронарных артерий, оценку степени их сужения, выявление рентгеноморфологических особенностей сужений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии в пораженных сегментах), оценку коронарного кровотока. Кроме того, в ходе исследования определяется наличие и сте-

пень выраженности коллатерального кровоснабжения.

Противопоказания к КАГ

Считается, что абсолютных противопоказаний для проведения КАГ нет.

Относительными противопоказаниями считаются:

1. Острая почечная недостаточность.
2. Хроническая почечная недостаточность вследствие СД.
3. Желудочно-кишечное кровотечение.
4. Лихорадка неизвестной этиологии.
5. Острые инфекционные заболевания.
6. Острое нарушение мозгового кровообращения.
7. Выраженная анемия.
8. Злокачественная артериальная гипертония, рефрактерная к медикаментозной терапии.
9. Выраженные нарушения электролитного обмена.
10. Выраженное нарушение психического состояния больного.
11. Сопутствующие заболевания, значительно укорачивающие жизнь больного или резко увеличивающие риск последующих лечебных вмешательств.
12. Отказ больного от дальнейшего лечения (эндоваскулярная терапия, АКШ) после исследования.
13. Интоксикация сердечными гликозидами.
14. Документированный анафилактический шок на контрастное вещество в анамнезе.
15. Выраженное поражение периферических артерий, ограничивающее артериальный доступ
16. Декомпенсированная сердечная недостаточность или острый отек легких.
17. Выраженная коагулопатия.
18. Бактериальный эндокардит с вовлечением аортального клапана.

Проведение КАГ в различных клинических ситуациях

При появлении симптомов ИБС основными факторами, определяющими показания для проведения КАГ, являются степень выраженности клинических проявлений и выраженность ишемии миокарда по результатам не-

инвазивных тестов. Исключением могут быть определенные категории лиц, от работы которых зависит жизнь и безопасность других людей (летчики, водители общественного транспорта и др).

КАГ часто проводится в рамках комплексного обследования у больных с некоронарогенными заболеваниями сердца (врожденные и приобретенные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и др).

КАГ у больных со стабильной стенокардией

Наличие тяжелой формы стенокардии (III или IV функционального класса).

Отсутствие эффекта от антиангинальной терапии.

Нарастание симптомов стенокардии на фоне терапии.

Внезапная клиническая смерть или документированные эпизоды стойкой желудочковой тахикардии в анамнезе.

КАГ у больных с бессимптомным или малосимптомным течением ИБС

Выявление во время обследования показателей высокого риска неблагоприятных клинических исходов.

Проведение КАГ у больных, реанимированных после внезапной сердечной смерти.

Проведение КАГ у больных с нестабильной стенокардией (НС)

Больным с низким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показано неинвазивное обследование и лечение в амбулаторных условиях с последующим проведением КАГ в плановом порядке. При наличии критериев среднего и высокого риска, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показана срочная госпитализация больного для интенсивного консервативного лечения. При отсутствии эффекта медикаментозного лечения показано проведение неотложной КАГ (в течение первых 6 часов после госпитализации). Если у этой же категории больных удастся стабилизировать состояние медикаментозными средствами необходимо проводить отсроченую КАГ (в течение первых 24 ч с момента поступления в стационар).

Отсроченная КАГ также показана больным с вазоспастической стенокардией Принцметала.

КАГ у больных после операций реваскуляризации миокарда

Рестеноз после эндоваскулярного лечения, сопровождающийся клиническими проявлениями (рецидивированием стенокардии и признаков ишемии миокарда).

Рутинное проведение контрольной КАГ после эндоваскулярного лечения при отсутствии клинических симптомов не показано.

Ограничения селективной рентген-контрастной коронарографии

Несмотря на высокую диагностическую точность, селективная КАГ имеет ряд ограничений. Атеросклеротическая бляшка имеет сложную геометрическую форму и часто неадекватно визуализируется даже при использовании множественных ортогональных проекций. Это обусловлено извитостью артерий, частым наложением боковых ветвей в области бифуркации, а также невозможностью выведения оптимальной проекции. Наиболее важным является интерпретация степени поражения основного ствола левой коронарной артерии, так как это имеет большое клиническое значение и влияет на тактику лечения больного.

Получаемое при контрастировании артерии изображение ее просвета не позволяет полностью исключить отсутствие атеросклероза в стенке оцениваемого сегмента сосуда. Начальные проявления атеросклероза не всегда выявляются вследствие «адаптивного» ремоделирования (увеличения диаметра) коронарной артерии (феномен

Глагова). Небольшие атеросклеротические бляшки значимо не нарушают коронарный кровоток, однако, могут играть важную роль в возникновении ОКС, включая острый ИМ. При диффузном поражении степень стеноза часто недооценивается из-за невозможности определить локализацию нормального референсного сегмента артерии.

Ввиду вышеперечисленных ограничений, в сложных диагностических случаях дополнительно применяются новые методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистый ультразвук, внутрисосудистая оптическая когерентная томография, ангиоскопия), а также методики, позволяющие оценить физиологическую значимость стеноза (внутрисосудистая доплерография, определение фракционного коронарного резерва). Эти методики применяются, как правило, во время КАГ или эндоваскулярного вмешательства и не могут полностью ее заменить. Кроме того, они значительно повышают стоимость исследования.

Риск осложнений

Хотя во время диагностической КАГ могут возникнуть серьезные последствия, риск их низок. По данным Общества сердечной ангиографии и инвазивных вмешательств США частота осложнений во время диагностической КАГ не превышает 2%.

Более тяжелые осложнения возникают чаще у больных с исходно высоким риском. Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим риск осложнений, является нестабильность клинического состояния. Частота осложнений КАГ выше при проведении исследования в экстренном порядке.

8. ЛИПИДЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

8.1. Международные и российские эпидемиологические исследования

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся различными дислипидемиями (ДЛП), играют важную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Связь снижения уровней ХС-ЛНП и общего холестерина с предупреждением новых случаев осложнений атеросклероза показана во мно-

гих исследованиях, где применялись статины в целях первичной и вторичной профилактики ИБС (**4S, LIPID, HPS, CARE, WOSCOP**), инсультов (**SPARCL** – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), осложнений сахарного диабета.

В России недавно завершено несколько национальных проектов по эпидемиологии и особенностям терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике

(ОСКАР, РОЗА, МСС), по эффективности липидснижающего действия статинов на сосудистую стенку и С-реактивный белок как маркер воспаления **(ФАРВАТЕР)**.

В липидной части Фремингемского проспективного эпидемиологического исследования (США), которое началось в 50-е годы прошлого столетия и продолжается по настоящее время, были определены оптимальные уровни ХС-ЛНП, ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, как основных липидных факторов риска нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых исходов атеросклероза. **В понятие «оптимальных, целевых» значений липидных профилей крови были включены такие их диапазоны, которые ассоциированы с минимальными уровнями заболеваемости и смертности в когорте, наблюдаемой несколько десятилетий.** Установлены оптимальные уровни ХС-ЛНП для вторичной и первичной профилактики. Показано, что относительный риск ССЗ в меньшей степени, чем уровень ХС-ЛНП, связан также со значениями ТГ крови; при их содержании выше 150-250 мг/дл (4,0-6,5 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых событий возрастает в 1,5-2 раза (Castelli WP, 1992).

Не решен окончательно вопрос о роли ЛВП в атерогенезе и об оптимальных их диапазонах значений у мужчин и женщин. Большое число работ демонстрирует благоприятный эффект на проявления атеросклероза при содержании ХС-ЛВП в диапазоне 40-60 мг/дл (1,0-1,6 ммоль/л). Для практических целей предложен ряд коэффициентов, отражающих соотношение ХС-ЛНП или ХС-нЛВП к содержанию ХС-ЛВП. Во Фремингемском проекте впервые были даны эпидемиологические обоснования для использования различных целевых уровней липидной триады (ХС-ЛНП, ТГ, ХС-ЛВП) для особых групп населения с ИБС, мозговым инсультом, сахарным диабетом 2 типа, которые позднее были отнесены в категорию высокого риска.

8.2. Географические вариации липидов

Факт четкой взаимосвязи повышения уровней ОХС, ХС-ЛНП и риска ИБС хорошо документирован в эпидемиологических ис-

следованиях, которые по своим задачам делятся на три категории: межпопуляционные (между странами), внутрипопуляционные и исследования связи липидных факторов с риском ИБС у мигрантов для оценки изменений влияния стиля жизни.

После Фремингемского исследования в США было начато многоцентровое международное эпидемиологическое исследование – Seven Countries Study (Keys A., 1980), в котором попытались изучить значительные вариации в уровнях смертности от ИБС в различных странах (различные географические зоны, различные расы), в зависимости от уровней классических факторов риска, распространенных в этих странах, включая общий холестерин сыворотки крови. В исследовании приняли участие Финляндия, США, Нидерланды, Италия, Югославия, Греция, Япония. Было скринировано 12763 человека. Самые высокие уровни смертности от ИБС с высокими средне-популяционными значениями ОХС были зарегистрированы в Финляндии, самые низкие – в Японии. При существенных межпопуляционных различиях, уровни коронарной смертности коррелировали с уровнями ОХС и ХС-ЛНП, а их значения были связаны с количеством потребляемого насыщенного жира в диете. То, что наиболее атерогенные фракции липидов крови являются определяющими в развитии атеросклероза и доминируют над другими ФР ИБС, четко показано и в японской популяции, где зарегистрированы относительно низкие средне-популяционные уровни ОХС (4,7 ммоль/л) и наиболее низкая смертность от ИБС среди 7 стран, несмотря на то, что распространенность АГ и курения были высокими. Обследование японских мигрантов в Гонолулу и США и сравнение липидных профилей их крови (ОХС крови – 5,6 и 5,9 ммоль/л соответственно) с таковыми у жителей Японии отражает влияние средовых, в частности, диетологических факторов (Ni Hon San study, 1977).

8.3. Проспективные эпидемиологические исследования

Крупнейшим проспективным исследованием был проект **MRFIT**. У 361 662 обследо-

ванных мужчин 35-57 лет были определены основные факторы риска ИБС, включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), с которого регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях, равных 4,7 ммоль/л. В более поздних внутривнутрипопуляционных исследованиях, таких как Мюнстерское исследование **PROCAM**, внимание было сфокусировано на исследовании влияния различных классов липопротеинов на риск ИБС. Была доказана опасность ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, гипертриглицеридемии и умеренно повышенных значений уровня ХС-ЛНП. В шведском 6-ти летнем проспективном исследовании **AMORIS** (2001 г.) проведено сравнение ОХС, ХС-ЛНП и апо В, как предикторов риска смерти от острого ИМ у 175 553 пациентов. В итоге был сделан вывод, что апо В является более чувствительным маркером риска, а размеры и плотность частиц ЛНП – более сильные предикторы неблагоприятных сосудистых событий, чем ОХС и ХС-ЛНП. Поскольку риск сердечно-сосудистых исходов связан как с уровнями ХС-ЛНП, так и ХС-ЛВП, то, по-видимому, их соотношение: ХС-ЛНП / ХС-ЛВП следует учитывать в клинической практике, хотя индекс апо В / апо А-I является лучшим предиктором риска ИБС, чем уровни ОХС, а также индексы атерогенности ОХС / ХС-ЛВП, ХС-ЛНП / ХС-ЛВП и ХС-нЛВП / ХС-ЛВП (P. Durrington, A. Sniderman, Fast Facts- Hyperlipidemia, 2005). Обратная взаимосвязь уровней ХС-ЛВП с риском возникновения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, прослеживается во многих больших проспективных исследованиях. Хорошо известна способность ЛВП удалять ХС из клеток сосудистой стенки. Но есть свойства ЛВП, не связанные с их липидтранспортной функцией: участие в репарации поврежденного эндотелия, антитромбогенное действие, активация антиоксидантных и противовоспалительных процессов (P. Barter, DALM 2007).

Мета-анализ 4-х проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское,

MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) показал, что повышение уровня ХС-ЛВП на 1 мг/дл приводит к 2-3% снижению риска ИБС, независимо от других ФР, включая ХС-ЛНП. В Helsinki Heart Study повышение уровней ХС-ЛВП сопровождалось статистически значимым снижением риска новых случаев ИБС. Однако специально спланированных проспективных исследований по снижению риска смерти от ИБС в результате повышения уровня ХС-ЛВП нет. Закончилось неудачей исследование - **ILLUMINATE** в котором изучался препарат торсетрапиб (ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина, повышающий уровень ХС-ЛВП) и проверялась гипотеза о влиянии значительного повышения ХС-ЛВП для предупреждения атеросклероза и его осложнений. Исследование не подтвердило, и не опровергло эту гипотезу, так как побочные эффекты торсетрапиба повысили общую и сердечно-сосудистую смертность в группе лечения по сравнению с группой контроля.

Не однозначен вопрос, является ли гипертриглицеридемия независимым фактором риска атеросклероза, в частности ИБС. В ранних проспективных исследованиях при монофакториальном анализе выявлена связь ГТГ с риском ИБС, но при многофакториальном анализе с учетом ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, нарушения углеводного обмена, метаболического синдрома и других ФР предикторная роль повышенных уровней ТГ уменьшается или исчезает.

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с 32% увеличением новых случаев ИБС у мужчин и с 76% – у женщин. В 2007 году N. Surwar et al опубликовали результаты мета-анализа 29 проспективных исследований о связи уровня ТГ с риском смерти от ИБС. Было сделано заключение, что имеется строгая и высоко значимая корреляция между концентрацией ТГ в плазме крови и риском ИБС. Очевидно, что ЛПП, мелкие ЛОНП и ремнанты, образующиеся в процессе липолиза, представляют собой более атерогенные частицы, нежели хиломикроны и большие (флотирующие) ЛОНП.

В большом эпидемиологическом проекте **ВОЗ MONICA** был проведен более сложный мультифакториальный анализ связи традиционных ФР с трендами кардиоваскулярной смертности, заболеваемости ИБС и мозговым инсультом. В 21 стране мира (35 центров, в том числе в двух российских - в Москве и в Новосибирске, были получены данные о значительных географических вариациях липидных показателей, о высоком содержании ХС крови в странах Северной и Восточной Европы (6,0-6,4 ммоль/л), более низком - в Китае и странах Юго-восточной Азии (4,5 ммоль/л). В российских центрах средние значения ОХС составили 5,0-5,7 ммоль/л, в США - 5,3 ммоль/л.

В Новосибирске в рамках проекта **MONICA** (1985-1995 гг.) обследовано 9835 мужчин и женщин 25-64 лет. ГХС (ОХС > 5,2 ммоль/л) наблюдали у 57%; уровень ХС-ЛНП > 3,4 ммоль/л у -53%, ГТГ (ТГ > 1,7 ммоль/л) у 18%; и гипоальфахолестеринемию (ХС-ЛВП < 1,0 ммоль/л) у 16% обследованных (Никитин Ю.П., 2003). Относительный риск развития ИМ в новосибирской когорте при значениях ОХС > 5,7 ммоль/л был в 1,3 раза выше, чем при уровнях < 5,2 ммоль/л.

По данным Р.Г. Оганова, представленным в Global Programme on Evidence for Health Policy, WHO, World health Report, 2002, среди 7 ведущих ФР вклад ГХС в преждевременную смертность населения России составляет 23%, а в потерянные годы здоровой жизни - 12%. В рамках российского проекта **КООРДИНАТА** было показано, что при уровнях ОХС > 5,0 ммоль/л шанс общей смертности у больных АГ и ИБС выше в 1,5 раза, по сравнению с его уровнями, ниже 5,0 ммоль/л.

В третьем докладе Американской образовательной программы по контролю ХС (NCEP ATR III, 2001) акцентировано внимание врачей общей практики на необходимости жесткого контроля наиболее атерогенной фракции липопротеинов - ХС-ЛНП. Было показано, что снижение концентрации ХС-ЛНП на 1% уменьшает риск развития ИБС на 1%.

8.4. Основные результаты исследований случай-контроль

В фундаментальном эпидемиологическом проекте **INTERHEART** с дизайном случай-контроль в 52 странах Азии, Европы, Ближнего Востока, Африки, Америки и Австралии скринировано около 30 тысяч человек. Названы 9 факторов риска (ГЛП, курение, АГ, СД, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, количество потребления овощей, фруктов и алкоголя, ежедневная физическая активность), которые в 90% случаев влияют на развитие острого ИМ после проведения стандартизации по полу, возрасту и географическому региону. Соотношение апо В / апо А-I было признано наиболее важным предиктором развития острого ИМ, увеличивая этот шанс в 3,25 раза.

Взаимосвязь риска коронарных событий и высокого уровня ХС-ЛВП (>1,5 ммоль/л) и/или высокого апо А-I не ясна. Остается нерешенным вопрос: чем выше ХС-ЛВП, тем лучше? Для ответа на него был проведен ретроспективный (post-hoc) пятилетний анализ базы данных исследования **IDEAL**. Были получены новые данные и сделаны важные для практики выводы. По-видимому, для уровней ХС-ЛВП есть диапазон оптимальных значений. Высокие уровни апо А-I могут быть кардиопротективными при любых значениях ХС-ЛВП. Но высокие значения ХС-ЛВП ($\geq 1,8$ - 2,1 ммоль/л) в 2,5 раза увеличивают риск коронарных событий, если значения апо А-I также не являются высокими (A. Olsson et al., 2007).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог анализу эпидемиологических исследований, рассматривающих связь липидных факторов с атеросклерозом и его осложнениями, можно считать доказанными положения:

1. Высокие уровни ХС-ЛНП, а также апо В, преобладание в спектре ЛНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС-ЛВП (апо А-I) являются тремя принципиальными

детерминантами высокого риска развития атеросклероза.

2. Степень риска увеличивается, если повышенному уровню ХС-ЛНП и низкому уровню ХС-ЛВП сопутствует ГТГ.

3. Наиболее важным диагностическим маркером развития ОИМ следует считать (по данным исследования **INTERHEART**) показатель соотношения апо В / апо А-I.

9. ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В разделе содержатся материалы, переведенные и адаптированные из британского руководства по диагностике и терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией Национального центра первичной профилактики и Королевского колледжа общей практики:

Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH): Full guideline-draft version, National Collaboration Centre for Primary Care and Royal Colledge of General Practitioners: Feb 2008: (с разрешения S. Humphries).

Около 250 миллионов людей во всем мире подвержены высокому риску раннего развития атеросклероза из-за наследования дефектных генов, регулирующих метаболизм липидов и липопротеинов. СГХС – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется мутацией гена, который кодирует образование ЛНП-рецептора на мембране клетки. Если пациент получает дефектный ген от одного родителя, то у него развивается гетерозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1: 500), если от двух родителей, то развивается очень редкая форма заболевания - гомозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1:1000000).

9.1. Алгоритмы диагностики СГХС

Диагноз СГХС ставится на основании высокого уровня ХС-ЛНП, наличия ксантом, утолщения ахилловых сухожилий, ксантеллазм, и оценки по одному из диагностических алгоритмов. Диагноз гомозиготной формы СГХС весьма вероятен, если уровень ХС-ЛНП превышает 13 ммоль/л. Для постановки диагноза необходимо иметь как минимум два результата анализов, свидетельствующих о повышении уровня ХС-ЛНП. Отсутствие у пациента ксантом и утолщения ахилловых сухожилий более 1,3 см не исключает диагноз СГХС. Для подтверждения доминантного характера наследования необходимо собрать семейный анамнез и убедиться в том, что у ближайших родственников больного значительно повышен уровень ХС-ЛНП. Пациентам с СГХС должен быть предложен тест ДНК-диагностики для подтверждения наследственного характера заболевания. К настоящему времени в мире существуют три научных группы, разработавших рекомендации для больных с СГХС (US MedPed Programm, the Simon Broom Register Group (UK), Датские диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network). В таблице 3 представлены критерии диагностики СГХС, применяемые в Великобритании.

