

# РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по лечению дислипидемий

Разработано при участии Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации<sup>†</sup>

Авторы /Члены рабочей группы: Zeljko Reiner\* (Сопредседатель от ЕОК) (Хорватия), Alberico L. Catapano\* (Сопредседатель от ЕОА)\* (Италия), Guy De Backer (Бельгия), Ian Graham (Ирландия), Marja-Riitta Taskinen (Финляндия), Olov Wiklund (Швеция), Stefan Agewall (Норвегия), Eduardo Alegria (Испания), M. John Chapman (Франция), Paul Durrington (Великобритания), Serap Erdine (Турция), Julian Halcox (Великобритания), Richard Hobbs (Великобритания), John Kjekshus (Норвегия), Pasquale Perrone Filardi (Италия), Gabriele Riccardi (Италия), Robert F. Storey (Великобритания), David Wood (Великобритания)

Члены комитета ЕОК по разработке практических рекомендаций: Jeroen Вах (глава комитета 2010–2012) (Голландия), Alec Vahanian (глава комитета 2008–2010) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Seconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Robert Fagard (Бельгия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израиль), Richard Hobbs (Великобритания), Arno Hoes (Голландия), Peter Kearney (Ирландия), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Theresa McDonagh (Великобритания), Cyril Moulin (Франция), Don Poldermans (Голландия), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), Panos Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия), Stephan Windecker (Швейцария)

Рецензенты: Christian Funck-Brentano (Координатор от комитета ЕОК по разработке практических руководств) (Франция), Don Poldermans (Координатор рецензентов) (Голландия), Guy Berkenboom (Бельгия), Jacqueline De Graaf (Голландия), Olivier Descamps (Бельгия), Nina Gotcheva (Болгария), Kathryn Griffith (Великобритания), Guido Francesco Guida (Италия), Sadi Gulec (Турция), Yaakov Henkin (Израиль), Kurt Huber (Австрия), Y. Antero Kesaniemi (Финляндия), John Lekakis (Греция), Athanasios J. Manolis (Греция), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Luis Masana (Испания), John McMurray (Великобритания), Miguel Mendes (Португалия), Zurab Pagava (Грузия), Terje Pedersen (Норвегия), Eva Prescott (Дания), Quite´ria Rato (Португалия), Giuseppe Rosano (Италия), Susana Sans (Испания), Anton Stalenhoef (Голландия), Lale Tokgozoglu (Турция), Margus Viigimaa (Эстония), M. E. Wittekoek (Голландия), Jose Luis Zamorano (Испания)

\* Авторы, ответственные за переписку: Zeljko Reiner (ESC Chairperson), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagreb, Croatia. Tel: +385 1 492 0019, Fax: +385 1 481 8457, Email: zreiner@kbc-zagreb.hr; Alberico L. Catapano (EAS Chairperson), Department of Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milano, Italy. Tel: +39 02 5031 8302, Fax: +39 02 5031 8386, Email: Alberico.Catapano@unimi.it

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal 2011;32:1769-1818, doi:10.1093/eurheartj/ehr158

<sup>†</sup> Другие организации ЕОК, участвовавшие в подготовке этого документа:

Ассоциации: Ассоциация по сердечной недостаточности (HFA).

Рабочие группы: по фармакологии и медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний; по гипертензии и сердцу; по тромбозу.

Советы: по практической кардиологии; по первичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях; по визуальным методам исследования сердечно-сосудистой системы.

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК и ЕОА, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© 2011 Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза. Все права зарезервированы. За разрешением обращайтесь по e-mail: journals.permissions@oup.com. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте ЕОК [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**Ключевые слова:** дислипидемия; холестерин; триглицериды; лечение; сердечно-сосудистые заболевания; рекомендации.

## 1. Предисловие

В рекомендациях приводятся обобщение и оценка всех сведений, имеющихся на момент написания и касающихся определенной проблемы, с целью предоставления врачам дополнительной информации для выбора наилучшей стратегии лечения отдельных пациентов в конкретных условиях с учетом их влияния на результаты лечения и соотношения риск—польза конкретных диагностических и терапевтических мероприятий. Рекомендации должны помочь врачам принять решение в ежедневной клинической практике. Тем не менее, окончательное решение о тактике лечения конкретного пациента принимает лечащий врач.

Рекомендации по формулировке и составлению руководств ЕОК представлены на его сайте (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>).

Члены данной рабочей группы выбирались из числа профессионалов, занятых в лечении пациентов с соответствующей патологией. Была проведена критическая оценка имеющихся диагностических и терапевтических стратегий, включая соотношение риск-польза. Уровень доказательности и класс рекомендаций конкретных методов лечения оценивался и определялся по принятой шкале (табл. 1 и 2).

## 2. Введение

### 2.1. Суть решаемой проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), вызванные атеросклерозом и тромбозом, являются основной причиной преждевременной смерти и утраты лет жизни [1]. В странах Евросоюза прямые и косвенные экономические потери, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ежегодно составляют около €192 миллиардов [1]. Наиболее распространены заболевания коронарных артерий, ишемический инсульт и заболевания периферических артерий.

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний яв-

Таблица 2. Уровни доказательности

|                           |                                                                                                                   |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень доказательности А | Данные получены во многих рандомизированных клинических исследованиях или при проведении мета-анализа             |
| Уровень доказательности В | Данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в крупном нерандомизированном исследовании |
| Уровень доказательности С | Согласительное решение экспертов или данные небольших исследований, ретроспективных исследований, реестров        |

ляется многофакторным. Некоторые из этих факторов относятся к образу жизни, например, курение, недостаточная физическая активность, пищевые привычки. Подобные факторы поддаются исправлению. Некоторые другие факторы риска также можно модифицировать, например, повышенное артериальное давление, сахарный диабет 2 типа или дислипидемии. Некоторые факторы риска модификации не поддаются, например, возраст или мужской пол.

Профилактика и лечение дислипидемий должны рассматриваться в широких рамках предотвращения развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, что отражено в рекомендациях по профилактике заболеваний ССС в клинической практике, подготовленных объединенной рабочей группой Европейских обществ [2-5]. Последняя версия этих рекомендаций [5] была опубликована в 2007 г. [5]; ее обновление планируется издать в 2012 г.

Эти совместные рекомендации ЕОК и ЕОА дополняют имеющиеся рекомендации по предотвращению развития сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике и адресованы не только врачам, занимающимся профилактикой заболеваний ССС, но и специалистам, занимающимся проблемами нарушений метаболизма и липидного обмена.

Таблица 1. Классы рекомендаций

| Классы рекомендаций | Определение                                                                                                                                                      | Рекомендуемое словесное описание |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Класс I             | Наличие свидетельств или общее соглашение о том, что данный метод лечения является полезным, эффективным                                                         | Метод рекомендуется/показан      |
| Класс II            | Противоречивые сведения или расхождения во мнениях о пользе/эффективности данного метода лечения                                                                 |                                  |
| Класс IIa           | Имеющаяся информация свидетельствует в пользу эффективности данного метода лечения                                                                               | Должны быть приняты во внимание  |
| Класс IIb           | Польза/эффективность менее наглядно подтверждается имеющимися сведениями/мнениями                                                                                | Могут быть приняты во внимание   |
| Класс III           | Наличие свидетельств и/или общее соглашение о том, что данный метод лечения не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может причинить вред пациенту | Не рекомендуются                 |

## 2.2. Дислипидемии

Метаболизм липидов может нарушаться несколькими путями, приводя к изменению функции липопротеинов плазмы или их уровня. Эти нарушения сами по себе, а также в сочетании с другими факторами риска развития заболеваний ССС могут приводить к развитию атеросклероза.

К дислипидемиям относится широкий спектр нарушений липидного обмена, часть из которых играет важную роль в профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие дислипидемий может быть обусловлено другими заболеваниями (вторичные дислипидемии) или сочетанием наследственной предрасположенности и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Наибольшее внимание привлекает повышение уровня ОХ и Х-ЛПНП. На эти показатели можно повлиять, изменяя образ жизни и назначая лекарственную терапию. Свидетельства того, что снижение уровня ОХ и Х-ЛПНП способствует уменьшению риска развития заболеваний ССС, являются убедительными и основываются на результатах многих рандомизированных контролируемых исследований. Таким образом, уровень ОХ и Х-ЛПНП продолжает оставаться основной мишенью терапии.

Помимо повышения уровня ОХ и Х-ЛПНП некоторые другие типы дислипидемий также способствуют увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее распространено определенное сочетание, которое получило название атерогенной липидной триады. Эта триада включает повышение уровня ремнантов (ЛПОНП), которое проявляется умеренным повышением уровня ТГ, увеличением количества малых частиц ЛПНП и снижением уровня ХЛПВП. В то же время, данные клинических исследований, нацеленных на оценку эффективности и безопасности воздействия на перечисленные факторы для снижения риска развития ССЗ, ограничены; поэтому указанная триада и ее отдельные компоненты должны рассматриваться как дополнительные мишени при проведении профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

## 3. Общий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

### 3.1. Оценка общего риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

В данном руководстве под сердечно-сосудистым риском понимают вероятность возникновения у пациента сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного развитием атеросклероза, в течение определенного периода.

### Обоснование необходимости оценки общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Существует ряд систем по оценке риска ССЗ, из которых наиболее известны Фремингемская шкала оценки риска, SCORE (Системная оценка коронарного риска), ASSIGN (Шотландская модель оценки риска), PROCAM (Проспективное Мюнстерское исследование сердечно-сосудистых заболеваний) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) [6, 7].

В большинстве рекомендаций используются системы оценки риска Framingham или SCORE [8, 9].

На практике большинство систем оценки риска дают сходные результаты при применении их в популяциях, сходных с теми, для которых они разрабатывались [6, 7], однако они могут модифицироваться для применения в различных популяциях пациентов [6]. Имеющиеся в настоящее время объединенные Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ [5] рекомендуют использовать систему SCORE, так как она основана на репрезентативных данных, полученных в Европейском регионе.