Таблица 3

Алгоритм диагностики СГХС по критериям британского руководства (S. Broom)

Диагноз «определенная» СГХС ставится, если:

(а) уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет,

или уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);

плюс (b) наличие сухожильного ксантоматоза у родственников 1-ой степени родства (родители, дети), или у родственников 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

или (с) позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛНП-рецептора или мутацию гена апоВ-100.

Диагноз «возможная» СГХС ставится, если:

(а) уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет,

или общий ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии)

одно из нижеперечисленного:

(d) отягощенный семейный анамнез (ИМ) до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;

(e) уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства;

(f) повышение уровня общего ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства.

9.2. ДНК диагностика СГХС

ДНК диагностика проводится с целью идентификации мутации генов, ответственных за развитие заболевания. К настоящему времени установлены мутации трех генов, которые вызывают СГХС (ген ЛНП рецептора, ген апопротеина апо В-100 и ген фермента-конвертазы рецептора ЛНП - PCSK9). ДНК- тест имеет высокую чувствительность (90-99,5%), но не всегда дает положительный ответ. Положительный тест ДНК диагностики не всегда подтверждает диагноз СГХС. По результатам датского исследования, у 40% пациентов с определенным диагнозом СГХС не удалось найти мутаций гена, вероятно, из-за большого числа их мутаций, определяющих развитие СГХС.

9.3. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии

Для этой формы заболевания характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- раннее начало ИБС, иногда в возрасте 5-10 лет, но чаще во второй декаде жизни, без лечения пациенты погибают в возрасте 30-40 лет;
- выраженная ГХС с уровнем общего ХС, превышающим значения 15-20 ммоль/л;
- уровень ТГ, как правило, не превышает нормальных значений;
- клинические проявления: ИБС, атеросклероз корня аорты, атероматоз створок

аортального клапана с развитием его стеноза, туберозный и сухожильный ксантоматоз с локализацией на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, утолщение ахилловых сухожилий;

- наличие вышеперечисленных признаков в различной степени у родителей и ближайших родственников больного;
- терапия статинами, как правило, малоэффективна.

9.4. Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии

Для этой формы СГХС характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- дебют ИБС в возрасте 30-40 лет;
- уровни ОХС в пределах значений 7-12 ммоль/л;
- уровень ТГ обычно не превышает нормальных значений, но в отдельных случаях может быть повышен (например, у лиц с сопутствующим СД и/или с ожирением);
- уровень ХС-ЛВП нормальный или снижен;
- туберозные ксантомы, которые, так же как и при гомозиготной форме СГХС, локализируются на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, в местах прикрепления коленных сухожилий к большеберцовой кости, утолщение ахилловых сухожилий, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы.

При наличии перечисленных признаков диагноз СГХС весьма вероятен. Для уточнения характера мутации генов ЛНП рецептора или апо В необходимо провести генетическую диагностику и так же обследовать ближайших родственников больного, желательно с проведением у них генетического теста на СГХС.

У больных с СГХС необходимо выявить и скорректировать все дополнительные ФР развития атеросклероза, такие как СД, АГ, курение, в том числе и пассивное.

Терапию больных с СГХС желательно проводить в условиях специализированной липидной клиники (липидного кабинета), которые пока отсутствуют в нашей стране и их функцию берет на себя кардиолог. Важнейшим компонентом терапии является соблюдение больным предписанной диеты с низким содержанием насыщенных жиров (идеально, если диетическая терапия назначается совместно со специалистом – диетологом). Из медикаментозных средств назначают статины в средних и высоких дозах, часто в комбинации с экстракорпоральными процедурами (плазмаферез, иммуносорбция ХС-ЛНП, см. раздел «Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий»).

Ниже приведены общие принципы наблюдения и лечения больных, страдающих СГХС.

9.5. Общие принципы ведения и лечения больных с СГХС

9.5.1. Дети и взрослые

Дети и взрослые, у которых предполагается диагноз «определенная СГХС», должны быть направлены к специалисту липидологу-кардиологу для уточнения диагноза (по мере возможности, желательно проведение генетической диагностики). Целесообразно обследовать у специалиста всех ближайших родственников пациента. ДНК диагностика является наиболее точным и чувствительным методом для постановки диагноза СГХС. С ее помощью можно выявить дефект гена уже в пренатальном периоде на единичных клетках зародыша. Существенным преимуществом ДНК-диагностики является возможность

выявления СГХС у детей, у которых еще нет гиперхолестеринемии и тем более ИБС. ДНК-диагностика позволяет начать превентивную терапию раннего развития атеросклероза и его осложнений. В постановке диагноза следует помнить, что у детей с СГХС в возрасте 11 лет, средний уровень ОХС достигает 7,7 ммоль/л, а ХС-ЛНП – 6,0 ммоль/л, в то время как у здоровых детей такого же возраста – 4,7 ммоль/л и 2,8 ммоль/л, соответственно.

9.5.2. Женщины

Женщины в детородном возрасте, которым поставлен диагноз СГХС, должны быть предупреждены о неблагоприятных последствиях терапии статинами на плод, и они должны тщательно соблюдать адекватные методы контрацепции. В случае беременности терапия статинами немедленно прекращается и женщина должна быть направлена к специалисту липидологу для решения вопроса об альтернативной статинам терапии (плазмаферез, иммуносорбция ЛНП, секвестранты желчных кислот). Лечение статинами должно быть прервано по крайней мере за 3 месяца до планируемой беременности. Статус СГХС не является противопоказанием для планируемой беременности, однако врачу необходимо обсудить с пациенткой риск наследования дефектного гена у будущего ребенка. Во время беременности лечение статинами и другими гиполипидемическими препаратами (фибраты, эзетимиб, никотиновая кислота) противопоказано из-за возможного риска нарушения внутриутробного развития плода. Кормление грудью не противопоказано больным с СГХС. Единственные препараты, которые разрешено принимать женщинам с СГХС во время кормления грудью – секвестранты желчных кислот (в РФ не зарегистрированы).

9.5.3. Периодичность наблюдения

Больные с СГХС в период подбора терапии должны наблюдаться у врача: в течение первого полугодия 1 раз в 2 месяца, в последующем с интервалом 1 раз в 3-6 месяцев, в зависимости от того, насколько адекватно удастся контролировать уровни липидов и липопротеинов. По мере того как состояние

больного и его липидный профиль стабилизируются, больного можно приглашать в поликлинику один раз в полгода. Важным аспектом такого наблюдения является оценка профиля безопасности проводимой терапии, которая учитывает уровни печеночных ферментов – АСТ, АЛТ и мышечных ферментов (КФК). Больному также рекомендуется немедленно сообщать врачу обо всех необычных изменениях в своем состоянии, в частности, о немотивированной мышечной слабости, болях в мышцах, потемнении цвета мочи. Соблюдение этих правил поможет избежать серьезных побочных эффектов (миопатии, рабдомиолиза), которые возможны при приеме высоких доз статинов (см. главу 12.1.).

9.5.4. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СГХС

Больные с СГХС относятся к категории очень высокого риска развития ССЗ и смертельного исхода от них. У таких больных нельзя применять традиционные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска (**NCEP ATP III**, **PROCAM** и **SCORE**).

9.5.5. Лечение больных с СГХС

9.5.5.1. Диета

Общие принципы диеты с низким содержанием жиров: суточное потребление жира не должно превышать 30% от общего калоража пищи, насыщенных жиров 10% и холестерина пищи 300 мг/день. Насыщенные жиры следует заменять мононенасыщенными и полиненасыщенными (омега-3, омега-6) жирами и маслами. Больные с подтвержденным диагнозом СГХС должны есть не менее 5 порций фруктов или овощей в сутки («Правило пяти порций»). Одна порция – 1 яблоко, апельсин, груша или банан; 1 большой ломтик дыни или ананаса, 2 киви или 2 сливы, 2-3 столовых ложки свежеприготовленного салата или консервированных фруктов; 1 столовая ложка сухофруктов; 2 столовые ложки блюда, приготовленного из свежемороженых овощей или фруктов. Больные с СГХС должны включать в свой рацион не менее двух порций рыбы в неделю, одна порция из двух должна быть пригото-

лена из жирной рыбы. Вместе с тем, согласно британским национальным рекомендациям по СГХС, этим пациентам не рекомендован прием пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК, за исключением тех больных, которые перенесли инфаркт миокарда.

9.5.5.2. Физическая активность

Больным с СГХС рекомендуется ежедневно уделять 30 минут физическим упражнениям средней интенсивности.

9.5.5.3. Курение

Больным с СГХС курение категорически запрещено. Им также следует избегать и пассивного курения, поскольку табачный дым даже при пассивном вдыхании существенно ухудшает вазодилатирующую функцию эндотелия. В ряде случаев для отвыкания от курения рекомендуется назначать медикаментозную терапию, например, бупропион.

9.5.5.4. Медикаментозная терапия больных с СГХС

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых пациентов включает в себя назначение высоких доз ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (40-80 мг/сут) как в монотерапии, так и в комбинации с эзетимибом, ионообменными смолами, никотиновой кислотой или производными фиброевой кислоты (фибратами).

Стартовые и максимальные дозы статинов у больного с определенным диагнозом семейной гетерозиготной формы СГХС:

- 1) Ловастатин 60-80 мг
- 2) Симвастатин 40-80 мг
- 3) Флувастатин 80-160 мг
- 4) Аторвастатин 20-80 мг
- 5) Розувастатин 20-40 мг

Титрование доз проводится через 4-6 недель терапии, с учетом ее переносимости и безопасности. Основная цель терапии – снижение уровня ХС-ЛНП не менее, чем на 50% от исходных значений и поддержание этого уровня в течение длительного времени.

Критерии безопасности при терапии статинами у больных с СГХС (не менее, чем в двух определениях).

- 1) АСТ, АЛТ \leq 3 ВПН
- 2) КФК \leq 5 ВПН

Больные с СГХС, относящиеся к категории очень высокого риска (перенесшие ИМ, операции на сосудах сердца) и имеющие субнормальные показатели АСТ и АЛТ (2-3 ВПН), могут продолжать лечение статинами под наблюдением специалиста-липидолога.

Комбинированная терапия (см. главу «Комбинированная терапия»)

9.5.5.5. Радикальные методы лечения тяжелых форм СГХС (см. главу «Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий»).

9.5.5.6. Медикаментозное лечение больных с СГХС в педиатрической практике

В настоящее время не существует четкого представления о целевых уровнях липидов и липопротеинов у детей и взрослых с СГХС. В международных рекомендациях по ведению детей с СГХС советуют назначать статины (при наличии показаний) у мальчиков старше 10 лет с появлением вторичных половых признаков, у девочек в постпубертатном периоде. Важнейшими факторами для начала терапии в детском возрасте являются: диагноз гомозиготной формы СГХС, клинические и инструментальные проявления атеросклероза (стеноз устья аорты с вовлечением в атеросклеротический процесс створок аортального клапана, появление бляшек в сонных и периферических артериях).

10. ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Дислипидопроteinемия может быть вторичной, то есть возникать на фоне некоторых заболеваний, гормональных нарушений или при приеме ряда препаратов (таблица 4). Вторичная ДЛП при отсутствии адекватно-

го лечения, в конечном итоге, ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза. Вторичные ДЛП часто связаны не только с изменением абсолютных уровней липидов и ЛП, но также и с изменениями их качествен-

Таблица 4

Причины вторичных ДЛП

Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия – высокие уровни ТГ	Гипоальфахолестеринемия – низкий уровень ХС-ЛВП
<p>Диетические погрешности: Чрезмерное употребление насыщенных жиров</p> <p>Заболевания: Гипотиреоз Нефротический синдром Биллиарный цирроз Холестаз Синдром Кушинга Анорексия неврогенная Моноклональная гаммапатия</p> <p>Лекарства: Оральные контрацептивы Кортикостероиды Прогестероны Андрогены Иммуносупрессоры (циклоsporин)</p>	<p>Диетические погрешности: Чрезмерное употребление пищи с легкоусвояемыми углеводами, злоупотребление алкоголем</p> <p>Заболевания: Сахарный диабет Гипотиреоз ХПН Панкреатит Булимия Синдром Кушинга Болезнь Гоше Липодистрофия Подагра Полицитемия Ожирение</p> <p>Лекарства: Эстрогены Глюкокортикоиды Бета-блокаторы Тиазидные диуретики</p> <p>Беременность</p>	<p>Диетические погрешности и вредные привычки: Диета, обогащенная полиненасыщенными жирами Курение</p> <p>Заболевания: Сахарный диабет Цирроз печени Холестаз Болезнь Крона Лимфоматоз Кахексия Ожирение</p> <p>Лекарства: Прогестерон Анаболические стероиды Тестостерон Бета-блокаторы</p>

ного состава. При успешном лечении заболеваний, лежащих в основе вторичных ДЛП, показатели липидного спектра крови обычно нормализуются без применения гиполипидемических средств. Однако, если вторичная ДЛП сохраняется, несмотря на проводимую этиологическую терапию, то лечить нарушения липидного обмена необходимо как и первичные ДЛП.

10.1. Метаболические расстройства

Дислипотеинемии часто встречаются при СД, ожирении, МС и классифицируются как вторичные нарушения липидного обмена, которые увеличивают риск развития атеросклероза и его осложнений.

10.1.1. Сахарный диабет 2 типа

При СД нарушается не только метаболизм углеводов, но и транспорт липидов. Для больных с СД 2 типа более характерно повышение ТГ, которое обусловлено поступлением в кровь избыточного количества СЖК из жировой ткани. В ответ на это в печени усиливается образование ЛОНП. Повышенная секреция в кровоток ЛП богатых ТГ (ЛОНП) при подавленном липолизе ведет к развитию выраженной ГТГ. При СД 2 типа так же повышается концентрация атерогенного ХС-ЛНП. Частицы ЛНП становятся мелкими и плотными с повышенным содержанием ХС и более высокой склонностью к перекисному окислению. Гликозилированные ЛНП плохо распознаются апо В, Е-рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока. Они активно захватываются моноцитами/макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке, стимулируя процесс атеросклероза. ДЛП при СД 2 типа нередко сопровождается низкой концентрацией антиатерогенного ХС-ЛВП. Такие изменения в метаболизме липидов и ЛП особенно выражены после приема пищи, когда заметно возрастает образование ремнантов ХМ и ЛОНП на фоне снижения уровня ХС-ЛВП, т.е. развивается атерогенная постпрандиальная ГЛП.

Установлено, что повышение уровня ХС-ЛНП на 1 ммоль/л у больных СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС на 55-57%.

У пациентов СД 2 типа даже при отсутствии ИБС уровень ХС-ЛНП должен контролироваться гиполипидемическими препаратами. У пациентов с СД 2 типа без ИБС и других проявлений атеросклероза терапию статинами рекомендовано начинать при уровне общего ХС более 3,5 ммоль/л. При сочетании диабета с ССЗ, терапию статинами начинают при любом уровне ХС-ЛНП (даже при нормальном) и снижают до концентрации менее 2,0 ммоль/л. При выраженной ГТГ (более 4,5 ммоль/л), сочетающейся с низкой концентрацией ХС-ЛВП, назначают фибраты с целью снизить уровень ТГ до целевого значения 1,7 ммоль/л. Нередко липидные нарушения при СД 2 типа возможно скорректировать только при применении комбинированной терапии (см. главу «Комбинированная терапия»).

10.1.2. Ожирение

У пациентов, имеющих ожирение (индекс массы тела 30 кг/м² и более), часто развивается атерогенная ДЛП. На фоне увеличения веса в крови увеличивается концентрация ТГ и снижается уровень ХС-ЛВП. При ожирении часто встречается ГЛП IV типа (редко V типа). Параллельно с ростом массы тела из адипоцитов увеличивается высвобождение в портальный кровоток СЖК, что сопровождается повышением синтеза ЛОНП в печени. Этот процесс поддерживается низкой активностью периферической ЛПЛ, не способной полноценно расщеплять ЛП частицы, богатые ТГ. Содержание общего ХС часто находится в пределах нормы. Повышение массы тела на каждые 10% сопровождается повышением уровня общего ХС в плазме крови на 0,3 ммоль/л. Особенно заметные проатерогенные нарушения в системе липидного транспорта в виде ГТГ и повышения концентрации апо В встречаются при абдоминальном типе ожирения. Этот тип ожирения определяется методом измерения окружности талии. Если у мужчин она превышает 102 см, а у женщин 88 см, то мы имеем дело с абдоминальным ожирением. По сравнению с подкожным жиром, абдоминальный жир метаболически более активен и представлен гипертрофированными инсулинорезистентными адипоцитами.

В основе связи абдоминального ожирения с атерогенезом лежит не только атерогенная ДЛП, но и часто сопутствующие ожирению артериальная гипертония, инсулинорезистентность и другие обменные нарушения, которые нередко обозначают как метаболический синдром.

10.1.3. Частичная липодистрофия

Это редкое, чаще наследуемое заболевание, которое обычно встречается у женщин и характеризуется постепенной потерей слоя подкожного жира верхней части тела. Происходит перераспределение жировых отложений и наблюдается сильное ожирение нижних конечностей. При липодистрофии развивается ГЛП IV типа (умеренная ГТГ из-за повышенного содержания в крови ЛОНП в сочетании с нормальным или сниженным ХС-ЛВП) или V типа (выраженная ГТГ из-за повышенного содержания в крови ЛОНП и хиломикрон в сочетании с низкой концентрацией ХС-ЛВП). К другим признакам заболевания относят: непереносимость глюкозы (предвестник СД), дисфункцию печени и гломерулонефрит. Механизм возникновения описанного расстройства пока остается неизвестным.

10.2. Заболевания почек

10.2.2. Нефротический синдром

Нефротический синдром нередко сопровождается ДЛП. Чаще встречается ГЛП IIa или IIb типа. Одной из главных причин развития выраженной ГХС является гипоальбуминемия. Выявлена обратная корреляция между содержанием в крови ХС и альбумина. Иногда при нефротическом синдроме обнаруживаются ГЛП IV и V типа. ГТГ обычно появляется при развитии хронической почечной недостаточности вследствие дефицита фермента ЛПЛ. У пациентов с нефротическим синдромом уровень антиатерогенного ХС-ЛВП обычно в пределах нормы или снижен. Терапия в первую очередь должна быть направлена на основное заболевание, обычно по мере регрессии нефротического синдрома ГЛП исчезает. В тоже время при длительном повышении в крови уровня ате-

рогенных липидов и ЛП возникает опасность развития атеросклероза, что требует назначения гиполипидемических средств в зависимости от типа ДЛП.

10.2.3. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, трансплантация почек

У пациентов с ХПН ГЛП наблюдается часто. Она обнаруживается даже у пациентов, подвергающихся гемодиализу. При ХПН чаще встречается ГТГ, чем ГХС. ГТГ развивается в результате нарушения липолиза триглицеридов ЛПЛ, вследствие подавления ее активности неизвестными факторами, присутствующими в уремической плазме. У пациентов, находящихся на гемодиализе, при применении гиполипидемических препаратов удается восстановить активность периферической ЛПЛ до нормального уровня. Вторичная ГЛП нередко сохраняется у пациентов после успешной пересадки почки. Чаще встречается повышение уровня ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП, т.е. IIb тип ГЛП. Важную роль в происхождении посттрансплантационной атерогенной ГЛП играют назначаемые иммуносупрессоры и стероиды. При всех заболеваниях почек повышается уровень атерогенного ЛП(а), что создает дополнительные трудности в коррекции ДЛП у этих больных.

10.3. Заболевания печени и желчного пузыря

Вторичная ГЛП при холестазах характеризуется повышенным содержанием в крови общего ХС и ХС-ЛНП. Также встречается умеренная ГТГ и увеличение в крови фосфотидилхолина (лецитина). Отличительной особенностью изменений в спектре ЛП крови у больных с обструктивным заболеванием печени является наличие патологических ЛП - X. Причиной их формирования является дефицит (чаще наследственный) фермента ЛХАТ или избыток субстрата, возникающий из-за обратного всасывания больших количеств лецитина желчи в кровь. Среди клинических признаков холестаза отмечено образование ксантом. Помимо диетических ограничений, в частности жиров, лечения основной причины, вызвавшей холестаз, те-

рапия дополняется регулярным проведением плазмафереза, поскольку гиполипидемические препараты при этом состоянии малоэффективны.

10.3.1. Жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени протекает в двух формах – стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита. Особая роль в патогенезе жировой болезни печени принадлежит ожирению, СД 2 типа и нарушениям липидного обмена. Атерогенная ГЛП выявляется у 50%-80% больных с жировой болезнью печени. Причина накопления жира в печени - избыточное поступление в нее СЖК из тонкого кишечника или жировой ткани, либо их активный синтез непосредственно в гепатоцитах. Следствием этого процесса является чрезмерное образование гепатоцитами ЛОНП. У пациентов с жировой болезнью печени в крови определяется выраженная ГТГ, повышение уровня ХС-ЛОНП и снижении концентрации ХС-ЛВП, но редко развивается ГХС.

10.4. Гормональные воздействия

10.4.1. Синдром поликистозных яичников

У 50% женщин с синдромом поликистозных яичников существенно повышается уровень ТГ и снижается концентрация ХС-ЛВП, возможно, некоторое повышение уровня ХС-ЛНП. Причина ДЛП при синдроме поликистозных яичников неизвестна, вероятно, она обусловлена особенностями гормональных нарушений, сопутствующих этому синдрому.

10.4.2. Гипотиреоз

Известно, что подавление функции щитовидной железы у животных повышает их восприимчивость к экспериментальному атеросклерозу. ГЛП при гипотиреозе клинически чаще проявляется IIа или IIб, редко – III или IV типами. У больных с гипотиреозом возможно снижение уровня ХС-ЛВП. Свыше 20% женщин старше 40 лет с ГХС страда-

ют гипотиреозом. ГЛП при гипотиреозе носит обратимый характер и исчезает вместе с симптомами заболевания после проведения специфической терапии. В случаях выраженной ГХС рекомендуется проводить терапию статинами.

10.5. Алиментарная дислипидемия, алкоголь, курение

Алиментарная ДЛП

Алиментарная ДЛП развивается при избыточном потреблении продуктов, богатых ХС, насыщенными (животными) жирами, легкоусвояемыми углеводами. Количество ХС, поступающего в организм с пищей, влияет на его уровень в крови. Включение в диету продуктов с высоким содержанием ХС вызывает развитие атерогенной ГХС. Употребление в пищу водных животных, имеющих панцирь (крабы, кальмары, креветки), вызывает незначительное повышение уровня ХС в крови у здоровых людей. Длительное употребление слишком калорийной (жирной) пищи, является наиболее распространенной причиной развития ДЛП, характеризующейся возрастанием в крови ТГ и снижением концентрации ХС-ЛВП. Избыточное потребление пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, может стать причиной развития ГТГ. Сложные углеводы, по сравнению с глюкозой, в гораздо меньшей степени влияют на повышение уровня ТГ. На фоне углеводной диеты возможно снижение уровня ХС-ЛВП и апобелка А-I.

Алкоголь

Избыточное употребление алкоголя может вызывать ожирение, АГ, жировую дистрофию печени и оказывать негативное влияние на обмен липидов и ЛП. Для ДЛП, вызванной злоупотреблением алкоголя, характерна ГТГ (как правило, IV типа), но у 40% развивается ГЛП V типа. Уровень ТГ может повышаться даже при употреблении умеренных доз алкоголя. Гипертриглицеридемический эффект алкоголя наиболее отчетливо проявляется у лиц, уже страдающих IV типом первичной ГЛП, и усиливается при

сопутствующем потреблении насыщенных жиров. Этанол, окисляясь в печени, способствует усилению синтеза СЖК, участвующих в образовании ТГ. После прекращения приема алкоголя концентрация ТГ быстро снижается. У лиц, потребляющих алкоголь в низких и умеренных дозах, повышается концентрация ХС-ЛВП. Высказывается предположение о целесообразности «умеренного» потребления алкоголя в качестве профилактического средства против атеросклероза. Однако понятие «умеренного» употребления алкоголя часто понимается по-разному. В России из-за высокой распространенности злоупотребления спиртными напитками рекомендовать прием даже умеренных доз алкоголя для профилактики атеросклероза нужно очень осторожно, с учетом характерологических особенностей личности больного, его социального статуса и целого ряда других моментов.

Курение

Большая часть курильщиков имеет гиперхолестеринемия. У некоторых отмечено повышение уровня ТГ. При курении усиливаются процессы перекисного окисления ЛНП. Перекисно-модифицированные ЛНП приобретают более высокий атерогенный потенциал, оказывая цитотоксическое действие на артериальную стенку и способствуя развитию атеросклероза. У курильщиков существенно снижается уровень ХС-ЛВП. Отказ от курения увеличивает концентрацию ХС-ЛВП на 0,2 ммоль/л в течение последующих 30 дней.

10.6. Сердечно-сосудистые препараты и липиды

Ряд лекарственных средств способен вызывать появление или обострение уже

имеющихся гиперлипидемических расстройств.

Тиазидные диуретики (хлорталидон или гидрохлортиазид, гипотиазид) при длительном применении могут умеренно повысить уровни ТГ, ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП. Они не влияют на уровень ХС-ЛВП. Однако у больных СД атерогенный эффект тиазидных диуретиков может быть более выраженным и включать в себя снижение уровня ХС-ЛВП. Спиринолактон и индапамид не влияют на метаболизм липидов и углеводов, даже у больных СД.

Длительное прием **бета-адреноблокаторов (БАБ)** без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) может повысить уровень ТГ на 15-30% за счет усиленного образования ЛОНП и снизить концентрацию ХС-ЛВП на 6-8%. БАБ более заметно влияют на уровень ТГ у пациентов с уже имеющейся ГТГ. Достоверных данных о действии БАБ без ВСА на уровни общего ХС и ХС-ЛНП не имеется. **БАБ с ВСА** не оказывают существенного влияния на уровни ТГ и ХС-ЛВП. Длительная терапия неселективными «классическими» БАБ (пропронолол), как и некоторыми селективными БАБ (атенолол) может повысить уровни атерогенных фракций липидов крови и снизить уровень ХС-ЛВП.

Антагонисты кальция не оказывают влияния на липидный профиль плазмы крови.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) нейтральны в отношении липидов плазмы, или в незначительной степени могут снижать уровни ОХС и ТГ у больных СД.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа (БРА) метаболически нейтральны по влиянию на липидный спектр крови.

11. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Немедикаментозная терапия ДЛП предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности, прекращение курения.

11.1. Диетическая терапия

Учитывая, важность факторов питания в развитии ДЛП, ее коррекцию следует начинать с диеты. Основная цель диеты при ДЛП - снижение уровня ХС и других атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. Соблюдение антиатеросклеротической диеты также будет способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы крови и уменьшению массы тела. Для людей с высоким риском развития ССЗ желательнее, чтобы доля энергии, полученной в результате расщепления полисахаридов, составляла более 45%, сахаров - 10%, белков 12-14%, общих жиров 30%, из них 1/3 за счет насыщенных, 1/3 - полиненасыщенных и 1/3 - мононенасыщенных. В суточном рационе должно содержаться менее 300 мг ХС (лучше менее 200 мг) и более 25 грамм растительной клетчатки. Среди углеводов должны преобладать сложные углеводы зерновых продуктов, овощей и фруктов, а количество сахара не должно превышать 50 г в сутки. При нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа потребление сахара сокращается до 3% от суточной калорийности.

Пища должна быть разнообразной, а количество потребляемых с пищей калорий достаточным для поддержания идеального веса конкретного больного.

В пищевом рационе рекомендуется ограничить потребление продуктов животного происхождения, богатых ХС и насыщенными жирами: жирных сортов мяса, сала, сливочного масла, сметаны, яичного желтка, жирного сыра, колбасы, сосисок, всех субпродуктов, рыбной икры, креветок, кальмара. Рекомендуется заменить животный жир растительным, поскольку последний богат антиатерогенными ненасыщенными жирами. Полиненасыщенные жиры содержатся

в виде омега-6 линолевой кислоты в растительном масле (подсолнечном, кукурузном, хлопковом) и в виде омега-3 альфа-линоленовой кислоты в льняном и соевом маслах. Минимальная суточная потребность человека в незаменимой линолевой кислоте составляет 2-6 г, что эквивалентно 10-15 г подсолнечного масла (2-3 чайные ложки).

Рыбий жир богат полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) - эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей много омега-3 ПНЖК (скумбрия, сардины, тунец, лосось, макрель, сельдь, палтус и т.д.). Установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты существенно снижают уровень ТГ и в меньшей степени ОХС. Среди других эффектов омега-3 ПНЖК отмечено влияние на уровень АД, подавление тромбообразования и улучшение функции эндотелия. Установлено, что вероятность развития ИБС снижается, по крайней мере, на 25-30% при употреблении рыбы 2-4 раза в неделю.

В пищевой рацион необходимо включать оливковое масло, в котором содержится достаточное количество антиатерогенной мононенасыщенной олеиновой кислоты. Растительные масла не содержат ХС, но являются высококалорийными, поскольку это 100% жир. Потребление их в объеме, превышающем 10% от суточной калорийности может вызвать снижение уровня ХС-ЛВП в крови (этот эффект нивелируется к концу первого года), повышение окисляемости ЛНП и увеличение массы тела. Поэтому не рекомендуется употреблять более 1 чайной ложки оливкового масла в день.

За последнее десятилетие в питании широко используются гидрогенизированные растительные масла. Уровень транс-изомеров (вредных веществ) в твердых маргаринах может достигать до 60%. Транс-изомеры ненасыщенных жирных кислот в обмене ЛП подобны насыщенным жирным кислотам. Доказано, что их потребление (более 1%) увеличивает риск развития и прогрессирует

вания ИБС за счет значительного повышения уровней общего ХС и ХС-ЛНП и снижения концентрации ХС-ЛВП. Для профилактики атеросклероза рекомендуется использовать в пищу только мягкий маргарин, выпускаемый в тубиках (маргарин-спред) и пластмассовых коробочках, с низким содержанием насыщенного жира и транс-изомеров ЖК (менее 1%). Замена сливочного масла на «мягкий» маргарин снижает риск ИБС на 10%. Однако количество потребляемого мягкого маргарина следует ограничить, намазывая на хлеб не более 5 г.

Обычно при ограничении потребления пищевого ХС до 300 мг в день с течением времени удается снизить его уровень в крови на 10-15%, а при снижении потребления общего жира с 40 до 30% от общей калорийности пищевого рациона - еще на 15-20%.

Другой важный принцип антиатерогенного питания - увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. В связи с чем рекомендуется употреблять:

- **пищевые волокна** (не менее 30 г в день); они содержатся в большом количестве во фруктах (груши, яблоки, апельсины, персики), ягодах (малина, клубника, черника), овощах (цветная капуста, брокколи, зеленая фасоль) и бобовых (горох, чечевица, фасоль);

- **пектины** (не менее 15 г в день), которые содержатся в свежих фруктах (яблоки, сливы, абрикосы, персики), ягодах (черная смородина) и овощах (морковь, столовая свекла);

- **растительные станола** (не менее 3 г в день); они содержатся в соевом и рапсовом масле, экстрактах хвойных масел; в последнее время было показано, что стеролы/станола, являясь растительными липидами, снижают уровень ХС-ЛНП в крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике. Было показано, что их регулярный прием сопровождается снижением концентрации ХС-ЛНП на 10-15%; в настоящее время выпускаются маргарины и кисломолочные продукты, обогащенные стеролами/станолами, которые могут быть полезной добавкой к гиполлипидемической диете или медикаментозному лечению ГЛП.

Для профилактики атеросклероза рекомендуется употреблять больше фруктов - не менее 400 г или 5 порций в день: 1 порция = 1 яблоко/1 банан/1 апельсин/1 груша/2 киви/2 сливы/1 столовая ложка сухофруктов/1 большой ломтик дыни или ананаса/1 стакан сока. Количество вареных или свежих овощей в пищевом рационе должно быть не менее 400 г (2 чашки).

Ниже представлены основные принципы диеты, рекомендуемой для профилактики атеросклероза и ДЛП:

1) регулярное потребление разнообразных овощей, фруктов (свежие овощи на десерт);

2) соотношение между насыщенными, моно и полиненасыщенными жирами должно составлять 1:1:1;

3) умеренное потребление молочных продуктов (снятое молоко, сыр с низким содержанием жира и обезжиренный йогурт);

4) рыбе и домашней птице (без кожи) отдавать предпочтение перед мясными продуктами;

5) из мясных продуктов выбирать тощее мясо, без прослоек жира;

6) употреблять не более 2-3 яиц в неделю (ограничивается употребление желтков, но не белка, который можно не ограничивать);

7) алкоголь (лучше красное сухое вино) употреблять с приемом пищи.

Исследования показали, что умеренное употребление алкоголя повышает уровень ХС-ЛВП. Врач может рекомендовать прием умеренных доз алкоголя пациенту, будучи уверенным, что его подопечный не превысит следующие дозы: крепкие спиртные напитки 45-50 мл/день, сухое вино 100-250 мл/день. Для женщин эти дозы должны быть сокращены на 1/3. Имеются сообщения, что красное вино оказывает более выраженное протективное действие на сосуды, нежели крепкие напитки, белое вино или пиво, в виду более высокого содержания флавоноидов, обладающих антиоксидантными свойствами.

11.2. Физическая активность

Всем пациентам с ДЛП и другими факторами риска рекомендуется повысить физическую активность с учетом их возраста, состояния сердечно-сосудистой системы,

опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

Лицам без клинических проявлений ИБС можно рекомендовать доступные для них виды аэробных физических упражнений: ходьбу, езду на велосипеде, плавание, ходьбу на лыжах, бег трусцой. Частота тренировочных занятий должна быть не менее 3-х раз в неделю, продолжительностью 45-50 минут, включая период разминки и «остывания». Интенсивность физической нагрузки не должна превышать 60-75% от максимальной ЧСС (максимальная ЧСС для данного возраста рассчитывается путем вычитания из 220 возраста пациента в годах).

Больным с ИБС и другими ССЗ режим тренирующих нагрузок подбирается строго индивидуально с учетом результатов теста с физической нагрузкой (тредмил). Мета-анализ результатов 22 исследований показал, что под воздействием физических тренировок умеренной интенсивности отмечается снижение общей смертности на 23% и внезапной смерти на 37% у больных, перенесших в прошлом ИМ.

Исследования, выполненные в Центре профилактической медицины, подтвердили эти данные и показали преимущества умеренных тренировочных нагрузок (60% от индивидуальной максимальной ЧСС), перед тренировками высокой интенсивности (80% от индивидуальной максимальной ЧСС) в коррекции ДЛП.

11.3. Прекращение курения

Врач должен убедить больного прекратить любую форму курения, используя для этого все необходимые аргументы. В настоящее время разработан алгоритм, который поможет врачу и пациенту справиться с не легкой задачей отвыкания от пристрастия к табаку. Алгоритм укладывается в следующие 5 принципов:

1) установление факта курения, интенсивности, длительности и т.п. у любого обратившегося пациента;

2) оценка степени привыкания и мотивации к отказу от вредной привычки;

3) детальное информирование пациента о вреде курения, его влиянии на сердечно-сосудистую систему и другие органы, а также на здоровье окружающих, в том числе детей;

4) настойчивый совет прекратить курение и при необходимости назначение никотинзаместительной терапии (никоретте, бупропион);

5) длительный контроль, с обязательным регулярным посещением врача больным-курильщиком.

Отказ от курения сопровождается некоторым снижением ХС-ЛНП и заметным повышением ХС-ЛВП уже через 1 месяц. Прекращение курения в течение двух лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36% и нефатального инфаркта миокарда на 32%.

12. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

К липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты.

12.1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (Статины)

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате сниже-

ния внутриклеточного содержания холестерина, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина - маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролифера-

тивную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плейотропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопреноидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в т.ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

Статины различают по способу их получения: так ловастатин, симвастатин и правастатин являются природносинтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами. В России зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (Мевакор®), правастатин (Липостат®), флувастатин (Лескол® Форте) симвастатин (Зокор®), аторвастатин (Липримар®) и розувастатин (Крестор®), а также большое количество генерических статинов.

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС-ЛНП. В зависимости от дозы при ГЛП IIa-IIb типа, статины снижают уровень этого липопротеина до 65%. Действие статинов на уровень ХС-ЛНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 6% («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ХС-ЛВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10-15% и повышают уровень ХС-ЛВП на 8-10%.

12.1.1. Доказательная база для ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы

12.1.1.1. Правастатин (Липостат®, BMS, США)

Хорошо изученный статин I генерации. Доказаны эффективность по влиянию на сердечно-сосудистую смертность, количество осложнений и хорошая переносимость этого

препарата у мужчин 45-64 лет в первичной профилактике атеросклероза (**WOSCOPS**), при вторичной профилактике у лиц после ИМ с нормальным исходным уровнем ХС (**CARE**) и умеренной гиперхолестеринемией (**LIPID**), у пожилых пациентов (**PROSPER**). Применяя правастатин у этих категории пациентов в суточной дозе 40 мг/сут в течение 5 лет, можно добиться достоверного снижения общей (-20%), сердечно-сосудистой смертности (-20-30%), количества госпитализаций, новых случаев сахарного диабета (-30%), необходимости в операциях реваскуляризации (-26%), замедления прогрессирования атеросклероза в сонных и коронарных сосудах, снижения риска нефатального и фатального инсульта (-22%), **I A**. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза правастатина 40 мг/сут.

12.1.1.2. Симвастатин (Зокор®, MSD, США)

Симвастатин является самым изученным препаратом из своего класса статинов. По результатам скандинавского исследования **4S** была впервые показана возможность значительного снижения сердечно-сосудистой (-42%) и общей (-30%) смертности у больных с высоким уровнем ХС, перенесшим ИМ, которые в течение 5 лет получали симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки. В крупном исследовании **HPS**, в которое было включено 20526 пациентов, при лечении симвастатином 40 мг/день в течение 5 лет, было показано достоверное снижение частоты общей смертности, нефатальных и фатальных ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов вне зависимости от исходного уровня ОХС, пола и возраста.

Симвастатин рекомендуется назначать в начальной дозе 20 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 40 мг/сут. Применение симвастатина в дозе 80 мг/сут возможно лишь у больных с выраженной ГХС с соблюдением мер предосторожности из-за опасности развития миопатии, желательного под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения высоких доз статинов. Практика показала, что доза симвастатина 10 мг/сут не обладает достаточным гиполипидемическим эффектом, поэтому назначение данной дозировки не целесообразно.