Такая система оценки риска, как SCORE, нацелена на выявление у практически здоровых людей, не имеющих клинических и доклинических признаков, патологии. Пациенты, у которых уже были случаи развития заболевания, например острого коронарного синдрома или инсульта, относятся к группе высокого риска смерти от ССЗ; им необходимы активный контроль, модификация имеющихся факторов риска и интенсивная терапия, направленная на достижение оптимальных целевых уровней липидных параметров.

В настоящем разделе рекомендаций факторы риска рассматриваются детально, однако упрощенно схему их оценки можно представить в следующем виде [5]:

#### (1) Пациенты

- с наличием сердечно-сосудистых заболеваний;
- страдающие сахарным диабетом 2 типа или сахарным диабетом 1 типа с микроальбуминурией;
- с очень высоким уровнем отдельных факторов риска;
- страдающие хронической болезнью почек

автоматически относятся к группе **ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО** или **ВЫСОКОГО** риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

(2) Всем остальным пациентам для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использование специальных систем, например SCORE, так как у многих людей имеются несколько факторов риска, сочетание которых определяет высокий риск развития патологии.

По системе SCORE оценивается вероятность развития в ближайшие 10 лет первого летального события, обусловленного атеросклеротическим поражением артерий, будь то инфаркт миокарда, инсульт или другое окклюзионное заболевание сосудов, включая внезапную сердечную смерть. В соответствии с этой системой в Европе выделяют регионы с высоким и низким риском развития фатальных событий от ССЗ, что нашло отражение в двух вариантах шкал оценки риска в этих регионах (рис. 1, 2). Учитываются все нозологические единицы, согласно международной классификации болезней, которые можно обоснованно отнести к атеросклеротическим. В большинстве других систем оценивается только риск развития ишемической болезни сердца.

Согласно системе SCORE, общий риск развития ССЗ для мужчин примерно в три раза выше, чем риск развития смертельного исхода от ССЗ. Таким образом, риск 5% по системе SCORE трансформируется в общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (летальных и нелетальных), равный 15%; этот коэффициент несколько выше у женщин и ниже у пациентов пожилого возраста.

Врачей часто интересует вопрос об уровне риска, при котором следует начинать проведение каких-либо лечебно-профилактических мероприятий, однако установить такой порог затруднительно, так как все имеющиеся факторы риска действуют непрерывно и не существует уровня, при котором автоматически показано, например, использование лекарственных средств. Это относится ко всем непрерывно действующим факторам риска, таким как уровень холестерина плазмы или величина систолического артериального давления. Таким образом, цели терапии, представленные в настоящем документе, отражают данную концепцию. Отдельная проблема касается молодых людей с высоким уровнем факторов риска; низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который требует активного изменения образа жизни (рис. 3).

Для некоторых возрастных категорий, особенно для мужчин, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии оценивается на уровне 5-10% на основании только возраста, даже когда уровень остальных факторов риска относительно низок. Это может привести к чрезмерному назначению лекарственных препаратов пожилым пациентам, поэтому уровень риска должен тщательно рассматриваться лечащим врачом.

В таблицах SCORE до последнего времени в качестве риска, связанного с дислипидемией, принимался во внимание только уровень ОХ. Уровень Х-ЛПВП может также в значительной степени влиять на оценку риска при введении его в таблицу в качестве самостоятельного показателя [10, 11]. Например, уровень Х-ЛПВП изменяет оценку риска развития ССЗ при использова-

нии таблицы SCORE [10] вне зависимости от возраста, пола, включая женщин пожилого возраста [11]. Это особенно важно учитывать, когда уровень риска несколько ниже 5%; если у таких лиц уровень Х-ЛПВП снижен, то это означает, что реальный риск гораздо выше и им необходимо начать активное вмешательство по коррекции дислипидемии [10]. Таблица SCORE с учетом уровня Х-ЛПВП представлена в Приложении I к данным рекомендациям на сайте ЕОК ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Дополнительно влияние уровня холестерина ЛПВП на оценку риска развития ССЗ проиллюстрировано на рис. 4 и 5. Электронные версии шкал SCORE и HeartScore были изменены с учетом влияния уровня холестерина ЛПВП (эти шкалы доступны на сайте [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)). Мы рекомендуем использовать их для повышения точности оценки риска. В шкале HeartScore также учитываются новые данные, касающиеся значений индекса массы тела.

В течение многих лет обсуждается роль повышения уровня триглицеридов (ТГ) плазмы в качестве прогностического показателя развития сердечно-сосудистой патологии. Уровень ТГ натощак связан с риском развития ССЗ при проведении однофакторного анализа, однако этот эффект ослабевает при учете других факторов, прежде всего уровня Х-ЛПВП. В последнее время все большее внимание уделяется концентрации ТГ в состоянии не натощак, так как этот показатель более тесно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от уровня Х-ЛПВП [12]. Однако в настоящее время уровень ТГ не входит в таблицы оценки риска развития ССЗ. Также рассматривалось влияние дополнительных факторов риска, таких как уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и гомоцистеина. Их влияние на оценку абсолютного риска развития ССЗ у отдельных пациентов (помимо других факторов риска) в целом является умеренным.

Была проведена переоценка влияния сахарного диабета (СД) на риск развития ССЗ. Наличие сахарного диабета 2 типа повышает относительный риск развития смерти от ССЗ в 5 раз у женщин и в 3 раза у мужчин.

На рис. 1-5 примерные эквивалентные значения уровня ОХ составляют:

| ммоль/л | мг/дл |
|---------|-------|
| 4       | 150   |
| 5       | 190   |
| 6       | 230   |
| 7       | 270   |
| 8       | 310   |

#### Как пользоваться таблицами оценки риска

- Таблицы для регионов с низким риском развития ССЗ применяют в Бельгии, Франции, Греции, Италии, Люксембурге, Испании, Швейцарии и Португалии, а

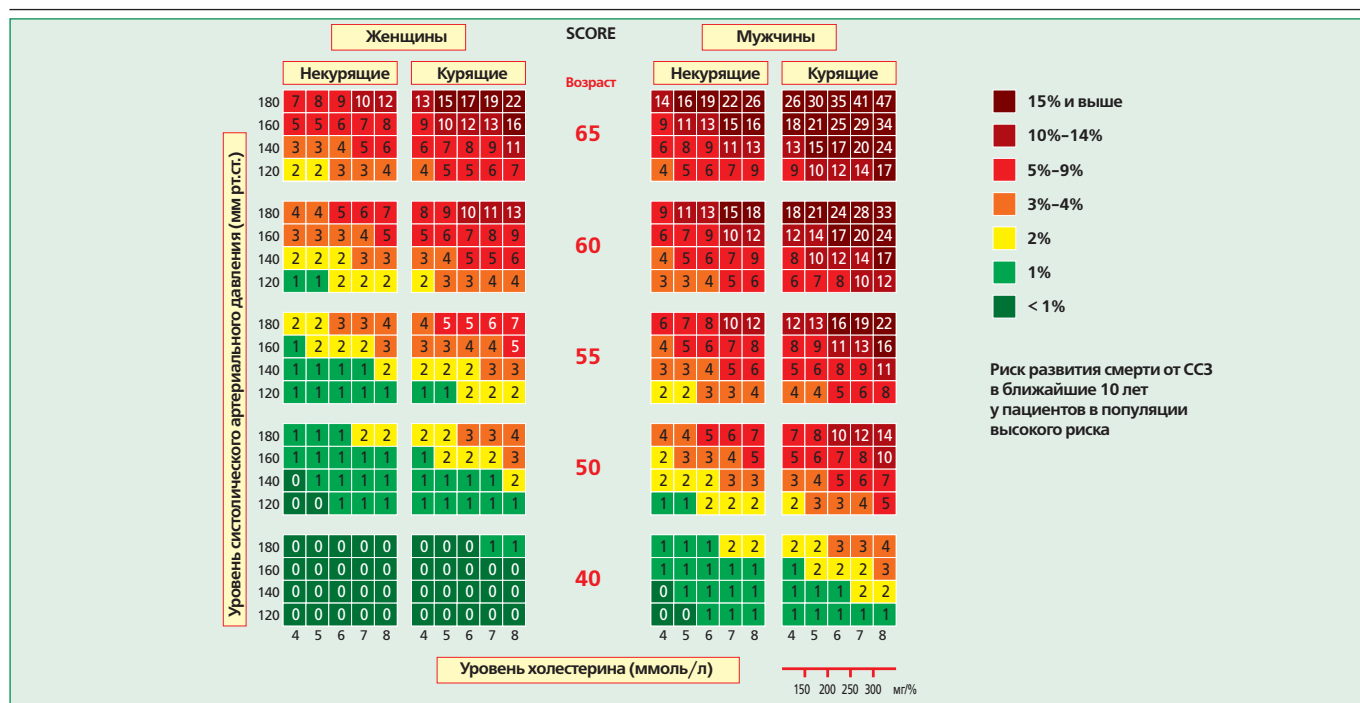


Рис. 1. Таблица оценки риска SCORE. Риск развития летальной сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет у пациентов в популяции высокого риска на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и общего холестерина. Для перевода риска развития летального явления в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у пациентов пожилого возраста

Система SCORE подходит для использования у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, хронической болезнью почек или очень высокого уровня индивидуальных факторов риска, так как такие пациенты уже относятся к группе высокого риска и нуждаются в интенсивной модификации факторов риска