12.1.1.3. Флувастатин (Лескол® Форте, Новартис, Швейцария)

Флувастатин назначается в форме замедленного высвобождения в дозе 80 мг (Лескол® Форте) один раз в день. Форма замедленного высвобождения является единственной среди всех статинов и позволяет назначать препарат вне зависимости от времени суток, при этом принимаемая доза препарата высвобождается в течение 8 часов. Данные свойства лекарственной формы обуславливают минимальную системную экспозицию (только 6% препарата поступает в системный кровоток), а, следовательно, низкий риск мышечных нежелательных явлений. Это было подтверждено результатами наблюдательного исследования **PRIMO**, в котором при применении высоких доз статинов мышечные нежелательные явления легкой и умеренной степени выраженности были отмечены в среднем у 10,5% пациентов, получавших правастатин, симвастатин, аторвастатин и флувастатин в высоких дозах. У пациентов, получавших флувастатин 80 мг/сут, был отмечен наименьший риск мышечных нежелательных явлений – 5,1%. В связи с высокой селективностью действия в печени и метаболизмом через изоформу 2C9 цитохрома P450, флувастатин обладает минимальным риском межлекарственного взаимодействия и показан больным с пересаженными органами, получающими циклоспорин и другие цитостатики, пациентам с нефротическим синдромом, а также в комбинированной терапии с фибратами.

В исследовании **LCAS** наблюдали регрессию коронарного атеросклероза, в исследовании **LIPS** снижение случаев сердечно-сосудистых осложнений у больных после ангиопластики, в исследовании **ALERT** - снижение риска коронарной смерти на 38% и нефатального ИМ на 32% у больных с пересаженной почкой.

Исследование **LIPS** («Профилактическое исследование с применением Лескола») было двойным-слепым, рандомизированным, плацебо контролируемым с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики. Исходные характеристики больных были следующие: боль-

шинство мужчин (83%), средний возраст 60 лет, средний исходный уровень общего холестерина – 5,2 ммоль/л, ХС-ЛНП – 3,4 ммоль/л. Больные были рандомизированы две группы: прием флувастатина 80 мг/сут или плацебо. За 4 года наблюдения в основной группе коронарных событий было зарегистрировано на 22% меньше, чем в группе плацебо. Это было одно из последних исследований с применением плацебо в качестве контроля, поскольку польза от назначения статинов была слишком очевидной. Исследование **LIPS** также показало, что польза от применения Лескола в дозе 80 мг была наиболее выражена у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (снижение риска на 34%) и у больных с СД 2 типа (снижение риска на 47%).

Результаты недавно завершившегося исследования **DECREASE III** показали, что при назначении Лескол® Форте за 1 месяц до операции на магистральных сосудах риск ишемии миокарда во время и в течение 1 месяца после операции уменьшается на 45%, а риск смерти и инфаркта миокарда – на 53%. Данные результаты демонстрируютплейотропные эффекты Лескол® Форте и позволяют рекомендовать препарат в составе периоперационной защиты пациентов сердечно-сосудистого профиля.

12.1.1.4. Аторвастатин (Липримар®, Пфайзер, США)

Аторвастатин - полностью синтетический статин III генерации, хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях (**AVERT**, **MIRACL**, **ASCOT-LLA**, **TNT**, **IDEAL**, **PROVE-IT TIMI 22**, **ALLIANCE**, **REVERSAL**, **CARDS**). В исследовании **AVERT** было показано, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 месяцев превосходит по своим конечным результатам ангиопластику коронарных артерий. Более поздние исследования (**MIRACL**, **PROVE-IT TIMI 22**) с высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) у больных с ОКС показали, что можно значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений за 16-24 месяца примене-

ния препарата. Исследования **ASCOT-LLA** и **CARDS**, показали эффективность аторвастатина в дозе 10 мг в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2 типа. Исследование **REVERSAL** - первое исследование с использованием метода внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления процесса коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

Аторвастатин рекомендуется назначать в большинстве случаев в дозе 10 мг/сут, а у больных с высоким и очень высоким риском развития атеросклероза в дозе 20-80 мг/сут. Пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут должны чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у специалистов, с целью выявления возможных побочных реакций.

12.1.1.5. Розувастатин (Крестор®, АстраЗенека, Великобритания)

Розувастатин является синтетическим статином IV генерации. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Препарат рекомендован к применению в дозах 5-40 мг. Стартовая доза – 5-10 мг.

В ряде сравнительных исследований (**STELLAR**, **MERCURY I, II**) розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. В среднем снижение ХС-ЛПНП составляет 52–63% для доз 10-40 мг, соответственно.

Препарат хорошо изучен в клинических исследованиях в рамках программы **GALAXY** (Галактика), которая включает более 60000 пациентов из разных стран мира. В 2007-2008 году завершились крупные плацебо контролируемые клинические исследования **CORONA** и **JUPITER**, в которых изучалось влияние розувастатина на клинические исходы.

CORONA - первое крупное проспективное исследование статинов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Основной целью исследо-

вания была оценка влияния розувастатина 10 мг/сут на сердечно-сосудистую и общую смертность. Более 5000 пациентов (средний возраст 73 года) были рандомизированы на прием розувастатина в суточной дозе 10 мг или плацебо. Исследование продолжалось чуть меньше трех лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, однако количество атеросклеротических событий снижалось достоверно. На взгляд авторов исследования **CORONA**, основными положительными результатами была хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина в дозе 10 мг/сут в популяции больных с СН III-IV функционального класса (NYHA).

JUPITER - первое крупное исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений, показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка. По результатам этого исследования снижение количества сердечно-сосудистых событий составило 44% ($p < 0,0001$), общей смертности - 20% ($p = 0,02$). Переносимость лечения была хорошей. В настоящее время статины почти не используются у пациентов с нормальным уровнем холестерина, однако значение исследования JUPITER открывает широкие перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц с нормальным уровнем ХС и повышенным уровнем СРБ.

В рамках программы **GALAXY** были проведены современные регрессионные исследования с использованием новых инструментальных технологий (внутрисосудистого ультразвука (ASTEROID), мониторинга толщины комплекса интима-медиа (METEOR), метода магнитно-ядерного резонанса бляшек в сонных артериях (ORION)). В исследовании **METEOR** изучали эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 месяцев у пациентов с относительно низким риском развития атеросклероза по данным измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ). К концу исследования было отмечено прогрессирование ТИМ в группе

плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином. Исследование **METEOR** открывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС. В исследовании **ASTEROID** (349 пациентов) с помощью метода внутрисосудистого ультразвука коронарных артерий оценивали объем атеромы в коронарных сосудах под влиянием терапии розувастатином в дозе 40 мг/сутки. В исследовании было достигнуто снижение уровня ХС-ЛНП на 53%, что привело к достижению среднего уровня ХС-ЛНП равного 1,6 ммоль/л. К концу наблюдения было зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий. У 78% больных было продемонстрировано обратное развитие объема атеросклеротической бляшки. В исследовании **ORION** за два года лечения розувастатином 5 и 40 мг/сут было получено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40%.

12.1.2. Статины-генерики

Под генериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью с оригинальным лекарственным препаратом (ВОЗ, 2003 год). Генерик допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата или до истечения срока, если выпускается по отличной от оригинального препарата технологии. Для оценки эффективности генерика проводятся испытания биодоступности у человека (здоровые добровольцы), сравнительные фармакодинамические испытания, а также ограниченные сравнительные клинические исследования, в которых оценивается прямое определение лечебных и профилактических свойств. (М.Д. Машковский, 2003 год). Одним из преимуществ генериков является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально для стран с развивающейся экономикой.

12.1.2.1. Генерики симвастатина

Генерики симвастатина достаточно хорошо изучены в открытых клинических исследова-

ниях в РФ. Наибольшее число опубликованных результатов исследований посвящено оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Вазилип® (КРКА). Так в открытом исследовании ОСКАР, в котором приняли участие 7098 пациентов с ИБС в возрасте $57,7 \pm 0,2$ года, в течение 8 недель приема Вазилипа в дозе 20 мг/сут наблюдалось снижение ОХС на 22,7%, ЛНП на 26,7%, и ТГ на 24%, что сопровождалось уменьшением риска ССО на 33% (С.А. Шальнова, А.Д. Деев 2007 г.). Положительное влияние Вазилипа в дозе 5-10 мг/сут на морфофункциональные параметры сердца и вазодилатирующую функцию эндотелия было показано в исследовании Г.Г. Еремушкина с соавторами у пациентов с ИБС в возрасте $75,4 \pm 2,2$ года. Применение Вазилипа сопровождалось достоверным улучшением эхокардиографических показателей (уменьшение размеров и объема ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ). Назначение Вазилипа в дозе 10-20 мг в течение 24 месяцев у больных с цереброваскулярной патологией (n=210) в исследовании Э.А. Мельник с соавторами привело к достоверному снижению уровня ОХС, ХС-ЛНП и повышению ХС-ЛВП, что сопровождалось достоверным улучшением когнитивной функции у этих больных по шкале MMSE. В работе О.М. Драпкиной с соавторами продемонстрировано достоверное снижение гиперлипидемии при применении Вазилипа в дозе 20 мг/сут у больных с жировым гепатозом и сопутствующей дислипидемией (n=30). Через 12 месяцев терапии Вазилипом достоверно снизились уровни ОХС на 17,5%, ТГ на 26,3%, ХС-ЛНП на 27,8%. Переносимость лечения пациентами с сопутствующей патологией печени была хорошей. В исследовании Л.Г. Гоноховой назначение Вазилипа в дозе 10-20 мг/сут в течение 12 недель у больных СД 2 типа привело к достижению целевых уровней ОХС, ХС-ЛНП у 60% больных. Вазилип хорошо переносился больными, нежелательные явления со стороны ЖКТ были минимальными и не потребовали прекращения лечения.

Другим препаратом генериком симвастатина, который также хорошо изучен в клинических исследованиях является Симвастол® (Гедеон-Рихтер, Венгрия). Всего в клиничес-

ких исследованиях с Симвастолом (включая исследование «Эластика», 2008 г.) приняло участие более 2500 человек не только с дислипидемией, но также с ИБС, ОКС и с ревматоидным артритом. Дозы симвастола составили 10-40 мг/сут, продолжительность исследований - от 6 недель до 24 месяцев. Во всех этих работах была показана хорошая гиполипидемическая эффективность и переносимость Симвастола.

В 12 клинических исследованиях был изучен генерический препарат Симгал® (TEVA). В проекте СИМ-С1 приняли участие 740 больных с первичной ГЛП или ИБС. В этом исследовании было достигнуто снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП на 31,3% и 35,2%, соответственно. Исследование терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом проведенное в 9 медицинских центрах Чешской Республики (69 пациентов) показало, что Симгал, по сравнению с препаратом Зокор, обладает эквивалентным влиянием на уровень ОХС и ХС-ЛНП.

12.1.2.2. Генерики аторвастатина

Из препаратов-генериков аторвастатина в РФ зарегистрированы 4 препарата: Аторис, Липтонорм, Тулип и Торвакард.

Из этих препаратов в открытых клинических исследованиях наиболее хорошо изучен Аторис® (КРКА, Словения). Опубликованы данные многоцентрового, открытого исследования «АТЛАНТИКА» в которое были включены 655 пациентов, средний возраст которых незначительно превышал 60 лет, в 26 центрах (8 в Москве и 18 в других городах России). Продолжительность исследования составила 24 недели. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: в группе А пациенты получали Аторис в дозе 10 мг в течение 6 месяцев; в группе В – начальная доза Аториса 10 мг титровалась до 20-40-80 мг с учетом достижения целевого уровня ХС-ЛНП на протяжении 6 месяцев; группа С была контрольной, в ней проводилась обычная терапия, которая была назначена пациентам после рандомизации, включая липидснижающие препараты. В результате исследования было показано, что фиксированная доза Аториса (10 мг) снижала уровень ХС-ЛНП на 31,1%, в группе титрования дозы ХС-ЛНП снизился

на 38,6%, в контрольной группе (другие статины) на 24,8%. 73% больных в группе титрования достигли целевого уровня ХС-ЛНП, в то время как в группе контроля лишь 39%. Частота побочных эффектов при применении Аториса не выходила за пределы 3%.

Всего в Европе в пострегистрационных исследованиях по изучению эффективности и безопасности с Аторисом приняли участие более 48 000 пациентов.

Другие препараты - генерики аторвастатина – Торвакард® (Зентива, Чехия) и Тулип® (ЛЕК-Сандоз, Словения) также были изучены в открытых, пострегистрационных исследованиях.

12.1.3. Лечение статинами отдельных категорий больных

12.1.3.1. Дети

Применение статинов у детей, за исключением редких случаев гомозиготной формы СГХС, запрещено. За рубежом разрешено использование аторвастатина у детей в возрасте 10-17 лет в дозе до 20 мг в сутки. Правастатин разрешен к применению у детей в возрасте 8-13 лет в дозе 10-20 мг/сут и в возрасте 14-18 лет 10-40 мг/сут.

В нашей стране назначение статинов у детей должно проводиться только врачами педиатрами, с обязательной консультацией ребенка в специализированном липидном центре, имеющем опыт ДНК-диагностики и ведения пациентов с СГХС.

12.1.3.2. Женщины

До менопаузы женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами, что во многом обусловлено защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах нормальных значений. Однако у молодых женщин, страдающих СГХС, гиполипидемическая терапия необходима. Необходимо помнить, что статины не рекомендуется назначать женщинам, планирующим рождение ребенка, а в случае беременности немедленно прекратить их прием. В период постменопаузы терапия гиперлипидемии у женщин не отличается от таковой у мужчин. В частности, исследование 4S показало, что у женщин профилактический эффект от применения стати-

нов выражен в большей степени, нежели у мужчин. В исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином 40 мг не зависел от пола. На сегодняшний день не получено убедительных данных о пользе гормональной заместительной терапии с использованием эстрогенов для профилактики ИБС и ее осложнений. Об этом свидетельствуют результаты больших клинических исследований HERS, Nurses` Health Study, ERA. Более того, гормональная заместительная терапия чревата тяжелыми осложнениями, такими как рак матки и грудной железы, тромбоэмболия легочной артерии.

12.1.3.3. Пожилые пациенты

Закончившееся в 2002 году исследование PROSPER показало, что применение правастатина в дозе 40 мг/день в течение 3,2 лет у пожилых больных (70-82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо. Число случаев смерти от всех других причин также было меньше в основной группе. В исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином не зависел от возраста.

Необходимо отметить, что пожилые больные подвержены большему риску побочных явлений при приеме гиполипидемических средств, поэтому коррекцию нарушений липидного обмена у них следует начинать с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности, прекращению курения. Назначение гиполипидемических препаратов показано лишь в случае безуспешности перечисленных мер, соблюдаемых по крайней мере в течение 3-х месяцев. При наличии показаний назначать препараты следует с минимальной дозы, с постепенным ее увеличением, контролируя показатели печеночных ферментов не реже одного раза в месяц.

12.1.3.4. Сахарный диабет 2 типа

Больные с СД 2 типа представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений. Нередко у больных СД нет выраженной ГХС, однако их частицы ЛНП по сравнению с нормой более атерогенны, имеют меньший размер, большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению. Другая особенность нарушений

липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа заключается в преобладании ГТГ. Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют более интенсивному образованию в печени ЛОНП и накоплению в плазме крови СЖК. Повышение концентрации липопротеинов с высоким содержанием ТГ ведет к снижению концентрации ХС-ЛВП. Все перечисленные нарушения липидного обмена ведут к формированию атерогенной дислипидемии. В ряде исследований было показано, что контроль у больных СД 2 типа только гипергликемии предупреждает развитие в основном микрососудистых осложнений и мало влияет на предупреждение макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий). Чтобы предотвратить развитие последних, врач должен проводить адекватную терапию гиперлипидемии и артериальной гипертензии. Выбор гиполипидемических препаратов зависит от конкретной ситуации. В большинстве случаев показана терапия статинами в силу убедительных фактов, полученных в рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ИБС у больных с СД (4S, HPS, CARDS).

О назначении больным СД 2 типа фибратов смотри соответствующий раздел.

12.1.3.5. Гиполипидемическая терапия ВИЧ-инфицированных больных

У больных с ВИЧ инфекцией часто развивается вторичная ГЛП, которая сначала проявляется повышением уровня ОХС, позднее – повышением ТГ. Ингибиторы протеиназ, которые используются при лечении больных с ВИЧ (зодовидин, ставудин, ритонавир и другие), также способствуют развитию липодистрофии и ГТГ. ВИЧ-инфицированные больные, находящиеся на этиотропной терапии, плохо переносят симвастатин и ловастатин из-за их конкурентного связывания с системой цитохрома Р-450. Для предупреждения развития побочных эффектов им следует назначать начальные дозы правастатина (20 мг), аторвастатина (10 мг) и флувастатина (20-40 мг).

12.1.3.6. Больные с ХПН и пересаженными органами

Лечение статинами не противопоказано у лиц с начальной и умеренной ХПН. Даже при

использовании высоких доз статинов уровни креатинина и СКФ не превышали нормы. С учетом того, что лова-, симва- и аторвастатин катаболизируется через изоформу 3A4 цитохрома P-450, эти препараты нельзя назначать больным с пересаженными органами, получающим цитостатики и иммунодепрессанты. При вторичной гиперлипидемии в таких случаях назначают флувастатин или правастатин до 40 мг в сутки (см. также раздел 10.2).

12.1.3.7. Больные, перенесшие операции на сосудах сердца

Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на артериях и сосудах сердца, за исключением случаев выраженной ГТГ.

Принцип терапии таких больных: чем меньше уровень ХС-ЛНП, тем лучше.

12.1.3.8. Больные с острым коронарным синдромом

У больных с ОКС уровни липидов и липопротеинов нужно определить в течение первых 24 часов. Если концентрация ХС-ЛНП превышает 2,0 ммоль/л (77 мг/дл) больному целесообразно начать терапию одним из статинов и стараться поддерживать уровень ХС-ЛНП < 2,0 ммоль/л. Следует помнить, что в остром периоде ИМ снижается обычная для больного концентрация ХС и это снижение может длиться 2-3 недели. Несмотря на это, больному необходимо начать гиполипидемическую терапию в стационаре. Доза препарата в дальнейшем титруется в зависимости от уровня ХС-ЛНП. Такая тактика оправдана еще и потому, что именно назначение статина в стационаре помогает повысить мотивацию больного придерживаться назначенной терапии.

12.1.4. Безопасность терапии статинами

12.1.4.1. Предостережения и противопоказания к назначению статинов

Статины назначают с осторожностью лицам с острыми заболеваниями печени, жировым гепатозом, неконтролируемым СД и клинически выраженным гипотиреозом. Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами развивается острая инфекция, требующая назначения антибиотиков, или если он получил

тяжелую травму, или ему планируется провести полостную операцию, если, наконец, у него развились выраженные эндокринные или электролитные нарушения. Статины не назначают женщинам репродуктивного периода, которые не пользуются адекватными методами контрацепции.

12.1.4.2. Способы контроля безопасности при терапии статинами

При назначении статинов необходимо исходно взять анализ крови на липидный профиль, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (жалобы пациента, повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК). При титровании дозы в первую очередь ориентируются переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз печени более 3-х ВПН необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени. Причиной повышения активности КФК могут служить повреждения скелетной мускулатуры: интенсивная физическая нагрузка накануне, внутримышечные инъекции, полимиозит, мышечные дистрофии, травмы, операции, поражения миокарда (ИМ, миокардит), гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность.