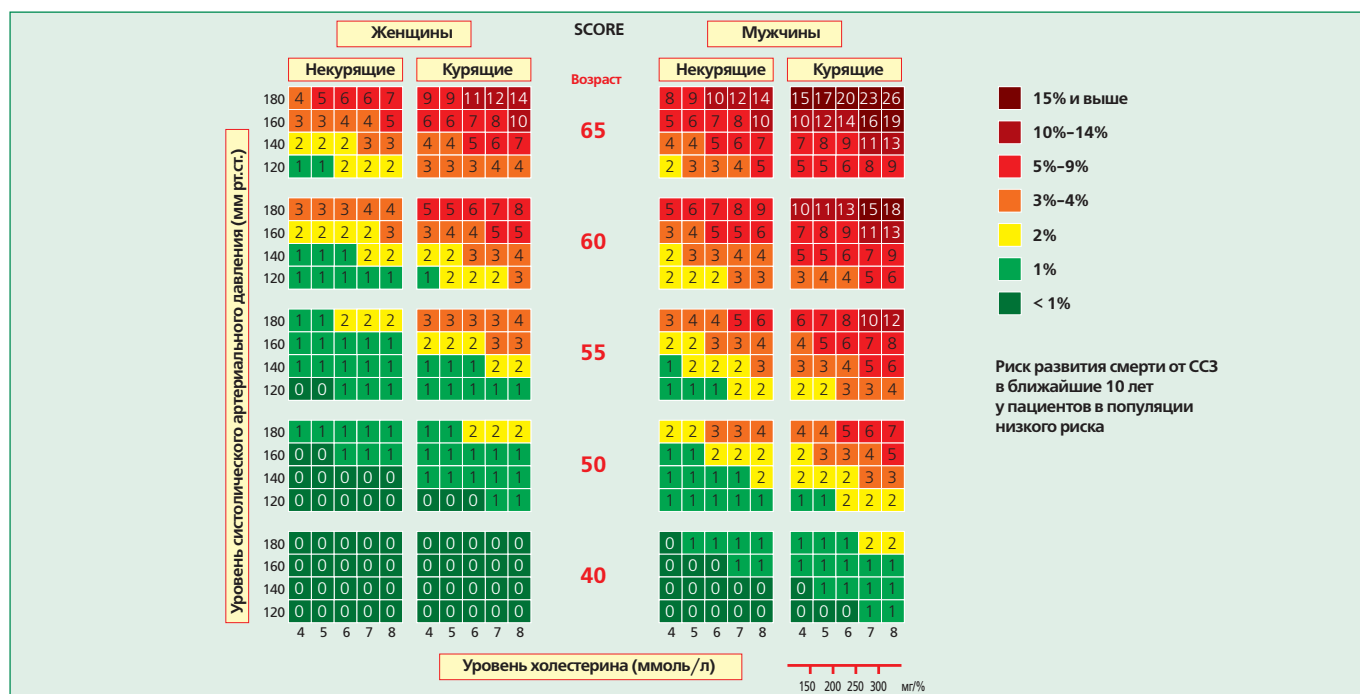


Рис. 2. Таблица оценки риска SCORE. Риск развития смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у пациентов в популяции низкого риска на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и ОХ. Для перевода риска развития летального явления в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у пациентов пожилого возраста

Система SCORE подходит для использования у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, хронической болезнью почек или очень высокого уровня индивидуальных факторов риска, так как такие пациенты уже относятся к группе высокого риска и нуждаются в интенсивной терапии, направленной на модификацию факторов риска.



Таблица относительного риска

Данная таблица может быть использована для выявления молодых людей с низким абсолютным риском развития сердечно-сосудистой патологии, у которых по сравнению с другими людьми в их возрастной группе относительный риск в несколько раз выше допустимого. Это может способствовать принятию решения об изменении образа жизни: прекращении курения, правильном питании и повышении физической активности. Также использование данной таблицы позволяет выявить пациентов, которым показана лекарственная терапия.

| Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) | Некурящие |     |     |     |   | Курящие |     |     |     |   |
|-------------------------------------------------|-----------|-----|-----|-----|---|---------|-----|-----|-----|---|
|                                                 | 180       | 160 | 140 | 120 | 4 | 180     | 160 | 140 | 120 | 4 |
| Холестерин (ммоль/л)                            | 3         | 3   | 3   | 3   | 4 | 5       | 6   | 6   | 7   | 8 |
|                                                 | 2         | 3   | 3   | 3   | 4 | 4       | 4   | 4   | 5   | 6 |
|                                                 | 1         | 2   | 2   | 2   | 3 | 3       | 3   | 3   | 4   | 5 |
|                                                 | 1         | 1   | 1   | 1   | 2 | 2       | 2   | 2   | 3   | 4 |
|                                                 | 4         | 5   | 6   | 7   | 8 | 4       | 5   | 6   | 7   | 8 |

Следует еще раз обратить внимание на то, что в данной таблице представлен относительный, а не абсолютный риск. Риск соотносится с 1 в нижнем левом углу таблицы. Таким образом, у человека, который попадает в значения таблицы в верхнем углу справа, риск в 12 раз выше, чем у человека, который попадает в значения таблицы в нижнем углу слева.

Рис. 3. Таблица относительного риска

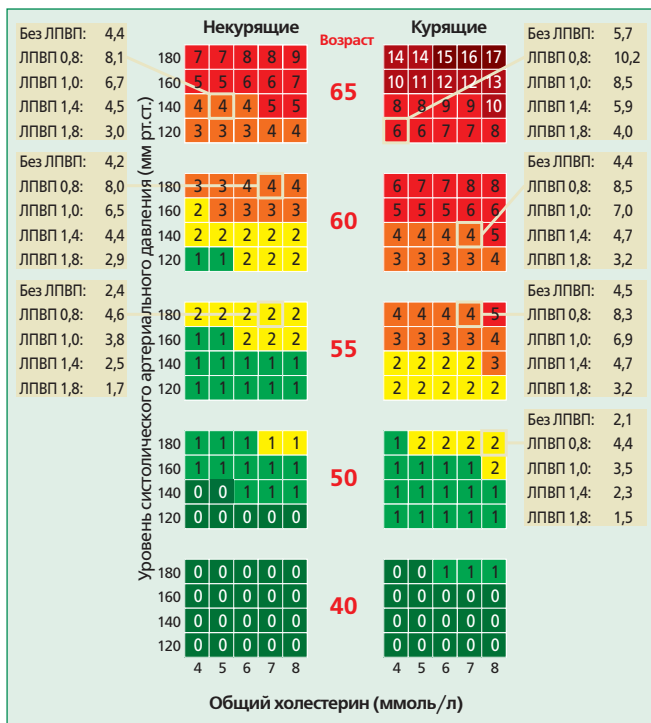


Рис. 4. Функция риска без учета уровня холестерина ЛПВП у женщин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях холестерина ЛПВП

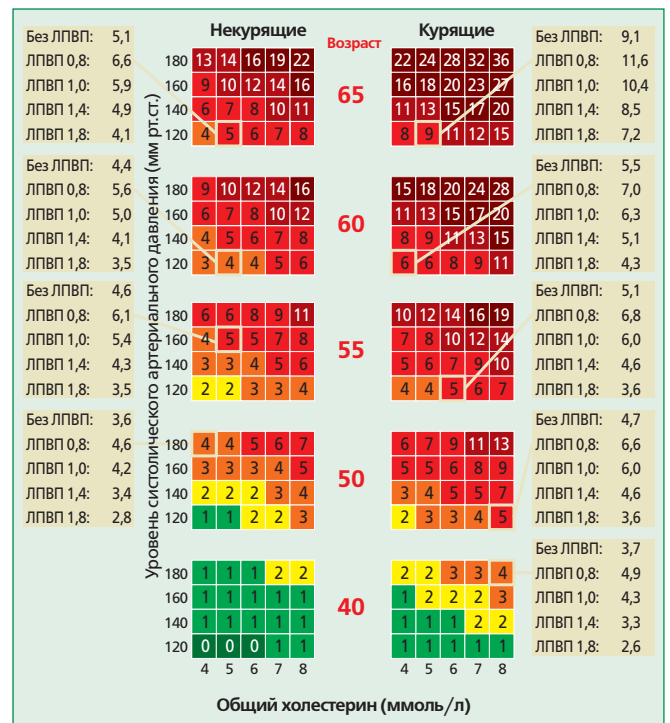


Рис. 5. Функция риска без учета уровня холестерина ЛПВП у мужчин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях холестерина ЛПВП

также в странах, в которых в последние годы заметно снизилась смертность от ССЗ (последние статистические данные представлены на <http://www.ehnheart.org/>). Для всех остальных регионов следует пользоваться таблицей для стран с высоким риском ССЗ. В некоторых странах были разработаны национальные системы оценки риска, которые максимально соответствуют местным тенденциям причин смертности. Вероятнее всего, такие системы наилучшим образом позволяют оценить реальный риск развития ССЗ в этих странах.

• Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку, максимально соответствующую уровню систолического артериального давления данного пациента и уровню общего холестерина. Степень риска, безусловно, должна быть увеличена по мере того, как возраст пациента приближается к следующей возрастной категории.

- Пациентам с низким риском развития ССЗ следует дать рекомендации по сохранению этого уровня риска. Так как универсальный порог риска не установлен, то интенсивность рекомендуемых мероприятий должна зависеть от уровня риска.

- Относительный риск может быть неожиданно высоким у пациентов молодого возраста, даже при низком уровне абсолютного риска развития ССЗ. Таблица определения относительного риска (рис. 3) может помочь выявить таких пациентов и своевременно начать соответствующие профилактические мероприятия.

- Таблицы могут быть использованы для ориентировочной информации пациента об эффектах, возможных при уменьшении факторов риска. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают выгоды от модификации факторов риска. Например, пациенты, которые прекратили курить, уменьшают риск развития ССЗ практически наполовину.

- Наличие дополнительных факторов риска, таких как низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень ТГ), увеличивает общий риск развития ССЗ.

### Ограничения

- Таблицы могут оказать помощь в оценке риска и лечении пациента, однако, окончательное решение о мерах воздействия на факторы риска во многом зависят от знаний и опыта лечащего врача

- Риск может быть переоценен в странах с низким уровнем сердечно-сосудистой патологии и недооценен в странах, в которых смертность от сердечно-сосудистой патологии высокая.

- В любой возрастной группе уровень риска ниже у женщин, чем у мужчин. Это может вводить в заблуждение, так как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний одинакова среди представителей обоего пола. При детальном изучении таблицы можно заметить, что для женщин риск лишь несколько отсрочен во времени, он одинаков для 60-летних женщин и 50-летних мужчин.