12.1.5. Статины и печень

При терапии статинами повышение активности АСТ и АЛТ связано с дозой препарата; чем она выше, тем выше вероятность повышения печеночных ферментов. Однако, даже при назначении высоких доз статинов, это осложнение развивается сравнительно редко (< 2%). По данным крупного мета-анализа повышение уровня трансаминаз выше 3-х ВПН на терапии статинами сравнимо с плацебо и составляет менее 0,1%. Зарубежный опыт показывает, что при умеренно повышенном уровне печеночных ферментов, при хронических заболеваниях печени вне обострения, включая неалкогольную жировую болезнь печени, статины могут применяться без

повышенного риска повреждения печени. Статины при наличии показаний могут быть назначены при компенсированном циррозе печени. Декомпенсированный цирроз или острая печеночная недостаточность являются противопоказаниями для лечения статинами.

12.1.5.1. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ)/ неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

Часто встречается у пациентов с ГЛП и СД 2 типа.

Следует учитывать, что печеночные ферменты при НАЖБ часто бывают в пределах нормы. Уровень ферментов повышается, как правило, тогда, когда заболевание переходит в стадию стеатогепатита (НАСГ). Многие пациенты с ГЛП с невыявленной НАЖБ получают терапию статинами без побочных эффектов. Нет прямых данных подтверждающих, что статины ухудшают гистологию печени при этом заболевании. В ряде исследований было показано, что терапия статинами способствует улучшению гистологической картины (по результатам биопсии) печени у пациентов с жировым гепатозом. Вместе с тем, таким пациентам, наряду со статинами, показано назначение препаратов патогенетической терапии НАСГ, нормализующих уровень трансаминаз и улучшающих гистологическую картину печени (препараты урсодезоксихолевой кислоты [УДХК], Урсосан).

12.1.5.2. Статины и цирроз печени

При компенсированном циррозе печени функция печени остается относительно сохранной. Данные клинических наблюдений показывают, что фармакокинетика статинов не изменена у пациентов с циррозом печени класса А (по классификации Child's). Многие пациенты с клинически невыявленным циррозом печени принимали статины без каких-либо последствий. Статины противопоказаны лишь при некомпенсированном циррозе, при котором функция печени существенно нарушена.

12.1.5.3. Комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени

Данные многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований

по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

При комбинированной терапии симвастином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастином в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС-ЛНП ($118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл; соответственно; $p=0,0034$). Сходные данные по снижению уровня ХС-ЛНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ мг/дл и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл соответственно, $p=0,0037$).

Исследования, в которых изучалась комбинированная терапия статинов с УДХК, немногочисленны, поэтому данные, полученные в них, не могут быть экстраполированы на всех больных с первичной ГХС. Вместе с тем, вполне оправдано добавлять УДХК (Урсосан) к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени.

Ниже приведены в сжатом виде **рекомендации Национальной Липидной Ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинами** (27), которые полезно учитывать при проведении терапии:

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности.
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.
- Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы (ВПН) на терапии статинами, необходимости в их отмене нет.
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепа-

тозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3-х ВПН.

12.1.6. Статины и мышечная система

По данным фармакокинетических и клинических исследований терапия статинами может сопровождаться реальным риском развития миопатии. Вероятность риска невысока, но она возрастает с увеличением дозы статина. Миопатия проявляется болями (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня КФК. Рабдомиолиз - крайняя степень миопатии, характеризующаяся разрушением миоцитов, резким повышением КФК, миоглобина, миоглобинурией, развитием острой почечной недостаточности. Причина развития миопатии при проведении терапии статинами не известна. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. Потенциальная возможность вызывать миопатию характерна для всех статинов.

Риск развития миопатии возрастает:

- с повышением дозы статина (до 80 мг/сут)
- при сочетании статинов с гемфиброзилом
- при сочетании приема статинов с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома Р-450 (изоформа 3А4) (30).
- у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, с печеночной дисфункцией, гипотиреозом, потребляющих в значительных количествах (> 1л) грейпфрутовый сок (для лова-, симва-, аторвастатина).

Определение миопатии и рабдомиолиза (31)

Миопатия - миалгия, выраженные мышечные симптомы, слабость, \uparrow КФК >10 ВПН (при повторном измерении).

Рабдомиолиз - КФК >10,000 МЕ/л или \uparrow КФК >10 ВПН, повышение уровня креатинина с развитием острой почечной недостаточности или необходимости медицинского вмешательства с применением гемодиализа, плазмафереза.

Ведение больных при осложнениях, связанных с поражением мышечной системы на фоне терапии статинами

Если у больного появились перечисленные выше мышечные симптомы, следует пре-

кратить прием статинов вне зависимости от уровня КФК и возобновить терапию только после прекращения симптомов. Если у пациента мышечные симптомы выражены слабо, а КФК превысила 5 ВПН, терапию статинами можно продолжать. При выраженном повышении КФК (более 10 ВПН) терапию статинами необходимо немедленно прекратить и обследовать больного на наличие рабдомиолиза (креатинин, миоглобинурия, резкая слабость) и при необходимости начать соответствующую терапию (в/в гидратация, плазмаферез, гемодиализ).

Во избежание развития мышечных осложнений рекомендуется придерживаться следующих правил при назначении терапии статинами:

- Определить исходный уровень КФК у пациентов высокого риска (почечная дисфункция, болезни печени, сопутствующая лекарственная терапия, гипотиреоз, травма, инъекции, интенсивные физические нагрузки).
- Учитывать экзогенные влияния (прием грейпфрутового сока, терапия препаратами, метаболизирующимися через систему цитохрома Р-450).

12.1.7. Статины и почки

По существующим научным данным и большому клиническому опыту применения статинов в рекомендуемых дозах они не вызывают микроальбуминурию и протеинурию. Не установлено связи между приемом статинов и повреждением почечных канальцев и почечных клубочков. Нет связи между приемом статинов и гематурией. В отдельных исследованиях есть указания на нефропротективные свойства статинов.

12.1.8. Статины и нервная система

Влияние статинов на центральную и периферическую нервную систему изучено в равной мере в экспериментальных и клинических исследованиях, суть которых сводится к следующим основным положениям:

- прием статинов не сопровождается какими-либо отрицательными проявлениями со стороны периферической нервной системы;
- статины не снижают память и когнитивную функцию;

- снижение уровня ХС-ЛНП при применении статинов не повышает риск геморрагического инсульта;
- при снижении уровня общего ХС до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.

12.2. Дериваты фиброевой кислоты (Фибраты)

Классификация

В клинической практике используется 4 генерации фибратов.

К первой генерации относится клофибрат (Мисклерон), применяется по 500 мг до 4 раз/сут. Ко второй – гемфиброзил (Лопид) до 1,5 г/сут и Безафибрат (Безалипид) по 200 мг х 2-3 раза/сут. К третьей - ципрофибрат (Липанор) 100 мг – 1-2 раза в сутки и фенофибрат (Липантил) 200 мг/сут.

К 4-ой генерации - новая лекарственная форма фенофибрата, произведенная с применением метода нанотехнологии NanoCrystal, Трайкор 145 мг 1 раз в сутки.

Механизм действия фибратов

Фибраты относятся к гиполипидемическим препаратам, преимущественно влияющим на обмен липопротеиновых частиц, богатых ТГ (ХМ, ЛОНП и ЛПП).

Эти препараты также способствуют умеренному снижению уровня ХС-ЛНП за счет уменьшения количества мелких плотных частиц ЛНП и увеличения количества больших, менее плотных ЛНП, что повышает их «узнаваемость» рецепторами печени и улучшает катаболизм. Дериваты фиброевой кислоты способны увеличивать синтез апо-белков «хорошего ХС» - апо А-I, апо А-II. Эти препараты улучшают липолиз ТГ-богатых липопротеинов посредством активации липопротеиновой и гепатической липаз. Плейотропные и гиполипидемические эффекты фибратов реализуется через активацию ядерных α -рецепторов, активирующих пролиферацию пироксисом (PPAR α).

Гиполипидемическая эффективность фибратов

Лечение фибратами приводит к снижению уровня ТГ на 20-50% от исходного уровня и повышению уровня ХС-ЛВП на 10-20% (33).

В частности, фенофибрат повышает уровень ХС-ЛВП на 20%, снижает уровень ТГ на 44%, фракцию ЛОНП на 51%, уменьшая индекс атерогенности плазмы (34).

Фибраты существенно снижают степень постпрандиальной («послеобеденной») дислипидемии. В сравнительных исследованиях со статинами фенофибрат имел преимущество в снижении уровня ТГ до 50% перед начальными дозами симвастатина, правастатина и аторвастатина (-12-25%) (35). Фибраты могут снижать уровень Лп(а) на 20-30% (36). По результатам мета-анализа 8 клинических исследований с фибратами (18500 пациентов), монотерапия этими лекарствами вызывает среднее снижение уровня ОХС примерно на 8%, ТГ – на 30%, и повышение уровня ХС-ЛВП на 10% (37). К плейотропным эффектам фибратов относят противовоспалительные, антитромботические свойства и способность улучшать функцию эндотелия. Терапия фибратами уменьшает оксидативный стресс и улучшает функцию эндотелия у больных с СД 2 типа (38). Противовоспалительные эффекты этих препаратов опосредованы через воздействие на PPAR α рецепторы. При лечении фибратами снижается экспрессия генов молекул адгезии (VCAM-1), циклооксигеназы-2, фибриногена, апобелка апо С-III, ацетилкоэнзим А-карбоксилазы, отвечающей за синтез свободных жирных кислот (39). Фибраты улучшают гемореологические свойства и фибринолитическую активность крови (40). Монотерапия фенофибратом способствует снижению уровня фибриногена на 19%, С-реактивного белка на 25%, интерлейкина-6 на 22%, фактора некроза опухоли α (TNF- α) на 32%, мочевой кислоты на 25% (41). В плацебо контролируемом исследовании FIELD (5 лет, 9795 пациентов с СД 2 типа) впервые были показаны положительные эффекты терапии фенофибратом на микроциркуляцию. При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии на 30%, микроальбуминурии - на 15%. Наиболее существенное влияние лечение фенофибратом оказало на диабетическую ретинопатию у больных с СД 2 типа. В

частности, было получено достоверное снижение случаев пролиферативной ретинопатии на 30%, макулопатии сетчатки - на 31%. Фенофибрат существенно снижал частоту прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии на 79%. Было отмечено также снижение частоты возникновения новых случаев ретинопатии в группе больных, получавших фенофибрат. Таким образом, в исследовании FIELD было впервые показано, что фенофибрат снижает риск не только макрососудистых, но и микрососудистых осложнений у больных с СД 2 типа, в отличие от симвастатина, терапия которым способствовала предупреждению, главным образом, макрососудистых осложнений (42).

Доказательная база фибратов

За прошедшие 40 лет в 8 клинических исследованиях с фибратами участвовало 18500 человек. Наиболее известные из них **HHS, VA-HIT, VIP, DAIS и FIELD**.

В исследовании **Helsinki Heart Study (HHS)** с гемфиброзилем, в первичной профилактике у мужчин было получено достоверное снижение ССС на 26%, случаев фатальных коронарных событий на 34%. В исследовании **VA-HIT** было впервые показано, что у лиц с исходно сниженным уровнем «хорошего» ХС-ЛВП, лечение гемфиброзилем приводило к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска на 22%. В этом исследовании гемфиброзил практически не влиял на уровень общего ХС и ХС-ЛНП. В исследовании **DAIS** с фенофибратом (200 мг/сут, 4 года) было показано замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным повторной КАГ) у пациентов с компенсированным СД 2 типа.

В самом крупном исследовании с фибратами по первичной профилактике **FIELD** (9795 больных с сахарным диабетом 2 типа) был использован фенофибрат 200 мг в течение 5 лет. В исследовании FIELD фенофибрат достоверно не влиял на вероятность возникновения первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального ИМ), возможно, из-за того, что в контрольной группе большая часть больных (в сравнении с группой лечения фенофибра-

том), получала статины. Около 80% участников этого исследования имели критерии метаболического синдрома, в соответствии с критериями NCEP ATP III. Монотерапия фенофибратом сопровождалась достоверным снижением кардиоваскулярного риска на 27% ($p=0,005$; [NNT]=23) у пациентов с выраженной дислипидемией и на 19% в общей популяции, с учетом коррекции на прием статинов; снижением количества нефатальных ИМ и операций ревакуляризации на 21% (43). Наиболее важными для повседневной клинической практики являются результаты по улучшению микроциркуляции у больных с СД 2 типа на фоне длительного лечения фенофибратом (см выше). Клофибрат и безафибрат применяются у очень ограниченного числа пациентов и не нашли широкого применения в повседневной практике, ципрофибрат (Липанор) обладает неплохой гипополипидемической эффективностью, но мало изучен в клинических исследованиях.

Лечение фибратами отдельных категорий пациентов

Применение фибратов у детей противопоказано. По данным фармакокинетических исследований у пожилых пациентов 77-87 лет, клиренс фенофибриковой кислоты не изменен, для микронизированных форм фенофибрата изменение дозы не требуется. Аналогично, нет различий в метаболизме фибратов у мужчин и женщин (44). У пациентов с почечной недостаточностью клиренс фенофибриковой кислоты снижен, возможно накопление препарата при длительном применении. У пациентов с ХПН рекомендовано снижение дозы фенофибрата вдвое, если клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

Предостережения и противопоказания

Фибраты должны использоваться с осторожностью у лиц с ХПН. Ципрофибрат, фенофибрат и безафибрат могут повышать уровень креатинина на 8-18%, в меньшей степени это касается применения гемфибросила. Дополнительная осторожность необходима при комбинированной терапии фибратов со статинами, исключение составляет фенофибрат (исследование **SAFARI**). Фибраты потенцируют действие антикоагулянтов и гипогликемических средств. В ли-

тературе есть сообщения о хорошей эффективности и переносимости фенофибрата и розувастатина (54).

Контроль за безопасностью терапии фибратами

Монотерапия фибратами и их комбинация со статинами обычно хорошо переносятся. Наибольший опыт по переносимости и безопасности длительного лечения накоплен по лечению фенофибратом у больных с СД 2 типа (моно- и комбинированная терапия со статинами). Из побочных эффектов на терапии фенофибратом встречаются >1/100, <1/10 - умеренное повышение сывороточных трансаминаз, >1/1000, <1/100 - повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке, респираторные расстройства, абдоминальные боли (4-8%), реже (2-4%) – головная боль, боли в спине, повышение КФК, тошнота, диарея, риниты, еще реже (0-2% случаев) - астения, гриппоподобные симптомы, запоры, потеря волос. В исследовании **FIELD** количество нежелательных событий при приеме фенофибрата не отличалось от группы плацебо.

Взаимодействие с другими препаратами

Установлено, что гемфиброзил при совместном применении со статинами увеличивает их концентрацию, за исключением флувастатина. Риск миопатии/рабдомиолиза при комбинации гемфиброзила со статинами примерно в 20 раз выше, чем при использовании фенофибрата. Гемфиброзил также повышает концентрацию таких препаратов, как пиоглитазон, розиглитазон, производных сульфанилмочевины. Среди фибратов наименьшее количество неблагоприятных взаимодействий описано для фенофибрата. В исследовании **SAFARI** продемонстрирована безопасность комбинации фенофибрата и симвастатина, что связано с различным микросомальным метаболизмом фенофибрата и статинов. Безопасность комбинации фенофибрата и симвастатина была продемонстрирована также в исследовании **FIELD**.

12.3. Никотиновая кислота и ее производные

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в более высоких дозах (3-5 граммов в день) она обладает

гиполипидемическим действием, снижая в равной степени уровни ХС и ТГ.

Основным показанием для назначения никотиновой кислоты (НК) является гипертриглицеридемия. Ее так же назначают при умеренно повышенном уровне ХС-ЛНП и низком уровне ХС-ЛВП. По результатам клинических исследований Coronary Drug Project (CDP), CLAS, FATS, HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) и Stockholm Ischemic Heart Disease Study было показано, что лечение НК приводит к снижению нефатального ИМ (45), смертности от ССЗ и общей смертности.

Классификация

Никотиновая кислота (ниацин)
Аципимокс
Ниаспан
Эндурацин
Адвикор

В клинической практике применяют собственно НК (ниацин) и ее производные (аципимокс) и формы медленного высвобождения (ниаспан и эндурацин). В США используется фиксированная комбинация НК и ловастатина – Адвикор Advicor®).

Механизмы действия

Основной эффект НК на липидный метаболизм – ингибирование синтеза ЛОНП в печени, вследствие снижения поступления свободных жирных кислот (СЖК) из периферических адипоцитов в печень, которые являются субстратом для синтеза ЛОНП. Ингибирование продукции ЛОНП в печени приводит к снижению уровня ХС-ЛНП. По сравнению с другими гиполипидемическими препаратами, НК в наибольшей степени повышает уровень ХС-ЛВП. Повышение уровня ХС-ЛВП происходит в основном за счет фракции ЛВП-2. Этот эффект достигается за счет клиренса (утилизации) ЛВП через рецепторы SRBI.

Фармакокинетика

60-76% принятой дозы НК быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30-60 минут после назначения обычных форм НК и через 4-5 часов для форм НК замедленного высвобождения. До 90% принятого per os препарата выделяется с мочой как в нативном виде, так и в виде метаболитов. Есть данные, что

действие НК более выражено у женщин, чем у мужчин, из-за особенностей метаболизма этого препарата в зависимости от пола.

Гиполипидемическая эффективность

Никотиновая кислота в суточных дозах 3,0-6,0 грамм приводит к снижению уровня:

- ОХС и ХС-ЛНП на 20-25%;
- ТГ – на 20-50%;
- Липопротеина(а) – на 30%;
- Повышению уровня ХС-ЛВП на 25-50%.

Формы замедленного высвобождения НК несколько лучше переносятся, но обладают меньшей эффективностью в снижении липидов. Повышение уровня ХС-ЛВП зависит от его исходной концентрации в крови; этот эффект максимальный при нормальном уровне ХС-ЛВП. Снижение уровня Лп(а) носит дозозависимый эффект и достигает 36%.

Снижение уровня ТГ проявляется в первые 1-4 дня, а уровня общего ХС и ХС-ЛНП гораздо позднее, через 3-5 недель лечения НК. Описано развитие рефрактерности к большим дозам НК.

Побочные явления, наблюдаемые при приеме НК

При приеме НК возможно развитие следующих побочных явлений:

- Покраснение кожи;
- Сухость и зуд кожи;
- Акантоз (*acantosis nigrans*);
- Гастрит;
- Гепатит;
- Повышение мочевой кислоты, подагра;
- Гипергликемия;
- Гипотензия и синкопы (редко);
- Наджелудочковые нарушения ритма сердца (редко);
- Токсическая амблиопия (редко).

Покраснение кожи связано с периферической вазодилатацией сосудов кожи. Дилатация кожных сосудов - следствие выброса простагландинов (простаглицлин, простагландин D2 и E2). На фоне лечения НК нередко возникают кожные побочные эффекты: сухость, ихтиоз и *acantosis nigrans*. Кроме того, никотиновая кислота является витамином группы В (никотинамид – дериват НК) и применяется для профилактики и лечения авитаминоза. НК активирует фибринолитическую систему. В больших дозах НК снижает экскрецию мо-

чевой кислоты (может спровоцировать приступ подагры) и ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с СД.

Побочные эффекты со стороны печени проявляются повышением трансаминаз (3-5% больных), в отдельных случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Метаболические побочные эффекты включают нарушение углеводного обмена (10% пациентов), повышение уровня мочевой кислоты (5-10% пациентов). Миопатия при приеме НК встречается редко, и возможна, главным образом, при комбинированной терапии со статинами и фибратами. Ниацин повышает секрецию гистамина и моторику желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка, абдоминальным дискомфортом. При приеме НК возможны также такие побочные эффекты как головокружение, мигрень, астения, повышенная нервная возбудимость, эпизоды паники, тошнота, рвота, холестаза, токсическая амблиопия, потеря центрального зрения, импотенция. В лабораторных анализах иногда фиксируется повышение протромбинового времени, тромбоцитопения, повышение концентрации амилазы.