### Также риск будет выше, чем указано в таблице, в следующих случаях:

- У пациентов с низким социально-экономическим положением.

- У пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни и страдающих центральным ожирением; эти показатели определяют наличие многих других факторов риска, указанных ниже.

- Повторный анализ базы данных SCORE показал, что у пациентов с явным СД риск ССЗ в пять раз выше у женщин и в три раза у мужчин по сравнению с лицами без СД.

- У пациентов с низким уровнем Х-ЛПВП или аполипопротеина А1 (апо А1), повышенным уровнем ТГ, фибриногена, гомоцистеина, аполипопротеина В

(апо В) и липопротеина(а) [Лп (а)], с наследственной гиперхолестеринемией или повышенным уровнем высокочувствительного СРБ. Наличие этих факторов повышает степень риска у пациентов обоих полов, всех возрастных групп и при любом исходном риске. Как указано выше, уровень Х-ЛПВП оказывает существенное влияние на степень риска (Приложение I).

- У пациентов без явных клинических симптомов атеросклероза, но с наличием бляшек или увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях по данным ультразвукового исследования.

- У пациентов с нарушенной функцией почек.

- У пациентов с наследственным анамнезом раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, что увеличивает риск в 1,7 раза у женщин и в 2 раза у мужчин.

- В противоположность сказанному выше истинный риск может быть ниже указанных в таблице значений у пациентов с очень высоким уровнем Х-ЛПВП или с наследственным анамнезом долгожительства.

### 3.2. Уровни риска

Целью является не только выявление и лечение пациентов из группы высокого риска; пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, в некоторых случаях может также понадобиться проведение лекарственной терапии для оптимизации уровня липидов плазмы крови.

У таких пациентов необходимо принять все возможные меры для:

- предотвращения дальнейшего увеличения риска развития ССЗ;

- повышения осведомленности пациента об опасности развития ССЗ;

- проведения оптимальной первичной профилактики.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по мерам стабилизации факторов риска и их обратного развития. С учетом всего вышесказанного различают следующие уровни риска.

#### 1. Очень высокий риск

К этой группе относятся пациенты с любым из следующих состояний:

- Сердечно-сосудистые заболевания, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стрессовой эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических сосудов.

- СД 2 типа или сахарный диабет 1 типа с повреждением органов-мишеней (например, микроальбуминурия).

- Хроническая болезнь почек умеренной и выраженной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>).

- 10-летний риск развития смерти от ИБС по шкале SCORE  $\geq 10\%$ .

## 2. Высокий риск

К этой группе относятся пациенты с любым из следующих состояний:

- Уровень одного из факторов риска заметно повышен, например наличие наследственной дислипидемии или выраженной артериальной гипертензии.

- Риск развития летальной сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет по шкале SCORE  $\geq 5\%$  и  $<10\%$ .

## 3. Умеренный риск

Пациент относится к группе умеренного риска, если при оценке по шкале SCORE риск развития летальной сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет составляет  $\geq 1\%$  и  $<5\%$ . Большинство людей среднего возраста относится к этой группе. На умеренный уровень риска оказывают дальнейшее влияние такие факторы, как наследственный анамнез преждевременного развития ССЗ, абдоминальный тип ожирения, низкий уровень физической активности, сниженный уровень Х-ЛПВП, повышенные уровни ТГ, вЧСРБ, Лп(а), фибриногена, гомоцистеина, апо В и низкое социально-экономическое положение пациента.

## 4. Низкий риск

К категории низкого риска относятся пациенты с оценкой по шкале SCORE  $<1\%$ .

В табл. 3 представлены различные стратегии вмешательства в зависимости от общего риска развития сердечно-сосудистой патологии и уровня Х-ЛПНП.

Модификация риска у пациентов пожилого возраста. Наиболее важным показателем, влияющим на риск развития сердечно-сосудистой патологии, является возраст, который можно охарактеризовать как «время воздействия» того или иного фактора риска. Это подводит к мысли, что, согласно данным табл. 3, большинство мужчин пожилого возраста, проживающих в странах, относящихся к регионам высокого риска ССЗ и курящих, будут кандидатами для проведения лекарственной терапии, даже если у них нормальный уровень систолического артериального давления и липидов крови. В настоящее время это суждение не подтверждено результатами клинических исследований, поэтому врачам рекомендуется руководствоваться клиническими данными при принятии конкретного решения о

методах лечения пожилых пациентов, с упором на изменение образа жизни и прежде всего на отказ от курения.

## 4. Лабораторное исследование липидного и аполипопротеинового спектров

Скрининговую оценку факторов риска, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте  $\geq 40$  лет и женщин в возрасте  $\geq 50$  лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска. Кроме того, все пациенты с клиническими признаками атеросклероза или страдающие СД 2 типа независимо от возраста относятся к группе высокого риска; им рекомендуется провести исследование липидного профиля. Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС также нуждаются в проведении скринингового обследования. Пациентов, страдающих артериальной гипертензией, следует обследовать для выявления сопутствующих метаболических расстройств и дислипидемий. Также следует обследовать пациентов с центральным ожирением, которое определяется для европейцев как увеличение окружности талии  $\geq 94$  см у мужчин (90 см для азиатских мужчин) и  $\geq 80$  см у женщин или увеличение ИМТ  $\geq 25$  но  $<30$  кг/м<sup>2</sup> (избыточный вес) или  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (ожирение). Следует учитывать, что риск развития сердечно-сосудистой патологии значительно увеличивается по мере увеличения ИМТ, причем эта зависимость становится практически экспоненциальной при ИМТ  $>27$  кг/м<sup>2</sup>.

Хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз, связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек (СКФ  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>), также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо обследовать для выявления дислипидемии. Также следует обращать внимание на клинические проявления наследственных дислипидемий, такие как появление ксантом, ксантелазм или липоидной дуги роговицы, которые могут свидетельствовать о наличии серьезного нарушения липидного обмена, например наследственной гиперхолестеринемии, которая является наиболее распространенным моногенным заболеванием, связанным с ранним развитием сердечно-сосудистой патологии. Проведение антиретровирусной терапии может вызывать прогрессирование атеросклероза. Детальное обследование для выявления дислипидемии также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий и в случае обнаружения бляшек или увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Наконец, показано обследование потомков пациентов, страдающих выраженными нарушениями липид-



Таблица 3. Различные стратегии вмешательства в зависимости от общего риска развития сердечно-сосудистой патологии и уровня холестерина ЛПНП

| Общий риск развития ССЗ (SCORE), %       | Уровень холестерина ЛПНП                       |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                   |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                          | <70 мг/дл<br><1,8 ммоль/л                      | от 70 до <100 мг/дл<br>от 1,8 до <2,5 ммоль/л                     | от 100 до <155 мг/дл<br>от 2,5 до <4,0 ммоль/л                    | от 155 до <190 мг/дл<br>от 4,0 до <4,9 ммоль/л                    | >190 мг/дл<br>>4,9 ммоль/л                                        |
| <1                                       | Вмешательство в липидный обмен не требуется    | Вмешательство в липидный обмен не требуется                       | Изменение образа жизни                                            | Изменение образа жизни                                            | Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия   |
| Класс <sup>а</sup> /уровень <sup>б</sup> | I/C                                            | I/C                                                               | I/C                                                               | I/C                                                               | IIa/A                                                             |
| от ≥1 до <5                              | Изменение образа жизни                         | Изменение образа жизни                                            | Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия   | Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия   | Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия   |
| Класс <sup>а</sup> /уровень <sup>б</sup> | I/C                                            | I/C                                                               | IIa/A                                                             | IIa/A                                                             | I/A                                                               |
| от >5 до <10, высокий риск               | Изменение образа жизни, лекарственная терапия* | Изменение образа жизни, лекарственная терапия*                    | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии |
| Класс <sup>а</sup> /уровень <sup>б</sup> | IIa/A                                          | IIa/A                                                             | IIa/A                                                             | I/A                                                               | I/A                                                               |
| ≥10, очень высокий риск                  | Изменение образа жизни, лекарственная терапия* | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии | Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии |
| Класс <sup>а</sup> /уровень <sup>б</sup> | IIa/A                                          | IIa/A                                                             | I/A                                                               | I/A                                                               | I/A                                                               |

\* Пациентам с инфарктом миокарда статины необходимо назначать независимо от уровня холестерина ЛПНП [13,14]  
<sup>а</sup> Класс рекомендаций  
<sup>б</sup> Уровень доказательности. Литература для рекомендаций уровня А [15-41]

ного обмена (наследственная гиперхолестеринемия, наследственная комбинированная гиперлипидемия или хиломикронемия), и направление их в специализированные клиники при обнаружении каких-либо признаков заболевания. Сходным образом рекомендуется обследование членов семьи пациентов с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации по исследованию липидного профиля для определения общего риска развития ССЗ представлены в табл. 4.

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХ, ТГ, Х-ЛПВП и липопротеинов низкой плотности, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ >4,5 ммоль/л (>400 мг/дл), или прямым методом. Оценка липидного спектра также предполагает определение уровня Х, не связанного с ЛПВП (Х-не-ЛПВП), и соотношения ОХ/Х-ЛПВП.

Формула Фридвальда при определении липидных параметров в ммоль/л выглядит следующим образом:  $\text{Х-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Х-ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ ; при определении в мг/дл:  $\text{Х-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Х-ЛПВП} - \text{ТГ}/5$ .

В качестве альтернативы можно использовать уровень апо В и соотношение апо В/апо А1, которые являются такими же хорошими маркерами риска, как традиционные параметры липидного обмена [42].

Для выполнения указанных анализов подходят большинство коммерчески доступных стандартизированных методов определения липидного профиля. Развитие в последнее время методов «сухой химии» позволяет проводить исследование липидного спектра непосредственно в клинике. При проведении анализа с использованием данных методик следует пользоваться только сертифицированными и стандартизированными реактивами.