Доказательная база для препаратов никотиновой кислоты

Из классических исследований ниацина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами, можно отметить исследования: **Coronary Drug Project (CDP), CLAS I и II, FATS, и HATS.**

По результатам проекта **CDP**, прием ниацина в дозе 3 г в день в течение нескольких лет, сопровождался снижением ССС на 11% по сравнению с группой плацебо. В исследованиях **CLAS I и II** с ангиографическими конечными точками в группе пациентов, принимавших ниацин с колестиполом, наблюдали регрессию атеросклероза или стабилизацию атером в коронарных артериях по сравнению с группами, принимавшими плацебо. В исследовании **HATS** с применением комбинированной терапии симвастатином 10-20 мг с ниацином 1г/сут в течение 3-х лет было получено замедление прогрессирования атеросклероза по данным повторной количественной ангиографии

В настоящее время завершены клинические исследования препарата лароипрант (Кордаптив), таблетка которого состоит из двух активных веществ (никотиновая кислота и ингибитор рецепторов DP1). По предварительным данным, применение лароипранта не сопровождается развитием побочных эффектов, присущих кристаллической форме НК (покраснение кожи).

Применение никотиновой кислоты у отдельных категорий больных

Никотиновая кислота в клинической практике показана больным с I, III, IV, V типами ДЛП и изолированной гипоальфалипотеинемией. НК может успешно применяться при смешанной ГЛП с умеренно повышенным уровнем ОХС плазмы, особенно, в сочетании со сниженной концентрацией ХС-ЛВП. При выраженной ГХС, НК может быть назначена с небольшими дозами статинов, фибратов или секвестрантов желчных кислот. По рекомендациям АСС и АНА НК в комбинации с аспирином, нитратами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ показана для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения и сопутствующим повышением ХС-ЛНП (>3,4 ммоль/л). НК также показана при лечении больных с ДЛП и атеросклерозом нижних конечностей. Аципимокс принимается в дозах 750-1200 мг в сутки, эндурацин – 500-1500 мг в сутки.

Предостережения и противопоказания

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность следует соблюдать при назначении НК пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются гипотония, подагра, СД 2 типа. По данным контролируемых исследований не отмечено тератогенного действия НК у женщин в первом триместре беременности. Однако не рекомендуется применять НК у беременных и кормящих женщин. В настоящее время нет убедительных клинических данных о хорошей переносимости и безопасности приема НК у детей младше 16 лет. Формы замедленного высвобождения НК (ниаспан, эндурацин) не должны назначаться молодым людям

моложе 18 лет, а препарат Адвикор – лицам моложе 21 года. У пожилых пациентов эффективность и переносимость НК в форме замедленного высвобождения, такая же как и у лиц более молодого возраста.

До назначения НК в качестве гиполипидемического средства следует попытаться использовать все немедикаментозные методы контроля липидов: строгая диета, снижение веса тела, повышение физической активности. В начале лечения НК необходимо получить полный биохимический анализ крови, обратив особое внимание на показатели ферментов печени, КФК, билирубина, уровней мочевого кислоты и сахара в крови. Эти показатели необходимо контролировать в течение всего периода лечения не реже 1 раза в 3-6 месяцев. Никотиновая кислота должна использоваться с осторожностью у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ, получающих нитраты, антагонисты кальциевых каналов и бета-блокаторы.

Для минимизации побочных эффектов и повышения приверженности к лечению рекомендуется:

- начинать применение НК с малых доз (250 мг) и постепенно увеличивать дозу до 4-х грамм с интервалом в одну неделю;
- применять аспирин для минимизации появления чувства жара и покраснения кожи;
- принимать НК только с пищей, что ведет к постепенному всасыванию НК и способствует нивелированию побочных явлений;
- не принимать НК с горячими напитками, алкоголем;
- не принимать горячий душ (ванну) вскоре после приема НК;
- начинать применение с короткодействующих препаратов.

Ниацин (никотиновая кислота замедленного высвобождения) принимается 1-2 грамма 2-3 раза в день. Для снижения риска гепатотоксичности, для длительного лечения ниацин применяют в малых дозах.

12.4. Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)

Секвестранты желчных кислот (ЖК) использовались в липидснижающей терапии

еще в 60-х годах XX века. С появлением статинов значение секвестрантов ЖК в терапии ГХС существенно снизилось. В настоящее время их чаще используют как дополнительные средства к терапии статинами у больных с высокой гиперхолестеринемией (ОХС >7,0-8,0 ммоль/л). Секвестранты ЖК в России в настоящее время не зарегистрированы (март 2009 года).

Классификация

В клинической практике за рубежом применяют следующие секвестранты ЖК: Холестирамин (Квестран, Квестран-лайт, Превалит), Колестипол (Колестид), Колесевелам (Велхол).

Механизм действия

Механизм действия секвестрантов ЖК заключается в связывании ЖК в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает их экскрецию с фекальными массами. В результате этого возрастает потребность гепатоцитов в ХС, что ведет к экспрессии ЛНП рецепторов на их поверхности и снижению уровня ХС-ЛНП в крови. Секвестранты ЖК не абсорбируются из кишечника и поэтому не оказывают системного действия на организм. Начало действия проявляется через 24-48 часов после приема, продолжительность действия составляет 12-24 ч, а пик проявления максимального гипополипидемического эффекта достигается через месяц от начала лечения. Эффект сохраняется в течение 2-4 недель после прекращения приема препарата.

Гипополипидемическая эффективность

В исследовании LRC-CPPT был получен дозозависимый эффект холестирамина на липидный профиль и на снижение частоты коронарных событий. При лечении в суточной дозе 24 г/сут холестирамин снижал уровень ОХС на 20%, ХС-ЛНП на 28%, повышал уровень ХС-ЛВП на 4% и уровень ТГ на 10-17%. Повышение уровня ТГ является весьма характерной особенностью применения секвестрантов ЖК и обусловлена, по-видимому, компенсаторным повышением синтеза эндогенных ЛОНП.

Плейотропные эффекты секвестрантов ЖК при монотерапии не столь очевидны, как при терапии статинами.

Доказательная база секвестрантов ЖК

Доказательная база секвестрантов ЖК основывается на результатах исследований, проведенных в 90-е годы XX века. В исследовании, известном под названием «Исследование Липидных Клиник» (LRC-CPPT), 3806 пациентов принимали холестирамин 24 г/сут в течение 7,4 лет. В нем было получено снижение уровня ХС-ЛНП на 20% и достоверное снижение фатальных и нефатальных ИМ на 19%. В ряде работ с конечными точками по результатам ангиографии, колестипол применяли в комбинации с ниацином (CLAS I, CLAS II, FATS), с ловастатином (FATS) и флувастатином (LCAS). Эти исследования продемонстрировали эффективность таких комбинаций. Однако применение секвестрантов ЖК в течение длительного времени ограничивалось побочными эффектами, связанными с отрицательными органолептическими свойствами и плохой переносимостью со стороны ЖКТ, изучаемых секвестрантов ЖК.

Лечение отдельных категорий пациентов

Секвестранты ЖК применяют в педиатрической практике при лечении детей с семейной и несемейной ГЛП. По рекомендациям Американской образовательной программы по снижению ХС (NCEP ATP III), секвестранты ЖК можно назначать во время беременности. Холестирамин назначают в дозе 8-24 г в сутки, разделяя суточную дозу на 2-3 приема. Колестипол назначают взрослым по 10 г 2 - 3 раза в день (10-30 г/сут). При лечении ГЛП у детей секвестранты ЖК рекомендуются разводить во фруктовом соке.

Побочные эффекты секвестрантов ЖК.

Терапия секвестрантами ЖК нередко осложняется побочными эффектами, наиболее характерными из которых являются: запоры, метеоризм, изжога, диспепсия и неприятные вкусовые ощущения. В исследовании LRC-CPPT эти побочные эффекты отмечались у 39% пациентов, однако в течение дальнейших 7 лет наблюдения о запорах сообщали только 8% пациентов. При приеме высоких доз холестирамина (24 г/сут)

отмечены случаи гиперхлоремического ацидоза, тем не менее, секвестранты ЖК относятся к категории относительно безопасных препаратов, поскольку не поступают в кровоток. Колесевелам (последняя генерация секвестрантов ЖК) имеет меньшее количество побочных явлений. При его назначении в суточной дозе 3,75 г (6 таблеток) запоры и диспепсия отмечались лишь у 7% пациентов.

Предостережения и противопоказания

Секвестранты ЖК абсолютно противопоказаны при III типе ГЛП, не рекомендованы для лечения больных с IV, V типом и больных с комбинированной гиперхолестеринемией (фенотип II Б), то есть во всех случаях с повышенным уровнем ТГ.

Контроль за безопасностью терапии

При назначении холестирамина и колестипола для предупреждения побочных эффектов рекомендуется начинать прием препаратов с малых доз 4 г/день для холестирамина и 5 г/день для колестипола, повышать дозу через 2-3 недели на 4-8 г для холестирамина и 5-10 г для колестипола. В случае возникновения запора назначают слабительные средства и рекомендуют увеличить потребление жидкости. Колесевелам хорошо переносится пациентами.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку холестирамин наряду со связыванием ЖК, может также связывать в просвете кишечника лекарственные средства (препараты железа, дигоксин и L-тироксин, варфарин, гидрохлортиазид, правастатин и флувастатин и др.) рекомендуется принимать другие лекарства за два часа до приема секвестрантов ЖК. Детям, принимающим холестирамин, рекомендуется назначать препараты железа и фолиевой кислоты.

12.5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Классификация

Омакор - единственный из зарегистрированных в России рецептурный препарат омега-3 ПНЖК. Одна капсула препарата представляет собой концентрат, в 1 г которого

содержится 90% незаменимых (эссенциальных) омега-3 ПНЖК в виде этиловых эфиров. Эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК) являются основными (84%) компонентами препарата Омакор, остальные 6% составляют другие длинноцепочечные омега-3 ПНЖК.

Механизмы действия

Омега-3 ПНЖК снижают содержание ТГ плазмы крови за счет частичного подавления секреции ЛОНП печеночными клетками и усиления катаболизма ХМ в плазме крови. Кроме того, препарат воздействует на гемостаз, вмешиваясь в процесс синтеза тромбосана А2 и других эйкозаноидов, вызывает модификацию жирнокислотного состава в фосфолипидах клеточных мембран. Есть данные о влиянии омега-3 ПНЖК на инозитол-липидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах. Возможно, именно этими механизмами действия омега-3 ПНЖК можно объяснить результаты по снижению частоты фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, полученные в итальянском исследовании **GISSI PREVENZIONE** (см. ниже).

Доказательная база применения омега-3 ПНЖК

Включение в рацион жирной рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее 5 раз в неделю, способствует снижению риска инсульта, нефатального ИМ и смертности от ИБС. Этот факт вытекает из результатов большого эпидемиологического исследования по изучению состояния здоровья медицинских сестер в США (**Nurses Health Study**). Согласно результатам рандомизированного исследования (**GISSI Prevenzione**) по вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, в группе, получавшей омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сут в дополнение к стандартной терапии, наблюдали снижение общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой на 30%, внезапной смерти на 45%.

Определенный интерес вызывают результаты другого рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность добавления Омакора 2 г/сут у пациентов за

5 дней до операции аорто-коронарного шунтирования и вплоть до выписки (17 дней). Оказалось, что у лиц, принимавших Омакор, было достоверно меньше частоты фибрилляции предсердий (-54%, $p=0,013$).

В 2008 году закончилось рандомизированное, плацебо контролируемое исследование **GISSI-HF** у больных с сердечной недостаточностью, которые получали 1 г омега-3 ПНЖК ($n=3494$) или плацебо ($n=3481$) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет. По результатам этой работы, было отмечено достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимавших Омакор.

Лечение отдельных категорий пациентов

Вторичная профилактика ИМ препаратами омега-3 ПНЖК (в сочетании с другими стандартными методами лечения) по 1 капсуле (1 г) в сутки; эндогенная гипертриглицеридемия в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности 2-4 капсулы (2-4 г) в сутки; гипертриглицеридемия IV фенотипа (в качестве монотерапии, возможно повышение уровня ХС-ЛНП), лечение дислипидемии фенотипа IIb/ III (в комбинации со статинами в случае, когда концентрация ТГ остается высокой).

Предостережения и противопоказания

Наиболее частые побочные эффекты со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота в 1-10% случаев. При ХПН коррекции дозы омега-3 ПНЖК не требуется. С осторожностью препарат назначают при тяжелых травмах, хирургических операциях (в связи с возрастающим риском кровотечения), у больных СД 2 типа.

Контроль за безопасностью терапии

У больных с нарушением функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 грамма в сутки) необходим регулярный контроль уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ). В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при высокой дозе 4 г/сут) требуется наблюдение за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами возрастает риск кровотечения. Омега-3 ПНЖК не рекомендуется одновременно применять с фибратами, главным образом, из-за отсутствия доказательной базы о пользе такой комбинации. Окончательный ответ на этот вопрос станет возможным после проведения более масштабным исследованием по применению омега-3 ПНЖК у больных, перенесших ИМ.

Пока, с точки зрения первичной профилактики ССЗ, необходимо рекомендовать пациентам употреблять 2-3 раза в неделю рыбу желательного из холодных морей (смотри также главу 11.1.).

12.6 . Ингибитор кишечной абсорбции холестерина Эзетимиб

В России зарегистрирован один ингибитор абсорбции ХС в кишечнике - Эзетимиб (Эзетрол™, Schering-Plough/MSD).

Механизм действия

Эффект эзетимиба заключается в ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. Эзетимиб не влияет на интестинальную абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов. Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюкуроновой кислотой и образует метаболит более активный в отношении ингибирования абсорбции ХС, чем эзетимиб. Глюкуронид эзетимиба вступает в энтерогепатическую циркуляцию с периодом полужизни в плазме около 22 часов. Эзетимиб локализуется в кишечнике на поверхности энтероцитов и блокирует специфический белок (белок Ньюмана-Пика (Newman-Pick 1)), способствующий транспорту ХС из просвета кишечника. Эзетимиб не влияет на активность желудочной и панкреатической липаз (как орлистат), не влияет на метаболизм желчных кислот (как ионо-обменные смолы), не влияет на проницаемость мицелл (как маргарины на основе растительных стеролов). Поскольку период полужизни препарата составляет 22 часа, это дает основание назначать его один раз в сутки, утром или вечером. Эзетимиб не катаболизируется через изоформы цитохрома P-450, 2D6, 2C9,

2С19 и 3А4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при комбинированном назначении эзетимиба с препаратами, метаболизирующимися через перечисленные изоформы цитохрома Р-450.

Гиполипидемическая эффективность

При назначении эзетимиба в виде монотерапии в минимальной дозе 5 мг в сутки уровень ХС-ЛНП снижается на 15,7%, а при назначении обычной терапевтической дозы 10 мг в сутки – на 18,5%. Влияние эзетимиба на другие липидные параметры незначительно: уровень ТГ снижается на 6-8%, а уровень ХС-ЛВП повышается на 2-4%.

Клинические исследования показали, что эзетимиб – это препарат, предназначенный, главным образом, для комбинированной терапии с любыми статинами во всем диапазоне доз. В работе Davidson MN, et al (47) изучалась эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином у больных с первичной ГХС. На фоне диеты 668 пациентов с уровнем ХС-ЛНП до 6,5 ммоль/л были рандомизированы в одну из 10 групп активной терапии на 12 недель: эзетимиб 10 мг, симвастатин 10, 20, 40, 80 мг; эзетимиб 10 мг + 10, 20, 40 или 80 мг симвастатина и плацебо. Сравнивался процент снижения ХС-ЛНП в группах монотерапии (эзетимиб или симвастатин в разных дозах) с группами комбинированной терапии. В целом, в группе эзетимиб + симвастатин (10-80 мг) было выявлено преимущество в снижении ХС-ЛНП на 13,8%, ТГ – на 7,5% и в повышении ХС-ЛВП на 2,4% по сравнению с группой монотерапии симвастатином. Процент снижения уровня ХС-ЛНП в группе комбинированной терапии варьировал в диапазоне от 44% до 57%, ТГ – от 20 до 28%. Повышение уровня ХС-ЛВП варьировало в диапазоне от 8% до 11%. При сочетании эзетимиба 10 мг с симвастатином 10 мг было получено такое же снижение ХС-ЛНП, как и при монотерапии симвастатином 80 мг – 44%. Комбинация эзетимиба с симвастатином повышает возможность достижения целевых уровней ХС-ЛНП с 15% до 91%.

Комбинированная терапия с фибратами

К настоящему времени имеются лишь единичные данные по эффективности и безо-

пасности эзетимиба в комбинации с фибратами, в соответствии с которыми комбинация Инеджи (эзетимиб 10/симвастатин 20 мг в одной таблетке) с фенофибратом 160 мг позволяет снизить уровень ТГ до 50%, ХС-ЛНП на 45,8% и повысить уровень ХС-ЛВП на 18,7% (48).

Плейотропные (нелипидные) эффекты эзетимиба пока мало изучены. В литературе есть указания, что эзетимиб усиливает влияние статинов на уровень С-реактивного белка.

Доказательная база применения фиксированной комбинации эзетимиба/симвастатина (Vytorin®, Inegy®, Schering-Plough/MSD, Сингапур)

Эзетимиб достаточно хорошо изучен в клинических исследованиях II-III фазы, которые показали хорошую эффективность и переносимость этого препарата в комбинированной терапии со статинами.

Для изучения фиксированной комбинации эзетрол 10 мг/симвастатин 10-80 мг был запланирован ряд рандомизированных исследований с «твердыми» конечными точками (**ENHANCE, SEAS, SHARP, IMPROVE-IT**). К настоящему времени завершены исследования **ENHANCE** и **SEAS**.

Весной 2007 года были опубликованы результаты первого исследования по комбинированной терапии **ENHANCE** (49). Это было исследование у 720 больных с семейной ГХС, которые после рандомизации получали лечение эзетимибом 10 мг/симвастатином 80 мг или монотерапию симвастатином 80 мг с плацебо в течение 24 месяцев. К концу исследования достоверной разницы по ТИМ между исследуемыми группами получено не было. Переносимость монотерапии симвастатином и комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин была хорошей. С учетом того, что исследование **ENHANCE** было спланировано и проведено на небольшом количестве пациентов с СГХС (особая популяция) и было ориентировано на «суррогатную» (промежуточную) конечную точку – ТИМ, большинство экспертов считают, что до окончательных выводов необходимо подождать результатов другого крупного исследования **IMPROVE-IT**, в котором будет оцениваться влияние комбинированной те-

рапии эзетимибом/симвастатином на частоту развития ССО и смертности.

В исследовании **SEAS** изучали влияние комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на частоту развития больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия позволила добиться снижения уровня ХС-ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) (!) и снижения частоты ишемических событий на 22%, вместе с тем достоверной разницы между группами по первичным конечным точкам получено не было. Лечение переносилось хорошо, в группе активной терапии было несколько больше случаев рака (9,9% против 7,0% на плацебо). Отдел по клиническому и эпидемиологическим исследованиям в Оксфорде **CTSU** провел независимый анализ по количеству случаев рака в двух исследованиях, в которых применялась фиксированная комбинация эзетимба и статина (**SEAS, IMPROVE-IT**). Оказалось, что количество выявленных случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось (313 в группе активного лечения и 326 случаев в группе контроля). Кроме того, не было выявлено повышения случаев какого-либо специфического рака или его локализации.

Особенности применения эзетимиба у отдельных категорий пациентов:

Эзетимиб можно назначать в виде монотерапии для лечения больных с гетерозиготной формой СГХС, которые не переносят в силу различных причин терапию статинами.

Эзетимиб можно назначать в комбинации со статинами у больных гетерозиготной формой СГХС, если:

- уровень ХС-ЛНП остается высоким (более 2,5 ммоль/л) на фоне максимально высоких доз статинов (симвастатин 80 мг/сут) аторвастатин 80 мг/сут;
- отмечается плохая переносимость высоких доз статинов.

8 января 2009 года Food and Drug Administration (FDA, USA) опубликовало официальное заявление по анализу безопас-

ности исследования **ENHANCE**. Результаты исследования ENHANCE не меняют позицию FDA о том, что повышенный уровень ХС-ЛНП - это риск кардиологических заболеваний и то, что снижение уровня ХС-ЛНП уменьшает риск кардиологических заболеваний. Уровень ХС-ЛНП снизился на 56% у группы, принимавшей ИНЕДЖИ (эзетрол 10 мг/симвастатин 80 мг в одной таблетке), и на 39% в группе симвастатина 80 мг/сут (разница достоверна). Позиция FDA заключается в том, что пациенты не должны прекращать прием Эзетрола и ИНЕДЖИ или других медикаментов, снижающих холестерин, и им следует обратиться к лечащему врачу в случае возникновения вопросов по эффективности и безопасности такого лечения. Продолжающееся исследование под названием **IMPROVE-IT** изучает эффективность препарата ИНЕДЖИ в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ишемической болезни и инсульта) в сравнении с применением симвастатина в отдельности. В это многоцентровое исследование включено 18 000 пациентов после ОКС, результаты ожидаются к 2012 году.

Предостережения и противопоказания

Эзетимиб не рекомендуется назначать детям, лицам с умеренной и выраженной печеночной недостаточностью, комбинировать с циклоспорином, холестирамином.

Контроль за безопасностью терапии эзетимибом

Повышение ферментов АСТ/АЛТ при монотерапии эзетимибом развивается в 0,5%, а в комбинации со статинами в 1,7% случаев. Монотерапия эзетимибом в редких случаях может сопровождаться головной болью, болями в животе, запором, диареей, метеоризмом, тошнотой, миалгией. Крайне редко наблюдали ангионевротический отек и сыпь (0,0001% и 0,001%, соответственно). При монотерапии эзетимибом частота гиперферментемии не различается по сравнению с плацебо (0,5% и 0,3%). При комбинированной терапии частота повышения печеночных ферментов не превышает 1,3%, при монотерапии статинами - 0,4%. Повышение тран-

саминаз печени бывает транзиторным и проходит после отмены препарата. Клинически значимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), по данным завершённых исследований, бывает крайне редко, как при монотерапии статинами, так и в комбинации эзетимиб/статины.

Взаимодействие с другими препаратами

Как уже говорилось, эзетимиб не взаимодействует с изоформами цитохрома Р-450. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, пероральных контрацептивов, толбутамида.

Осенью 2008 года в РФ зарегистрирована фиксированная комбинация эзетимиба 10 мг/симвастатина 20 мг под торговым названием Инеджи® (Schering-Plough/MSD, Сингапур).

12.7. Комбинированная гиполипидемическая терапия

Комбинированная гиполипидемическая терапия, как правило, назначается в случаях, когда монотерапия не позволяет достичь целевых значений уровня ХС-ЛНП или ТГ. Комбинированная терапия также дает возможность получить более отчетливый эффект по снижению ТГ у лиц с комбинированной ГЛП и выраженной гипертриглицеридемией, уменьшить частоту побочных эффектов, которые возникают при монотерапии гиполипидемическими препаратами в высоких дозах, оптимизировать гиполипидемическую терапию в отношении ее стоимости/эффективности.

Комбинированная терапия при гиперхолестеринемии II а, II б типа

Комбинация статинов с секвестрантами ЖК являлась стандартом в лечении больных с СГХС в 80-90е годы прошлого века. В исследованиях, с оценкой результатов по данным повторной количественной ангиографии (**CLAS I-II FATS USSF SCORE**), за 2 года интенсивной комбинированной терапии регрессия размеров атеросклеротической бляшки в коронарных артериях наблюдалась у 18% пациентов, в то время как в контрольных группах регрессия встречалась в два раза реже. Наоборот, частота прогрес-

сирования атеросклеротических изменений наблюдалась чаще в контрольной группе, нежели в основной (44% и 29%) соответственно. В настоящее время комбинация секвестрантов ЖК со статинами применяется все реже. Современный препарат из класса секвестрантов ЖК колесевелам обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого класса, поэтому его чаще применяют в комбинированной терапии со статинами. Так было показано, что комбинация колесевелама в дозе 3,8 мг с симвастатином в дозе 10 мг снижала уровень ХС-ЛНП на 42% (50). В научной литературе есть указание на успешное применение комбинированной терапии холестирамина с правастатином (51), ловастатина с колестиполом (52). Как уже упоминалось в разделе 12.4 в России ионо-обменные смолы (холестирамин, колестипол, колесевилам) не зарегистрированы, хотя есть надежда, что в обозримом будущем будет зарегистрирован препарат колесевелам.

Комбинированная терапия статинами с эзетимибом (см. раздел 12.6).

Комбинированная терапия при гипертриглицеридемии I, III, IV, V типов

При ГТГ I, III, V типов комбинированная терапия нередко назначается для предупреждения острого панкреатита (Miller M, 2000). Считается, что риск развития острого панкреатита резко возрастает при уровне ТГ более 10 ммоль/л. При I типе ГЛП в плазме крови преобладают ХМ, что сопровождается выраженной ГТГ (50-100 ммоль/л). Фармакотерапия при этом типе ГЛП ограничена и сводится, главным образом, к экстракорпоральным процедурам (плазмаферезу). «Точки приложения» при фармакотерапии ГЛП I-V типов:

- либо механическое удаление ХМ из плазмы крови посредством плазмафереза,
- либо применение двух-трех препаратов (фибраты, никотиновая кислота, омега-3 ПНЖК), снижающих продукцию или усиливающих катаболизм триглицерид-богатых частиц (ХМ, ЛОНП и ЛПП).

Комбинированная терапия статинами и фибратами – одна из эффективных мер контроля липидов при выраженной ГТГ.

В исследовании **SAFARI** использовали комбинацию фенофибрата с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП и СД 2 типа (53). В исследование было включено 618 пациентов с уровнем ТГ в пределах 1,7-5,6 ммоль/л, и ХС-ЛНП более 4 ммоль/л, которые принимали монотерапию симвастатином 20 мг/сут или комбинацию симвастатина 20 мг/сут с фенофибратом 160 мг/сут. В группе комбинированной терапии уровень ТГ снизился на 43%, в группе симвастатина – на 20%, уровень ХС-ЛНП снизился на 31% и на 26% соответственно. Серьезных осложнений, связанных как с комбинированной, так и с монотерапией не было. Ни у одного из 618 пациентов не было симптомов миопатии и рабдомиолиза. В литературе есть также сообщения об успешной комбинации розувастатина и фенофибрата (54). При решении вопроса о назначении комбинированной терапии статинов с фибратами важно учитывать следующие практические моменты:

- монотерапия статинами неэффективна, если уровень ТГ превышает 5,6 ммоль/л;
- во избежание возникновения тяжелых осложнений (миопатия и рабдомиолиз) не рекомендуется сочетать гемфиброзил со статинами, которые катаболизируются через систему цитохрома Р-450, 3А4 (например, ловастатин, симвастатин, аторвастатин);
- препаратами выбора для комбинированной терапии, с точки зрения эффективности и безопасности, являются правастатин, флувастатин и розувастатин;
- с учетом особенностей фармакокинетики, предпочтительнее для комбинированной терапии назначать безафибрат и фенофибрат, нежели гемфиброзил и ципрофибрат.

Комбинированная терапия статинами и никотиновой кислотой

Никотиновая кислота (ниацин) и ее производные как в монотерапии, так и в комбинации со статинами являются весьма эф-

фективным способом контроля всей «липидной триады»: ОХС, ХС-ЛНП, ТГ. Кроме того, ниацин существенно повышает уровень ХС-ЛВП, превосходя в этом отношении другие гиполипидемические средства. Комбинация ниацина с различными препаратами хорошо изучена в нескольких контролируемых исследованиях по оценке ее влияния на атеросклероз (**HATS, ARBITER II**) (55). Смотри также главу «Никотиновая кислота».

При комбинации ниацина с симвастатином в исследовании **HATS** было достигнуто снижение уровня ХС-ЛНП на 43,2%, ТГ на 37,6%, уровня Лп(а) на 14,8%, апо В-100 на 38,1% и повышение уровня ХС-ЛВП на 29%. Эти позитивные сдвиги в липидном спектре, достигнутые в течение 3-х лет, сопровождались снижением частоты смертельных исходов, ИМ, инсульта и необходимости в операциях по реваскуляризации миокарда (56).

В исследовании **ARBITER II** применяли никотиновую кислоту в форме замедленного высвобождения (ниаспан) в дозе 1000 мг или плацебо, которые добавляли к терапии статинами. Наблюдение продолжалось в течение 1 года, и наиболее важным его результатом было повышение уровня ХС-ЛВП на 46%. При оценке ТИМ оказалось, что этот показатель остался неизменным в группе ниаспана, и увеличился в группе плацебо (57).

Следует все же отметить, что на сегодняшний день убедительных данных о применении комбинации статинов с никотиновой кислотой недостаточно для того, чтобы рекомендовать ее в широкой клинической практике. Нужно также принять во внимание, что никотиновая кислота может привести к осложнениям в виде гипогликемии у больных с СД, вызвать обострение подагры и повысить риск миопатий и рабдомиолиза при ее сочетании со статинами.

13. ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Неприверженность, или несоблюдение пациентами рекомендаций, является важной проблемой, которая вносит вклад в снижение контроля уровня ХС: ухудшаются здоровье пациентов, неэффективно используются ресурсы здравоохранения. В реальной практике приверженность пациентов к гиполипидемической терапии оказывается ниже, чем в клинических исследованиях. Через 1 год после начала терапии статинами от 15 до 60% пациентов прекращают лечение.

Определение и оценка приверженности.

Приверженность (или комплаентность) – это степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача. Наиболее часто приверженность в отношении лекарственной терапии определяется как прием, по крайней мере, 80% препарата от должного. Примерами неприверженности к терапии являются прием несоответствующей дозы лекарственного препарата, в неправильное время, перерывы, пропуски визитов к врачу.

«Золотого стандарта» для оценки приверженности к лечению не существует. Используются фармакологические, клинические, физические методы оценки приверженности, а также специально разработанные опросники и шкалы. Примером валидированного теста оценки приверженности к лечению является опросник Мориски-Грина. Косвенными признаками хорошей приверженности служит ведение пациентом дневника самоконтроля с отметками приема препаратов. Оценивать приверженность следует, применяя несколько подходов.

Факторы, влияющие на приверженность.

Неприверженность – это осознанное решение, принятое пациентом в результате собственного анализа затрат/выгод, оценки соотношения (стоимость+риск)/польза вмешательства на основании собственных представлений и доступной информации. Низкая приверженность наблюдается вне зависимости от возраста, пола, образовательного и социально-экономического статуса, заболе-

вания, тяжести состояния, причины ее многочисленны. При хронических заболеваниях приверженность снижается с течением времени. Все причины, определяющие приверженность к рекомендациям, классифицируют как связанные с пациентом, врачом, характером самой терапии, организационные.

Факторы, влияющие на приверженность к лечению, связанные с пациентом.

Нездоровый образ жизни (курение, низкая физическая активность, чрезмерное употребление алкоголя) ассоциируются с низкой приверженностью. Индивидуальные социальные и культурные факторы, информированность о факторах риска также влияют на уровень приверженности. Социальное окружение больного часто определяет другие ценности в повседневной жизни.

Одним из важных психологических факторов, влияющих на приверженность пациентов к лечению, является готовность к изменениям в поведении. В соответствии с теорией Prochaska процесс изменений поведения описывается спиральной моделью и проходит несколько последовательных стадий. Переход из одной стадии в другую зависит от индивидуального соотношения аргументов «за» и «против». Типичным для спиральной модели изменения поведения является рецидив (возврат к «неправильному» поведению), который может произойти на любой из стадий.

Врачам необходимо соотносить свою тактику со степенью готовности пациента к изменениям поведения: стимулировать к переходу на более высокую ступень, поддерживать в случае рецидива. Для применения соответствующих подходов необходимо определить, на какой стадии находится пациент. Вначале следует выяснить, изменил ли пациент что-нибудь в своем образе жизни в связи с выявленным заболеванием. Если нет, то намеревается ли изменить? Пациент, который на данном этапе не собирается ничего менять, находится на первой стадии (безразличия). У пациента, планирующего измене-

ния образа жизни, следует выяснить, когда именно он планирует начать реальные действия. Отсутствие определенных сроков соответствует стадии размышления, а намерения начать изменения в течение ближайшего месяца свидетельствуют о стадии подготовки. Напротив, если пациент уже изменил образ жизни, важно определить, насколько ему удается поддерживать достигнутые изменения. Пациент, которому это удается в течение, по крайней мере, 6 месяцев, находится на стадии удержания. Неспособность поддерживать изменение образа жизни в течение 6 месяцев указывает на стадию действия.

Проблемы приверженности, связанные с врачом. Терапевтическая инертность.

Для успешного контроля ФР необходима не только приверженность пациента к рекомендациям, но и приверженность врача принципам рациональной терапии. Когда врач, зная о недостижении пациентом целевых уровней липидов, не предпринимает попыток изменить лечение, это расценивается как терапевтическая инертность, которую необходимо преодолевать. Терапевтическая инертность может быть связана с преувеличенной оценкой количества пациентов, достигших целевого уровня липидов, недостатком информированности, обучающих и организационных программ, убеждением врача в том, что пациент не будет следовать большинству рекомендаций. Для врача важно выявить собственные барьеры к приверженности и попытаться свести их к минимуму.

Проблемы приверженности, связанные с организацией здравоохранения.

Влияние социально-экономических факторов на комплаентность пациентов варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. Цена становится определяющей, когда затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрываются пациентами и они не способны выкупить назначенные препараты.

Проблемы приверженности, связанные с характером терапии. Переносимость, эффективность и удобство для больного выbranного режима терапии – один из основных факторов, определяющих привержен-

ность лечению. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью, что может быть связано с большей стоимостью многокомпонентной терапии, сложным режимом приема, субъективным неприятием больного. Прием лекарственных препаратов один, максимум два раза в день значительно улучшает приверженность. Исследования показывают, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного этому лечению.

Эффективные стратегии для улучшения приверженности. Предложены эффективные стратегии для повышения приверженности пациентов к здоровому образу жизни и длительной терапии: обучение пациентов, выбор индивидуального режима терапии, обеспечение обратной связи с пациентами, обеспечение социальной поддержки, сотрудничество с другими специалистами (таблица 5).

Осведомленность пациентов является необходимым, но недостаточным условием, если не предпринимаются соответствующие действия. Цель – не просто информировать больных, а убедить их изменить образ жизни. Ни обучения, ни действия не может быть без мотивации. Различают внутреннюю и внешнюю мотивацию. Внутренняя мотивация связана с индивидуальностью человека, наиболее сильная и эффективная форма. Внешняя мотивация определяется наградой или угрозой давления на человека извне.

При использовании информационной печатной, аудио- и видео- продукции следует учитывать общий образовательный уровень пациентов, избегать необъективных материалов. Использование любых вспомогательных и технических средств не должно заменять личного общения врача и пациента. Люди со временем забывают полученную информацию, или получили ее в то время, когда были невосприимчивы к обучению, развиваются осложнения или возникают другие заболевания, появляются новые методики лечения, больные приобретают опыт, что диктует необходимость в

Пути разрешения проблем приверженности к лечению

<p>Информирование пациента о заболевании и лечении</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценить понимание и принятие заболевания пациентом, его ожидания от длительного наблюдения и лечения. • Обсудить имеющиеся сомнения и прояснить непонятные вопросы. • Информировать пациента об уровне его липидов. • Согласовать с пациентом целевые уровни липидов. • Информировать пациента о рекомендованных изменениях образа жизни, терапии и обеспечить его письменной информацией о назначениях. • Выявлять проблемы, которые беспокоят пациента, предоставлять ему возможности выработать стратегию поведения для выполнения рекомендаций. • Подчеркивать необходимость длительного лечения, несмотря на достижение целевых уровней липидов.
<p>Подбор индивидуального режима терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вовлекать пациента в принятие решений. • Определять вместе с пациентом реальные краткосрочные цели в отношении изменения образа жизни и лечения. • Включать терапию в образ жизни пациента. • Обсуждать с пациентом возможные побочные эффекты препаратов. • Поощрять самоконтроль. • Минимизировать стоимость терапии.
<p>Закрепление достигнутого</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обсуждать с пациентом уровень его липидов во время каждого визита. • На каждом визите контролировать соблюдение пациентом рекомендаций, предупреждать пациента об этом. • Поощрять поведение, направленное на достижение контроля липидов. • Убедиться, что пациент понял рекомендации в отношении режима терапии. • Назначать пациенту дату следующего визита, прежде чем он покинет кабинет. • Использовать памятки, напоминать пациенту о предстоящем визите по телефону, электронной почте. • Планировать более частые визиты для пациентов, не приверженных к лечению. • Устанавливать контакт с пациентами, пропустившими визит.
<p>Обеспечение социальной поддержки</p> <ul style="list-style-type: none"> • При согласии пациента обучать членов его семьи для обеспечения ежедневной поддержки в достижении контроля липидов. • Организовать группы пациентов для улучшения взаимной поддержки и мотивации.
<p>Взаимодействие с другими специалистами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Использовать навыки и знания медсестер, фельдшеров, фармацевтов, диетологов. • Направлять пациента к специалистам для углубленного консультирования по определенным проблемам.

предоставлении новой информации и новых навыков.

На каждом отрезке времени полезно сконцентрироваться на нескольких четко сформулированных задачах. Цели и задачи должны быть простыми, точными, практичными, достижимыми в течение ближайшего времени, оцениваемыми, принятыми и разделяемыми больным. Оценка должна делаться совместно пациентом и врачом.

Необходимую помощь врачу и больному в мониторинге хронического заболевания и его лечения оказывает дневник пациента, который отражает достигнутый больным про-

гресс и помогает установлению партнерских отношений между врачом и пациентом. На каждом визите необходимо информировать пациентов об их уровне липидов, интересоваться изменениями образа жизни и поведения, предоставлять пациенту рекомендации в письменном виде.

Взаимоотношения врача и пациента, основанные на доверии, уважении и понимании, способствуют повышению приверженности, удовлетворенности пациентов и улучшению состояния здоровья. Пациент рассматривается как полноправный член команды. Многие пациенты после первого визита не

обращаются впоследствии за медицинской помощью, не приходят на назначенные визиты, исчезают из поля зрения врача и не контролируют уровень липидов. Необходимо активно (например, по телефону или электронной почте) выяснить у пациента, выполняет ли он рекомендации. Для напоминаний о визите могут использоваться блок-схемы, автоматическая телефонная система оповещения, привлекается средний медицинский персонал.