#### Исследование в состоянии натощак или после приема пищи?

По возможности, забор образцов крови следует проводить после 12-часового голодания, однако это условие относится только к исследованию уровня триглицеридов, который необходим для дальнейшего определения уровня Х-ЛПНП с использованием формулы Фридвальда. Уровень ОХ, апо В, апо А1 и Х-ЛПВП можно определять после приема пищи [43]. Исследование

Таблица 4. Рекомендации по изучению профиля липидов для определения общего риска развития сердечно-сосудистой патологии

| Состояние                                                                                                             | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Исследование липидного профиля показано пациентам:</b>                                                             |                    |                      |
| с сахарным диабетом 2 типа                                                                                            | I                  | C                    |
| с установленным ССЗ                                                                                                   | I                  | C                    |
| с артериальной гипертензией                                                                                           | I                  | C                    |
| курящим                                                                                                               | I                  | C                    |
| при ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> или окружностью талии $>94$ см (90 см <sup>c</sup> ) у мужчин и $>80$ см у женщин | I                  | C                    |
| с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ                                                                       | I                  | C                    |
| с хроническими воспалительными заболеваниями                                                                          | I                  | C                    |
| с хронической болезнью почек                                                                                          | I                  | C                    |
| с семейным анамнезом дислипидемии                                                                                     | I                  | C                    |
| <b>Исследование липидного профиля следует проводить мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет</b>               | IIb                | C                    |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности, <sup>c</sup> для азиатских мужчин

натошак также необходимо проводить в случае определения уровня глюкозы в рамках программы скринингового обследования.

#### Интраиндивидуальные различия

У одного и того же человека уровень липидов и липопротеинов может в значительной степени различаться. Для общего холестерина (ОХ) диапазон колебаний составляет 5–10%, а для уровня ТГ  $>20\%$ , особенно у пациентов с гипертриглицеридемией. В некоторой степени эти вариации объясняются использованием различных методик определения, а также факторами окружающей среды, например диетой и степенью физической активности; кроме того, имеют место сезонные колебания — уровень ОХ и Х-ЛПВП выше зимой.

#### Анализ уровня липидов и липопротеинов

Следует отметить, что в большинстве систем оценки риска и при проведении практически всех исследований лекарственных средств используются показатели уровня ОХ и Х-ЛПНП, клинические преимущества использования других показателей, таких как апо В, Х-не-ЛПВП и разнообразные соотношения, хотя и кажутся логичными, не были подтверждены. Роль этих показателей пока изучается, в то время как значение традиционных показателей оценки риска, таких как ОХ и Х-ЛПНП, остается устойчивым, что подтверждено многочисленными данными. Более того, в многочисленных клинических исследованиях было установлено, что по крайней мере у пациентов из группы высокого риска снижение уровня ОХ и Х-ЛПНП связано со статистически и клинически значимым снижением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии. Именно поэтому уровни ОХ и Х-ЛПНП остаются основными рекомендуемыми терапевтическими мишенями в данных рекомендациях.

#### Общий холестерин

В программах проведения скринингового обследования рекомендуется определять уровень ОХ для оценки сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. В то же время, в отдельных случаях уровень ОХ может вводить в заблуждение. Это в особенности касается женщин, у которых часто повышен уровень Х-ЛПВП, и больных сахарным диабетом или пациентов с метаболическим синдромом, у которых часто снижен уровень Х-ЛПВП. Для адекватной оценки риска следует, как минимум, анализировать уровень Х-ЛПВП и Х-ЛПНП. Необходимо помнить, что приведенная система оценки риска не относится к пациентам с наследственными гиперлипидемиями (включая наследственную гиперхолестеринемию и комбинированную гиперлипидемию), а также к пациентам, у которых уровень ОХ  $>8,0$  ммоль/л (310 мг/дл). Эти пациенты уже относятся к группе высокого риска и требуют особого внимания.

#### Холестерин липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)

В большинстве клинических исследований уровень Х-ЛПНП определяют с использованием формулы Фридвальда за исключением случаев, когда уровень ТГ  $>4,5$  ммоль/л ( $>400$  мг/дл).

Определяемый уровень Х-ЛПНП основывается на ряде допущений:

- Могут накапливаться погрешности методик анализа, так как в формуле присутствуют три независимо определяемых величины: уровень ОХ, ТГ и Х-ЛПВП.
- Константа отношения холестерин/ТГ является предполагаемой. При высоких уровнях ТГ ( $>4,5$  ммоль/л или  $>400$  мг/дл) формулу использовать нельзя.
- Расчет по формуле Фридвальда не показан, если забор крови для определения липидного спектра про-

водился не натошак (класс III C). В таких условиях можно определять уровень Х-не-ЛПВП.

Несмотря на существующие ограничения, такой метод расчета Х-ЛПНП все еще широко используется. В то же время, при наличии возможности следует использовать методы прямого определения уровня Х-ЛПНП.

В настоящее время появилось много коммерчески доступных методов прямого определения уровня Х-ЛПНП. Для методов нового поколения характерны высокая воспроизводимость и специфичность. Их преимуществом также является проведение анализа в один этап, поэтому точность таких методов не зависит от колебаний уровня триглицеридов. Сравнение результатов расчетных и прямых методов определения уровня Х-ЛПНП указывает на их схожесть; однако, учитывая ограничения, существующие для расчетного метода, следует отдавать предпочтение прямым методам определения уровня Х-ЛПНП.

В последнее время получено много клинических данных, в соответствии с которыми уровни Х-не-ЛПВП или апо В могут позволить лучше оценить концентрацию атерогенных частиц, особенно у пациентов из группы высокого риска, страдающих сахарным диабетом или метаболическим синдромом. По этому вопросу ведущие эксперты достигли соглашения о внедрении новых параметров в клинические рекомендации.

#### **Холестерин не липопротеинов высокой плотности (Х-не-ЛПВП)**

Уровень Х-не-ЛПВП используется для оценки общего числа атерогенных частиц в плазме [липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)+липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)+ЛПНП], этот показатель в значительной степени связан с уровнем апо В. Уровень Х-не-ЛПВП легко вычислить, зная уровень ОХ и Х-ЛПВП (ОХ–Х-ЛПВП).

Уровень Х-не-ЛПВП может лучше отражать степень риска по сравнению с уровнем Х-ЛПНП, в особенности у пациентов с гипертриглицеридемиями в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом или хронической болезнью почек. Это подтверждено результатами проведенного недавно мета-анализа, включавшего 14 исследований применения статинов, 7 исследований применения фибратов и 6 исследований никотиновой кислоты [44].

#### **Холестерин липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП)**

Большинство доступных методов количественного анализа являются высококачественными, однако следует провести сравнение используемого метода с другими доступными методиками и проверить его соответствие международным программам качества.

#### **Триглицериды (ТГ)**

Уровень ТГ определяется с использованием точных и недорогих ферментных методик. В очень редких случаях ошибки встречаются у пациентов с гиперглицидемией, когда ошибочно определяется очень высокий уровень ТГ.

Высокий уровень ТГ обычно сочетается с низким уровнем Х-ЛПВП и высоким уровнем мелких и плотных частиц ЛПНП.

Недавно были опубликованы результаты исследований, указывающие на то, что уровень ТГ в состоянии не натошак может отражать информацию об остатках липопротеинов, связанных с повышенным СС риском [12,45]. Возможность использования этого показателя в клинической практике все еще дискуссионна.

#### **Аполипопротеины**

С технической точки зрения, определение уровня апо В и апо А1 обладает некоторыми преимуществами. Доступны качественные иммунохимические методики, которые легко применяются на традиционных автоматических анализаторах. Качество проводимого анализа высокое. Метод не требует забора крови натошак и не чувствителен к умеренно высоким уровням триглицеридов.

**Аполипопротеин В.** Апо В является основным аполипопротеином из группы атерогенных липопротеинов, включающей ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. Концентрация апо В в значительной степени отражает количество этих частиц в плазме. Это особенно важно в случае высокой концентрации в крови мелких плотных частиц ЛПНП. В нескольких проспективных исследованиях было показано, что уровень апо В является прогностическим показателем риска, эквивалентным уровню Х-ЛПНП. В исследованиях статинов уровень апо В не изучался в качестве основной цели воздействия терапии, однако при проведении ретроспективного анализа результатов некоторых исследований статинов было установлено, что уровень апо В является не только маркером риска, но и целью воздействия при проведении лечения, даже лучшей чем уровень Х-ЛПНП [46]. Основным недостатком этого показателя является то, что он не был включен в алгоритм определения общего СС риска и не фигурировал в контролируемых клинических исследованиях в качестве заранее определенной основной мишени терапии. Данные мета-анализа, недавно проведенного Группой изучения факторов риска [42], указывают на отсутствие каких-либо преимуществ апо В перед Х-не-ЛПВП или традиционными соотношениями липидных фракций. Сходным образом не было выявлено каких-либо преимуществ изучения уровня апо В по сравнению с изучением традиционных липидных маркеров у больных сахарным диабетом в исследовании FIELD [47]. В противоположность сказанному выше, при проведении другого мета-анализа результатов изуче-

ния уровня Х-ЛПНП, Х-не-ЛПВП и апо В последний показатель лучше других коррелировал с риском развития ССЗ [48].

**Аполипопротеин А1.** Апо А1 является основным белком ЛПВП и хорошо отражает уровень ЛПВП в крови. Каждая частица ЛПВП может нести на себе несколько молекул апо А1. Плазменный уровень апо А1 <120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин соответствуют низкому содержанию Х-ЛПВП.

**Соотношения аполипопротеина В и аполипопротеина А1, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина не липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности**

Разные соотношения показателей дают в целом сходную информацию. Соотношение апо В и апо А1 использовалось в крупном проспективном исследовании в качестве индикатора степени риска развития инфаркта миокарда. Соотношения между атерогенными липопротеинами и Х-ЛПВП (ОХ/Х-ЛПВП, Х-не-ЛПВП/Х-ЛПВП, апо В/апо А1) являются ценными показателями для оценки степени риска, но в диагностических целях и при выборе мишеней терапии компоненты этих отношений должны оцениваться по отдельности.

#### Липопротеин (а)

В нескольких исследованиях было установлено, что Лп(а) является дополнительным маркером СС риска [49]. Лп(а) обладает общими свойствами с ЛПНП, однако содержит в своем составе уникальный белок апо-

липопротеин (а) [апо (а)], который структурно отличается от других аполипопротеинов. Плазменный уровень Лп(а) в значительной степени генетически предопределен. В настоящее время доступны несколько методов определения уровня Лп(а), однако необходимо проведение стандартизации методик. Уровень Лп(а) в целом выражается в виде общей массы Лп(а); хотя рекомендуется выражать значение этого показателя в ммоль/л (или мг/дл) белка Лп(а) [50]. Определение уровня Лп(а) в плазме крови для скрининговой оценки сердечно-сосудистого риска в общей популяции не рекомендуется; хотя уровень этого протеина следует определять у пациентов из группы высокого риска или людей с наследственным анамнезом развития ранних атеротромботических заболеваний [51].

В табл. 5 указаны рекомендации по определению липидов и липопротеинов для скрининга риска развития ССЗ; в табл. 6 представлены рекомендации по анализу липидного спектра для характеристики дислипидемий; в табл. 7 даются рекомендации, касающиеся анализа уровня липидов при выборе мишени воздействия (целевого уровня) в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Размер частиц липопротеинов

Липопротеины представляют собой гетерогенный класс частиц; различные подклассы ЛПНП и ЛПВП несут различный риск развития атеросклероза [54].

Определение уровня мелких и плотных частиц ЛПНП может рассматриваться как непосредственный

**Таблица 5. Рекомендации по проведению анализа липидов для скрининга риска развития сердечно-сосудистых заболеваний**

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется исследовать уровень ОХ для оценки общего риска развития ССЗ при использовании системы SCORE                                                                                                              | I                  | C                    |
| Рекомендуется исследовать уровень Х-ЛПНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга и оценки СС риска                                                                                   | I                  | C                    |
| Уровень ТГ дополняет информацию о степени СС риска, его определение показано для оценки риска                                                                                                                          | I                  | C                    |
| Уровень Х-ЛПВП является выраженным фактором риска, его определение показано для оценки риска                                                                                                                           | I                  | C                    |
| Х-не-ЛПВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае наличия комбинированных гиперлипидемий, сахарного диабета, метаболического синдрома или хронической болезни почек | IIa                | C                    |
| Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска или у пациентов с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ                                                           | IIa                | C                    |
| Апо В должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае наличия комбинированных гиперлипидемий, сахарного диабета, метаболического синдрома или хронической болезни почек     | IIa                | C                    |
| Соотношение апо В и апо А1 представляет смешанную информацию об уровнях этих белков и может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании                           | IIb                | C                    |
| Соотношение Х-не-ЛПВП и Х-ЛПВП может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании                                                                                  | IIb                | C                    |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

Таблица 6. Рекомендации по анализу спектра липидов для характеристики дислипидемий перед началом лечения

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                         | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется проверять уровень Х-ЛПНП при проведении первичной оценки профиля липидов                                                                                                                               | I                  | C                    |
| Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, определение ТГ рекомендуется при определении диагноза и выборе метода лечения                                                                            | I                  | C                    |
| Уровень Х-ЛПВП рекомендуется проверять перед началом лечения                                                                                                                                                         | I                  | C                    |
| Уровень Х-не-ЛПВП рекомендуется оценивать для дальнейшей характеристики комбинированных гиперлипидемий и дислипидемий у больных сахарным диабетом, пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек | IIa                | C                    |
| Уровень апо В рекомендуется оценивать для дальнейшей характеристики комбинированных гиперлипидемий и дислипидемий у больных сахарным диабетом, пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек     | IIa                | C                    |
| Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях, при наличии высокого риска или у пациентов с семейным анамнезом раннего развития ССЗ                                                              | IIa                | C                    |
| Уровень ОХ также можно определять, однако этого показателя недостаточно для характеристики дислипидемии перед началом лечения                                                                                        | IIb                | C                    |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

фактор риска в ближайшем будущем [54], но в настоящее время не рекомендуется определять уровень этих частиц для оценки степени риска [55].

#### Генотипирование

Несколько генов отвечают за развитие ССЗ. Однако в настоящее время генотипирование не показано для определения степени риска развития ССЗ. Тем не менее, некоторые исследования указывают на то, что в будущем методы оценки генотипа могут использоваться для выявления пациентов высокого риска [56].

Для диагностики специфических генетических дислипидемий может использоваться генотипирование апо-липопротеина Е (апо Е) и генов, связанных с развитием наследственной гиперхолестеринемии.

Апо Е представлен в трех изоформах (апо Е2, апо Е3 и апо Е4). Генотипирование апо Е в основном исполь-

зуется для диагностики дисбеталипопротеинемии (гомозиготность по апо Е2) и показано в случае наличия тяжелой комбинированной гиперлипидемии.

В настоящее время доступны методы скрининга у пациентов из семей с наследственной гиперхолестеринемией, которые должны проводиться в специализированных клиниках [57].

## 5. Цели терапии

Выбор цели для лечения дислипидемии как правило основывается на результатах клинических исследований. Практически во всех исследованиях, направленных на изучение методов снижения уровня липидов, Х-ЛПНП использовался в качестве индикатора ответа на лечение. Таким образом, уровень Х-ЛПНП остается основной мишенью терапии дислипидемий.

Таблица 7. Рекомендации, касающиеся анализа уровня липидов при выборе цели воздействия в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                    | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Уровень Х-ЛПНП рекомендуется в качестве основной цели терапии                                                                                                                                                   | I                  | A                    | 15,16,17          |
| Уровень ОХ должен рассматриваться в качестве цели терапии в случае невозможности анализа липидных фракций                                                                                                       | IIa                | A                    | 5,15              |
| ТГ следует определять во время лечения дислипидемий с высоким уровнем ТГ                                                                                                                                        | IIa                | B                    | 52                |
| Х-не-ЛПВП следует рассматривать в качестве дополнительной цели терапии в случае комбинированных гиперлипидемий и у больных сахарным диабетом, пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек | IIa                | B                    | 48                |
| Уровень апо В следует рассматривать в качестве дополнительной цели терапии                                                                                                                                      | IIa                | B                    | 48,53             |
| Уровень Х-ЛПВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии                                                                                                                                            | III                | C                    | —                 |
| Соотношения апо В и апо А1, Х-не-ЛПВП и Х-ЛПВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии                                                                                                            | III                | C                    | —                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности



Последний мета-анализ результатов клинических исследований с участием >170 000 пациентов, проведенный Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемий (СТТ), подтвердил наличие дозозависимого снижения частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний при снижении уровня Х-ЛПНП [15].

Рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике настаивают на изменении интенсивности профилактических мероприятий в зависимости от общего уровня риска развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому цели терапии должны становиться менее жесткими по мере снижения общего СС риска от очень высокого к умеренному.

Снижение уровня Х-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) соответствует снижению заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистой патологией, на 22% [15].

При экстраполяции имеющихся данных получается, что абсолютное снижение уровня Х-ЛПНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или относительное снижение уровня этого показателя минимум на 50% наилучшим образом влияет на снижение риска развития ССЗ [15]. У большинства пациентов эта цель достижима при проведении монотерапии статинами. Таким образом, для пациентов из группы очень высокого СС риска целью терапии является снижение уровня Х-ЛПНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение исходного уровня Х-ЛПНП на  $\geq 50\%$ .

Целевые значения показателей липидного обмена для пациентов из группы высокого СС риска экстраполируются из результатов нескольких клинических исследований [15]. Для них подходит целевой уровень Х-ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл). Дополнительные цели терапии для пациентов из группы высокого риска основываются на экстраполяции данных; поэтому перед составлением окончательного плана лечения рекомендуется провести анализ имеющихся клинических данных. Практикующие врачи должны основываться на общей клинической картине, что позволит избежать преждевременного или ненужного назначения лекарственных препаратов. Изменение образа жизни всегда оказывает важное долгосрочное влияние на здоровье пациента, в то время как при длительном назначении лекарственных препаратов следует взвесить соотношение пользы и риска развития нежелательных побочных эффектов. Для пациентов из группы умеренного риска целевой уровень Х-ЛПНП составляет <3 ммоль/л (<115 мг/дл).

#### *Другие цели лечения помимо уровня холестерина липопротеинов низкой плотности*

Так как динамика уровня апо В изучалась в клинических исследованиях параллельно с уровнем Х-ЛПНП, то этот показатель может оцениваться как целевой уровень терапии. На основании имеющихся данных, апо

В является как минимум таким же хорошим фактором риска, как и уровень Х-ЛПНП, и более точным показателем адекватности проводимой терапии, чем уровень Х-ЛПНП [46]. Кроме того, в настоящее время случается меньше лабораторных ошибок при определении уровня апо В, чем при анализе Х-ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией. Тем не менее, в настоящее время уровень апо В определяют не во всех клинических лабораториях. Врачи, использующие уровень апо В в своей клинической практике, могут продолжать делать это. Целевые уровни апо В для пациентов из группы очень высокого или высокого общего СС риска составляют <80 и <100 мг/дл, соответственно.

Целевой уровень Х-не-ЛПВП должен быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень Х-ЛПНП; это соответствует уровню Х-ЛПНП, включающему фракцию холестерина, содержащуюся в 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) триглицеридов, что является верхней границей нормы для этого показателя.

Подбор терапии для оптимизации уровня одного или нескольких второстепенных и дополнительных показателей имеет смысл при лечении пациентов из группы очень высокого СС риска после достижения целевого уровня Х-ЛПНП (или апо В).