Совмещение поведения, связанного с приверженностью, с обыденными привычками человека – например, приурочивание приема лекарственного препарата ко времени чистки зубов или бритья, утреннему кофе – позволяет не пропустить очередной прием. Напоминания по телефону, почте, электронной почте помогают не забыть о приеме препарата. Использование особых упаковок препарата, например, ко-блистеринг, применение коробочек для таблеток с индивидуальными отделениями для каждого дня недели позволяет не только не забыть о времени приема лекарства, но и заметить,

когда прием был пропущен.

Наблюдение пациента в липидных клиниках, которых пока, к сожалению, нет в России, но их прототипом может быть кабинет доврачебного контроля или профилактики, привлечение медсестер, диетологов, фармацевтов, инструкторов по ЛФК позволит повысить эффективность вмешательств по формированию и поддержанию приверженности пациентов к здоровому образу жизни и терапии.

Использование эффективных стратегий повышения приверженности пациентами, врачами и организаторами здравоохранения может способствовать улучшению контроля липидов и снижению сердечно-сосудистого риска на популяционном уровне.

Для повышения приверженности к терапии важно также использовать удобные для приема формы препарата. Предполагается, что большее количество препарата, которое одновременно покупает пациент в аптеке, способствует лучшей приверженности к терапии. Эта гипотеза в настоящее время проверяется в рандомизированном клиническом исследовании.

14. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Повышенный уровень ХС-ЛНП определяет риск развития ИБС. Лп(а) также рассматривается как независимый ФР, уровень которого в крови невозможно уменьшить только лекарственными препаратами. У большей части пациентов с ДЛП комбинация лекарственных препаратов приводит к достижению целевых значений липидов. Однако у пациентов с СГХС диета и лекарственные препараты малоэффективны. Кроме того, лечение лекарственными препаратами неэффективно у пациентов с ИБС с повышенным уровнем Лп(а). Невозможно применять гиполипидемические препараты, в особенности, статины у беременных женщин, пациентов с заболеваниями печени, в случаях аллергии или осложнений от их применения. Зачастую даже комбинация высокоэффективных лекарств не приводит к достижению целевых значений атерогенных липопротеинов.

Успешное использование плазмафереза в лечении пациентов с гомозиготной формой СГХС

было впервые описано в 1975 году. Лечение значительно увеличило продолжительность жизни, по сравнению с пациентами, нелечеными плазмаферезом. В 1981 году Stoffel et al. создали иммуносорбционные колонки, способные селективно извлекать из плазмы крови человека только ЛНП (аферез ЛНП).

В 1983 году в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе был разработан иммуносорбент с поликлональными антителами. С 1984 года иммуносорбция (ИС) ЛПН с успехом начала применяться в лаборатории гемодиализа и плазмафереза того же комплекса и в ряде других клиник Москвы и России.

Несколько позднее в том же учреждении были созданы иммуносорбционные колонки для селективной сорбции Лп(а), которые с успехом применяли в нашей стране и многих зарубежных странах.

В настоящее время в мире широко применяются различные методы лечения тяжелых

форм атеросклероза, включая иммуносорбцию ЛНП и Лп(а), КПФ, ПС, ГС, преципитацию ЛНП гепарином.

ИС ЛНП (аферез ЛНП) применяется в мире уже более 20 лет. Во время процедуры плазма протекает поочередно через две иммуносорбционные колонки. Процедуры проводят с интервалом 1 раз в неделю у больных с гомозиготной ГХС и 2-3 раза в месяц у больных с гетерозиготной ГХС. Данный метод лечения позволяет селективно удалять из плазмы крови пациента атерогенные ЛНП, а также Лп(а), сохраняя при этом в плазме необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, ЛВП. Большое количество неконтролируемых исследований в мире отражает этические трудности рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, несмотря на длительную максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами. При этом несколько контролируемых исследований подтверждают высокую эффективность афереза ЛНП у пациентов с СГХС и другими формами рефрактерной ГХС по сравнению с традиционной терапией лекарственными средствами.

Наши собственные данные 20-летнего применения афереза ЛНП у более, чем 1000 пациентов (96 пациентов с повторным анализом коронарных ангиограмм) показали, что в результате длительного лечения (1,5-2 года) у больных с тяжелыми формами наследственной ГХС, уровень ХС-ЛНП снижается на 50-65%, уровень ХС-ЛВП возрастает в среднем на 24%, нормализуется уровень фибриногена, снижается вязкость крови, восстанавливается функция эндотелия сосудов, нормализуется уровень СРБ уже через 6 месяцев лечения.

Наряду с улучшением биохимического профиля у многих больных наблюдали регрессию кожных ксантом, прекращение или существенное снижение частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. По результатам селективной КАГ в 82% отмечена стабилизация и даже регрессия атеросклеротического процесса и лишь у 18% отмечено его прогрессирование. Ни в одном из наблюде-

ний не отмечено появления новых стенозов. Отмечена хорошая переносимость афереза ЛНП с отсутствием каких-то серьезных осложнений.

Наш 20-летний опыт терапии детей с гомозиготной формой СГХС методом афереза ЛНП показал отсутствие каких-либо отклонений в их умственном и физическом развитии, состоянии иммунитета, гормональном и биохимическом профилях и гематологических показателях.

КПФ выполняется путем отделения плазмы на сепараторе клеток крови, которая затем протекает через плазменный фильтр, разделяясь на концентрат, содержащий ЛНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая ЛВП, IgG, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациентам. В отличие от ИС ЛНП каскадная плазмафильтрация является менее селективным методом вмешательства, что, однако, для пациентов страдающих ИБС и повышенной вязкостью крови имеет свои преимущества. Метод более прост в техническом исполнении и является менее дорогостоящим, чем ИС.

Применение КПФ приводило к снижению уровня ОХС в среднем на 67%, ХС-ЛНП - на 72%, Лп(а) - на 70%, триглицеридов - на 54%, фибриногена - на 63%, вязкости плазмы - на 16%, уровень ХС-ЛВП возрастал на 25%. Эти изменения сопровождались существенным улучшением в клиническом состоянии пациентов. Эффективность КПФ изучена в 9 многоцентровых исследованиях.

Преципитация ЛНП гепарином (HELP)

Метод разработан немецкими учеными. В его основе лежит свойство гепарина при определенных условиях осаждать липиды и липопротеины, фибриноген, СРБ и ряд других биохимических параметров. Этот вид лечения получил широкое распространение во всем мире и применяется в 125 центрах Европы, Азии и Америки. HELP терапия оказалась особенно полезной у больных страдающих ИБС рефрактерной к традиционной терапии и имеющих высокую концентрацию фибриногена. Достижение хороших клини-

ческих результатов связано не только с удалением ХС-ЛНП, но и фибриногена, высокая концентрация которого рассматривается в качестве независимого ФР развития неблагоприятных исходов у больных с ИБС. После проведения процедуры концентрация ХС-ЛНП, Лп(а), фибриногена и СРБ снижается в среднем на 60-70%. HELP процедура улучшает функцию эндотелия артерий. По данным PET одна процедура HELP увеличивает коронарный и мозговой кровотоки в среднем на 20%. В одном из клинических исследований сравнивались две группы больных с ИБС по 186 пациентов в каждой: первая группа получала HELP терапию, вторая оптимальную медикаментозную терапию. Наблюдение длилось 5 лет. В первой группе число коронарных осложнений оказалось на 85% меньше, чем во второй группе. Выраженные гемореологические эффекты процедуры позволяют применять ее с целью предотвращения окклюзии сосудов у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование. Проблема широкого применения HELP терапии в широкой клинической практике (как и всех экстракорпоральных процедур) состоит в их высокой стоимости и необходимости приобретения дорогостоящей аппаратуры и расходного материала.

Аферез ЛНП на декстран-сульфат-целлюлозе (ДС) впервые выполнен в 1984 году в Японии, родине разработки декстран-сульфатного сорбента, в котором декстран-сульфат ковалентно связан с шариками целлюлозы. Метод позволяет удалять из протекающей через сорбент плазмы крови ЛНП, ЛПОНП и Лп(а). Эффект по снижению ХС-ЛНП практически сопоставим с таковым, наблюдаемым при проведении ЛНП афереза методом ИС. Преимущество процедуры в одноразовом использовании сорбента, что существенно снижает риск развития побочных реакций и контаминации сорбционных колонок.

Прямая адсорбция ЛНП из крови (DALI)

Этот метод, в отличие от предыдущих, не требует деления крови на плазму и клеточные элементы; кровь непосредственно протекает через сорбент, который связывает ХС-ЛНП Лп(а), приводя к уменьшению

их концентрации в среднем на 60-70% без изменения уровня ХС-ЛВП и фибриногена. Метод впервые был применен в Германии в 1996 году и в настоящее время проведено 150 000 процедур 650 пациентам с ДЛП и ИБС в 20 странах. Терапия с применением метода DALI существенно снижала частоту ССО (ИМ, и необходимости в проведении аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий). Терапию методом DALI нужно проводить с осторожностью у больных, принимающих ингибиторы АПФ из-за опасности развития выраженной гипотонии (во время процедуры значительно возрастает концентрация брадикинина в крови).

Плазмаферез (ПА)

Метод заключается в разделении крови на клеточные элементы и плазму с помощью либо специального плазмофильтра, либо центрифужным методом, лучше на специально предназначенных для этой цели центрифужных сепараторов крови.

Метод относительно прост в техническом исполнении и может выполняться в большинстве крупных больниц и клиник. Показаниями для его проведения является семейная и вторичная ГТГ, осложнившаяся острым панкреатитом или прогрессирующим хроническим панкреатитом. Однако метод показан и при других нарушениях липидного обмена, например у больных рефрактерных к медикаментозной терапии или не переносящих ее в силу различных причин. Рабдомиолиз - тяжелейшее осложнение терапии статинами является прямым показанием к проведению плазмафереза. К недостаткам плазмафереза нужно отнести необходимость проведения адекватного замещения удаляемой плазмы электролитным раствором, 5% раствором альбумина или донорской плазмой. Проведение ПА в большом объеме в условиях нынешнего дефицита этих компонентов и опасности контаминации замещающих растворов вирусами гепатита, СПИДа и т.п., становится все более и более проблематичным.

Ниже подведены итоги основным особенностям показаний, проведения и результатов экстракорпоральных процедур у больных с различными нарушениями липидного обмена.

Показания для афереза ЛНП

Абсолютными показаниями для афереза ЛНП является гомозиготная и тяжелая гетерозиготная формы СГХС, которые характеризуются выраженной ГХС уже в детском возрасте, наличием ксантом и ксантелазм век, и ранним развитием ИБС с высокой летальностью в возрасте до 30 лет. Таким пациентам с 6-7-летнего возраста показано применение афереза ЛНП с интервалом в 7-14 дней. Лечение необходимо сочетать с приемом статинов, несмотря на отсутствие или небольшое количество рецепторов ЛНП в печени. В результате лечения происходит регрессия ксантом, улучшается периферический кровоток и реология крови, устраняется дисфункция эндотелия сосудов, повышается толерантность к физической нагрузке. По данным коронароангиограмм, длительная (годами) терапия аферезом ЛНП предотвращает развитие новых стенозирующих поражений в коронарных артериях и в большинстве случаев приводит к стабилизации и/или регрессии стенозирующих бляшек с существенным уменьшением их протяженности. У пациентов с ИБС существенно уменьшается частота приступов стенокардии и улучшается качество жизни. Важно отметить, что у больных, находящихся на аферезе ЛНП, существенно снижается риск развития новых ИМ и инсультов.

Важным преимуществом афереза ЛНП является его возможность удалять из плазмы крови атерогенный фактор Лп(а), на который практически не влияют лекарственные средства, за исключением никотиновой кислоты. Особо следует отметить возможность регрессии атеросклероза у пациентов ИБС, с выраженным, часто наследственно детерминированным повышением концентрации Лп(а) (> 60 мг/дл) с помощью метода Лп(а)-афереза. Это обстоятельство особенно важно для больных, перенесших аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий.

Особенности проведения афереза ЛНП у детей

Своевременное начало лечения методами афереза ЛНП предотвращает развитие ИБС у

детей, страдающих тяжелыми формами СГХС. Детям до 10 лет нельзя проводить терапию статинами из-за их системного действия и опасности повлиять на стероидогенез, поэтому аферез ЛНП, лишенный системного влияния на организм, является безальтернативным видом лечения СГХС у детей. Основное условие - ребенок должен иметь вес не менее 20 кг.

Особенности проведения афереза ЛНП у беременных. Применение афереза ЛНП показано беременным больным с рефрактерной ГХС, особенно с ее наследственными формами, учитывая противопоказание к назначению статинов у этой категории больных.

Влияние афереза ЛНП на атеросклеротический процесс в коронарных артериях

Начиная с 1992 года были опубликованы результаты 8 исследований с оценкой состояния коронарного русла по данным селективной коронарографии у больных, находящихся на различных видах афереза ЛНП. Эти исследования включали в себя пять неконтролируемых, одно контролируемое, но не рандомизированное и 2 контролируемых, рандомизированных исследования. Большое количество неконтролируемых исследований связано с этической проблемой рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, в контрольную группу, даже несмотря на максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами.

По данным этих исследований снижение ХС-ЛНП в процентах в зависимости от вида терапии распределялось следующим образом: у пациентов на диетотерапии на 7,5%, на лекарственной терапии на 35%, на аферезе ЛНП на 53%. Средний процент прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях в этих трех группах составил 46%, 33% и 18% соответственно, тогда как стабилизация процесса и его регрессия составили 54%, 67% и 82% соответственно.

Клиническая эффективность применения афереза ЛНП и Лп(а)-афереза в лечении пациентов с СГХС, оцениваемая по данным литературы составляет 70% снижения различных коронарных осложнений в группе

афереза ЛНП в сочетании с лекарственной терапией по сравнению с группой медикаментозной терапии. В исследовании LAARS было показано улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных, получавших аферез ЛНП, но не в группе лекарственной терапии. На фоне терапии Лп(а)-аферезом величина ТИМ увеличивалась в группе лекарственной терапии и уменьшалась в группе афереза ЛНП.

Показания к аферезу ЛНП и Лп(а)-аферезу:

1. Гомозиготная форма СГХС - абсолютное показание.
2. Гетерозиготная форма СГХС - тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии и/или непереносимость лекарственных препаратов.
3. Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС.
4. Гипер Лп(а) холестеринемия (более 60 мг/дл) у больных с ИБС, в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС.
5. Рефрактерные к терапии ДЛП у больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий или операцию АКШ, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов.

Противопоказания:

1. Непереносимость экстракорпорального кровообращения.
2. Пациенты (дети) весом менее 20 кг.
3. Кровоточивость или невозможность использования гепарина.
4. Аллергия на компоненты процедуры.
5. Выраженные нарушения гемодинамики, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца.

В соответствии с рекомендациями, существующими в Германии, США и Англии, страховые компании этих стран оплачивают аферез ЛНП, также как и гемодиализ.

В Германии **Federal Committee of Physicians and Health Insurance Funds**, в США **The Food and Drug Administration (FDA)**, в Англии **Proposed Heart-UK Criteria for Apheresis** рекомендуют применять аферез ЛНП при гомозиготной гиперхолестеринемии и выраженной гиперхолестеринемии, когда максимальная диета и лекарственная терапия не привели к достижению целевых значений и уровень Лп(а) превышает 60 мг/дл у больных с ИБС.

15. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipid modification. National Institute for Health and Clinical Excellence. May 2008.
2. Recommendations for the use of LDL apheresis in the UK. Heart (UK) LDL Apheresis Working Group
3. Christopher P. Cannon. Contemporary Cardiology.
4. Familial Hypercholesterolemia, a global perspective. WHO. Report of second.
5. Thompson G., Morrell J., Wilson P. Dyslipidaemia in Clinical Practice.
6. Thompson GR. A handbook of hyperlipidaemia. Current Science. Second Edition. 1994, P. 8.
7. Lipid Disorders. Kassianov G. Bestmedicine.
8. Sidney C. S., Jerilyn A., Steven N.B. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113;2363-2372.
9. Greenland P., Bonow P.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. JACC 2007; 49 (3) 378-402.
10. Hendel R.C. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2006; 48(7):1475-1497.
11. Bunce N.H., Pennell D.J. Magnetic resonance of coronary arteries. Eur Radiol. 2001; 11(5):721-731.
12. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2:E1-40.
13. Scanloni P.J., Faxon D.P., Audet A.M. et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) JACC 1999; 33:756-1824.
14. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 1997;30:260-311.
15. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol 1995;25:521-47.
16. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography), developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation 1997;95:1686-744.
17. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. JACC 1995;26:1113-1145.
18. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. ARBITER-II: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation. 2004; Dec 7;110(23):3512-7. Epub 2004 Nov 10.

19. JUPITER Study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-2297.
20. Thompson GR, Lowenthal R, Myant R. Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975;1,1208-11.
21. Thompson GR, Myant N.B, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MG, Steiner RE. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* 1980;43,680-8.
22. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br Med J* 1985;291,1671-3.
23. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-35.
24. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*. 2005;25(8):1035-43.
25. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
26. Schedlbauer A, Schroeder K, Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2007;24:380-387.
27. McKenney J.M/ et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006; 97:89C-94C.
28. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol*. 2006;97:6C-26C.
29. Vaughan CJ et al. Update on statins: 2003. *Circulation*,2004;110:886-892.
30. Law M, Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006; 97:52C-60C.
31. Gotto A.M.Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am.J.Cardiol*. 2006;97:3C-5C
32. Thompson P.D. et al. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am.J.Cardiol*.2006; 97:69C-76C.
33. Despres Jp et al. Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels: a 12-week randomized trial. *J Intern Med* 2002:490-499.
34. Feher M.D., Caslake M, Foxton J. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res.Rev* 1999;15:395-99.
35. Steinmetz A, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1996;27:563-570.
36. Mikhailides DP et al. Prothrombotic and lipoprotein variables in patients attending a cardiovascular risk management clinic: response to ciprofibrate or lifestyle advice. *Int Angiol* 1998;17:225-33.
37. Baskes L.M. et al. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy* 2007;27(3):412-24.
38. Evans M., Anderson RA., Graham J et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000 Apr 18;101(15):1773-9
39. MJ. Chapman Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;171:1-13.
40. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Current Med Res Opinion* 2002;18(5):269-276.
41. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(1):121-153.

42. Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. *Lancet* 2003; 361(14):2005-16.
43. Russell S et al. Diabetes Care Publish Ahead of Print published online ahead of print November 4, 2008.
44. Drugs, Fenofibrate, 2007; 67(1):121-153.
45. Stone N, Blum C, Winslow E Management of Lipids in Clinical Practice. 1997.
46. Calo L et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll. Cardiol*, 2005;45:1723-8
47. Davidson MN, et al. *J. Am Coll. Cardiol.* 2002;40:2125-34
48. Farnier M., *Eur Heart J.* 2007; 153(2):335e1-8.
49. Kastelein J, Akdim F et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia. *New Engl. J. Med.* 2008;358:1431-43.
50. Knapp HH, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J. Med* 2001;110:352-360.
51. Tsai CH et al. *J Clin Biochemistry and Nutrition* 1995;19(2):115-121.
52. Tonstad S et al. Effectiveness of low-dose lovastatin combined with low-dose colestipol in moderate to severe primary hypercholesterolaemia. *Scan J Clin Lab Invest* 1993; Aug;53(5):457-63
53. Grundy S.M, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am. J. Cardiol.* 2006;98(3):427-8).
54. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patient with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Practice* 2004; 64(2):137-51
55. Singh IM et al. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786-798.
56. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N.Engl. J. Med.* 2001;345: 1583- 592.
57. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-3517).

Для заметок