В настоящее время в клинических исследованиях не определены специфические целевые значения уровня Х-ЛПВП и ТГ, хотя повышение уровня Х-ЛПВП является прогностическим фактором регрессии атеросклероза, а низкий уровень Х-ЛПВП связан с риском развития атеросклероза и смертностью от него, даже если уровень Х-ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). В то же время, в проведенных клинических исследованиях не было получено достаточно убедительных данных, свидетельствующих об эффективности влияния повышения уровня Х-ЛПВП на снижение риска развития ССЗ, поэтому эта цель рассматривается лишь как дополнительная. Гипотеза о возможности специфического воздействия на уровень высокочувствительного С реактивного белка (вЧСРБ) при проведении вторичных профилактических мероприятий основывалась на результатах заранее определенного анализа в исследовании PROVE-IT (оценка правастатина или аторвастатина и лечение инфекционных заболеваний) и исследованиях A-to-Z [58] и JUPITER [59] (подтверждение обоснованности использования статинов для первичной профилактики: оценка применения розувастатина), в которых было установлено, что у пациентов, достигших уровня Х-ЛПНП <2,0 ммоль/л (<80 мг/дл) и уровня вЧСРБ <2,0 ммоль/л, наблюдается самая низкая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время не рекомендуется использовать уровень вЧСРБ в качестве мишени терапии у всех пациентов; в то же время, на основании имеющихся данных, этот показатель может быть полезен у пациентов, приближаю-

Таблица 8. Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня Х-ЛПНП при проведении лечения

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| У пациентов из группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СС риска (наличие ССЗ, сахарный диабет 2 типа, сахарный диабет 1 типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек умеренной и выраженной степени тяжести или оценка по шкале SCORE $\geq 10\%$ ) целевой уровень Х-ЛПНП составляет $<1,8$ ммоль/л ( $<70$ мг/дл) и/или снижение исходного уровня Х-ЛПНП на $\geq 50\%$ при невозможности достижения целевого значения | I                  | A                    | 15,32,33          |
| У пациентов из группы ВЫСОКОГО СС риска (выраженное проявление одного из факторов риска, оценка по шкале SCORE от $\geq 5\%$ до $<10\%$ ) целевой уровень Х-ЛПНП составляет $<2,5$ ммоль/л ( $<100$ мг/дл)                                                                                                                                                                                                             | Ila                | A                    | 15,16,17          |
| У пациентов из группы УМЕРЕННОГО СС риска (оценка по шкале SCORE от $>1$ до $\leq 5\%$ ) целевой уровень Х-ЛПНП составляет $<3,0$ ммоль/л ( $<115$ мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                              | Ila                | C                    | —                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

щихся к группе высокого риска, для лучшей стратификации их общего сердечно-сосудистого риска. Врачи должны основываться на клинических данных при решении вопроса о дальнейшей интенсификации гиполипидемической терапии в рамках вторичной или первичной профилактики у пациентов из группы высокого риска.

В табл. 8 перечислены рекомендации, касающиеся целевых значений уровня Х-ЛПНП, которые составляют  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл) и  $<3,3$  ммоль/л ( $<130$  мг/дл) в случае использования показателя Х-не-ЛПВП; и у пациентов из группы высокого СС риска, соответственно (класс IIa B [46]).

Если есть возможность определения уровня апо В, целевые значения этого показателя составляют  $<80$  мг/дл и  $<100$  мг/дл у пациентов из группы очень высокого и высокого СС риска, соответственно (класс IIa B) [46].

## 6. Коррекция липидов и липопротеинов плазмы крови с помощью изменения образа жизни

Роль питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известна [60–62]. Существуют достоверные доказательства того, что факторы питания влияют на атерогенез напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска (дислипидемия, артериальное давление или гипергликемия).

Были проанализированы результаты рандомизированных контролируемых исследований, нацеленных на изучение взаимосвязи факторов питания и развития сердечно-сосудистых заболеваний [60]. Некоторые меры приводили к значительному снижению частоты развития ССЗ, некоторые — нет. Большинство полученных данных, касающихся взаимосвязи питания и развития ССЗ, основываются на результатах наблюдательных исследований и оценок эффектов диеты на уровень липидов. Влияние изменений образа жизни и питания на уровень липопротеинов отражено в табл. 9.

### 6.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности

Насыщенные жирные кислоты пищевых продуктов оказывают наибольшее влияние на уровень Х-ЛПНП (увеличение уровня Х-ЛПНП на  $0,02$ – $0,04$  ммоль/л или  $0,8$ – $1,6$  мг/дл с каждым  $1\%$  дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров) [63].

Стеариновая кислота в отличие от других насыщенных жирных кислот (лауриновой, миристиновой и пальмитиновой) не вызывает повышения уровня ОХ.

Транс-ненасыщенные жирные кислоты в ограниченном количестве (обычно  $<5\%$  общего количества жиров) обнаруживаются в молочных продуктах и мясе жвачных животных. Частично гидрогенизированные жирные кислоты промышленного происхождения являются основным источником транс-жиров, поступающих с пищей. Среднее потребление транс-ненасыщенных жирных кислот в западных странах составляет от  $2$  до  $5\%$  от общего поступления энергии. В количественном отношении пищевые транс-жиры повышают уровень Х-ЛПНП в крови так же, как и насыщенные жирные кислоты [64].

Если  $1\%$  энергии пищевого рациона, поступающей с насыщенными жирными кислотами, заменить на мононенасыщенные жирные кислоты, уровень Х-ЛПНП снижается на  $0,041$  ммоль/л ( $1,6$  мг/дл); если произвести замену на  $n-6$  полиненасыщенные жирные кислоты, снижение уровня Х-ЛПНП достигнет  $0,051$  ммоль/л ( $2,0$  мг/дл); если заменить такое же количество энергии на энергию углеводов уровень Х-ЛПНП снижается на  $0,032$  ммоль/л ( $1,2$  мг/дл) [63]. Полиненасыщенные жирные кислоты  $n-3$  типа не снижают прямо уровень холестерина крови. Однако привычка употреблять в пищу рыбу связана с уменьшением сердечно-сосудистого риска вне зависимости от влияния на уровень липидов крови. При употреблении в фармакологических дозах ( $>2$  г/день)  $n-3$  полиненасыщенные жирные кислоты не влияют или слегка повышают уровень Х-ЛПНП и снижают ТГ [63]. Существует прямая зависимость между уровнем холестерина, поступающего

с пищей, и смертностью от атеросклероза коронарных сосудов, которая частично не зависит от уровня ОХ. Несколько экспериментальных исследований с участием людей были нацелены на оценку влияния холестерина, поступающего с продуктами питания, на всасывание холестерина и метаболизм липидов; их результаты выявили значительные различия этих процессов у отдельных людей [66,82]. Поступающие с пищей углеводы нейтрально влияют на уровень Х-ЛПНП; поэтому богатая углеводами диета является одним из возможных вариантов замены поступления насыщенных жиров в организм [83]. Пищевые волокна (особенно растворимого типа), присутствующие в бобовых, фруктах, овощах и цельных злаках, оказывают прямое гипохолестеринемическое действие [65]. Поэтому углеводы, богатые пищевыми волокнами, оптимальны для замещения насыщенных жиров в пищевом рационе для усиления влияния диеты на уровень Х-ЛПНП и снижения возможных нежелательных эффектов богатой углеводами пищи на уровень других липопротеинов крови [65].

Снижение массы тела также влияет на уровень ОХ и Х-ЛПНП, однако выраженность этого эффекта относительно незначительная. У пациентов с выраженным ожирением происходит снижение концентрации Х-ЛПНП на ~0,2 ммоль/л (~8 мг/дл) на каждые 10 кг потери массы тела. Регулярная физическая нагрузка вызывает снижение уровня Х-ЛПНП в еще меньшей степени [68,70].

## 6.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов

Диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров в значительной степени повышает чувствительность к инсулину по сравнению с диетой, богатой насыщенными жирами [84]. Этот процесс идет параллельно с процессом снижения уровня ТГ, особенно в период после приема пищи (постпрандиальный).

Снижение уровня ТГ наблюдается также при поступлении в организм длинно-цепочечных n-3 полиненасыщенных жирных кислот в высоких дозах; в то же время, изменение диеты, основанное только на естественных продуктах питания, вряд ли позволит достичь клинически значимого эффекта. В этих целях можно использовать фармакологические добавки или принимать пищу, искусственно обогащенную n-3 полиненасыщенными жирными кислотами [84].

Людам с тяжелой гипертриглицеридемией, у которых хиломикроны определяются также в состоянии натощак, следует максимально снизить общее количество жиров, поступающих с пищей (<30 г/день). Таким пациентам подходит использование продуктов с ТГ, содержащими средне-цепочечные ЖК, что позволяет избегать образования хиломикрон, которые напрямую транспортируются в печень и метаболизируются в ней.

Метаболизм глюкозы и липидов тесно взаимосвязан, поэтому любые изменения метаболизма углеводов, вызванные значительным поступлением глюкозы с пищей, также будут вызывать повышение концентрации триглицеридов. Чем более выражены эти изменения и чем быстрее они наступают, тем более заметными будут метаболические последствия. Большинство вредоносных эффектов диеты с высоким содержанием углеводов можно свести к минимуму при замедлении поступления и всасывания углеводов. При помощи такого показателя, как гликемический индекс, можно выявить углеводы с «быстрым» и «медленным» всасыванием. Наиболее пагубное влияние на уровень ТГ в крови оказывает прием углеводов с высоким гликемическим индексом и низким содержанием пищевых волокон, в то время как вредные эффекты богатой углеводами пищи минимальны при использовании продуктов, богатых пищевыми волокнами и с низким гликемическим индексом [85].

Положительные эффекты на метаболизм липидов плазмы, которые оказывает богатая волокнами пища с низким гликемическим индексом, нельзя автоматически переносить на пищевые продукты, в которых основным источником углеводов является фруктоза (сахар с низким гликемическим индексом). Наоборот, поступающая с пищей фруктоза вызывает повышение уровня ТГ; этот эффект носит дозозависимый характер и приобретает клиническое значение при потреблении фруктозы, составляющем >10% от суточного объема получаемой энергии. На фоне привычного потребления фруктозы в объеме 15-20% от суточного количества получаемой энергии плазменный уровень ТГ увеличивается на 30-40%. Важным источником фруктозы является сахароза — дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу [76].

Снижение веса повышает чувствительность к инсулину и способствует снижению уровня ТГ. В некоторых исследованиях на фоне снижения веса уровень ТГ уменьшался на 20-30%; этот эффект обычно сохранялся до повторного набора веса [70].

Употребление алкоголя оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ. У пациентов с гипертриглицеридемией прием алкоголя даже в небольшой дозе может вызвать дальнейшее повышение концентрации ТГ. В то же время, в общей популяции пациентов алкоголь оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ, только если его потребление превышает допустимый предел (10-30 г/этанола в день [74]).

## 6.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности

Насыщенные жирные кислоты способствуют повышению уровня Х-ЛПВП параллельно с Х-ЛПНП. В отличие от этого, транс-жирные кислоты вызывают сниже-

Таблица 9. Влияние изменений образа жизни на уровень липидов

|                                                                                                                                | Выраженность эффекта | Уровень достоверности | Ссылка литературы |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>Изменения образа жизни для снижения уровня ОХ и Х-ЛПНП</b>                                                                  |                      |                       |                   |
| Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей                                                                      | +++                  | A                     | 63                |
| Снижение количества транс-жиров, поступающих с пищей                                                                           | +++                  | A                     | 64                |
| Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами                                                          | ++                   | A                     | 65                |
| Снижение количества холестерина, поступающего с пищей                                                                          | ++                   | B                     | 66                |
| Прием функциональной пищи, обогащенной фитостеролами                                                                           | +++                  | A                     | 67                |
| Снижение избыточной массы тела                                                                                                 | +                    | B                     | 68                |
| Использование продуктов, содержащих соевый белок                                                                               | +                    | B                     | 69                |
| Увеличение уровня регулярной физической активности                                                                             | +                    | A                     | 70                |
| Прием в пищу красного дрожжевого риса                                                                                          | +                    | B                     | 71,72             |
| Прием добавок, содержащих поликозанол                                                                                          | -                    | B                     | 73                |
| <b>Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ</b>                                                                           |                      |                       |                   |
| Снижение избыточной массы тела                                                                                                 | +++                  | A                     | 68                |
| Снижение количества употребляемого алкоголя                                                                                    | +++                  | A                     | 74                |
| Снижение потребления моно- и дисахаридов                                                                                       | +++                  | A                     | 75,76             |
| Увеличение уровня регулярной физической активности                                                                             | ++                   | A                     | 77                |
| Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей                                                                      | ++                   | A                     | 78                |
| Использование добавок, содержащих n-3 полиненасыщенные жиры                                                                    | ++                   | A                     | 79                |
| Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами                                                                       | +                    | B                     | 63                |
| <b>Изменения образа жизни для повышения уровня Х-ЛПВП</b>                                                                      |                      |                       |                   |
| Снижение потребления транс-жиров с пищей                                                                                       | +++                  | A                     | 64                |
| Увеличение уровня регулярной физической активности                                                                             | +++                  | A                     | 77                |
| Снижение избыточной массы тела                                                                                                 | ++                   | A                     | 68                |
| Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры                                           | ++                   | A                     | 78                |
| Умеренное использование алкоголя                                                                                               | ++                   | B                     | 80                |
| Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом   | +                    | C                     | —                 |
| Прекращение курения                                                                                                            | +                    | B                     | 81                |
| Снижение потребления моно- и дисахаридов                                                                                       | +                    | C                     | —                 |
| +++ общее согласие относительно эффективности влияния на уровень липидов                                                       |                      |                       |                   |
| ++ менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов в пользу эффективности мероприятий |                      |                       |                   |
| + противоречивые сведения; эффективность установлена менее достоверно                                                          |                      |                       |                   |
| — мероприятия неэффективны или есть сомнение относительно их безопасности                                                      |                      |                       |                   |

ние уровня Х-ЛПВП и увеличение уровня Х-ЛПНП. Потребление мононенасыщенных жирных кислот вместо насыщенных жирных кислот оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на уровень Х-ЛПВП; n-6 полиненасыщенные жирные кислоты вызывают незначительное снижение уровня Х-ЛПВП. В целом, n-3 жирные кислоты имеют ограниченное (<5%) влияние на уровень Х-ЛПВП [63,86].

Увеличение потребления углеводов в качестве изокалорийной замены жиров связано со значительным снижением уровня Х-ЛПВП (0,1 ммоль/л или ~4 мг/дл на 10% замены). В то же время, если потребляемая углеводная пища богата волокнами и имеет низкий гликемический индекс, снижения уровня Х-ЛПНП не наблю-

дается или оно незначительно [63,87]. Высокое потребление фруктозы/сахарозы обычно связано с более выраженным снижением уровня Х-ЛПНП.

Умеренное потребление алкоголя (до 20-30 г/день этанола для мужчин и 10-20 г/день для женщин) вызывает повышение уровня Х-ЛПВП по сравнению с людьми, не употребляющими спиртные напитки [86].

Снижение массы тела оказывает положительное влияние на уровень Х-ЛПВП: наблюдается повышение уровня Х-ЛПВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) на каждый сброшенный кг массы тела при стабилизации веса. Аэробная физическая активность, соответствующая общим затратам энергии 1500-2200 ккал/нед (например, быстрая ходьба на расстояние 25-30 км в нед

или любая физическая активность, эквивалентная по затратам энергии) может способствовать повышению уровня Х-ЛПВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [77]. Прекращение курения также может способствовать повышению уровня Х-ЛПВП [5,81].

#### 6.4. Пищевые добавки и функциональные продукты питания, активно влияющие на плазменный уровень липидов

В последнее время были разработаны новые стратегии питания, позволяющие улучшить липидный спектр крови; они основываются на замене некоторых «рискованных» пищевых компонентов или на употреблении специально разработанной «здоровой» функциональной пищи и/или пищевых добавок. Эти так называемые «нутрицевтики» могут использоваться в качестве альтернативы лекарственным препаратам, понижающим уровень липидов в крови, или как дополнения к ним [69].

Нутритивная оценка функциональных продуктов питания включает не только выявление клинических признаков положительных эффектов на здоровье и снижение риска развития заболеваний, но и демонстрацию хорошей переносимости этих продуктов, а также отсутствия у них выраженных нежелательных эффектов. Доказательство соответствия каждого продукта необходимым требованиям должно основываться на результатах интервенционных исследований, нацеленных на изучение данных требований [88].

##### Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол. Эти вещества входят в состав растительных масел и в меньшей степени обнаруживаются в овощах, свежих фруктах, каштанах, злаках и бобовых. Потребление с пищей растительных стеролов колеблется в среднем от 250 мг/день в странах Северной Европы до 500 мг/день в странах Средиземноморья. Фитостеролы конкурируют с холестерином за всасывание в кишечнике, таким образом влияя на уровень ОХ.

Фитостеролы добавляют в паштеты и растительные масла (маргарин, сливочное масло, кулинарные жиры), а также в йогурты и другие продукты; хотя вид пищевой основы не оказывает значительного влияния на эффективность фитостеролов в отношении снижения уровня холестерина. Ежедневное поступление с пищей 2 г фитостеролов способствует эффективному снижению уровня ОХ и Х-ЛПНП у 7-10% людей, при этом оказывая минимальное действие или не влияя на уровень Х-ЛПВП и ТГ [67]. В настоящее время нет достоверных свидетельств того, что снижение уровня холестерина путем приема растительных стеролов способствует предотвращению развития ССЗ. Необходимо проведение долгосрочных исследований для оценки безопасности

регулярного использования продуктов, обогащенных фитостеролами. Возможное снижение уровня каротиноидов и жирорастворимых витаминов под действием стеролов/станолов можно предотвратить, используя в пищу продукты, богатые этими веществами [89].

##### Соевый белок

Соевый белок обладает умеренно снижающим действием на уровень Х-ЛПНП. Соевые продукты могут использоваться для замены животного белка, богатого насыщенные жирными кислотами, однако ожидаемый эффект будет носить умеренный характер (3-5%) [90].

##### Пищевые волокна

Имеющиеся сведения свидетельствуют о наличии водорастворимых пищевых волокон, содержащихся в овсяных отрубях, бета-глюкане и подорожнике, способных снижать уровень ОХ и Х-ЛПНП. Пища, обогащенная этими волокнами, хорошо переносится и рекомендуется для снижения уровня Х-ЛПНП в суточной дозе 5-15 г/день растворимых волокон [91].

##### n-3 ненасыщенные жирные кислоты

Прием в пищу 2-3 г/день рыбьего жира (богатого длинно-цепочечными n-3 жирными кислотами) способствует снижению уровня ТГ на 25-30% у пациентов с нормо- и гиперлипидемией. Альфа-линоленовая кислота (средне-цепочечная n-3 жирная кислота, содержащаяся в каштанах, некоторых овощах и масле семян некоторых растений) менее эффективно снижает уровень ТГ. Длинно-цепочечные n-3 полиненасыщенные жирные кислоты также уменьшают выраженность постпрандиального липемического ответа. Длинно-цепочечные n-3 полиненасыщенные жирные кислоты при приеме их в качестве добавки к пище в дозе ~3 г/день могут вызывать повышение уровня Х-ЛПНП примерно на 5% у некоторых пациентов, страдающих гипертриглицеридемией [85]. Добавление в пищу малых доз маргарина, обогащенного n-3 полиненасыщенными жирными кислотами (400 мг/день) или альфа-линоленовой кислотой (2 г/день), не вызвало заметного снижения уровня ТГ в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 4 837 пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Такая пищевая добавка не вызвала заметного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [92].

#### 6.4.5. Поликозанол и красный дрожжевой рис

Поликозанол представляет собой естественную смесь длинно-цепочечных алифатических спиртов [93]. Результаты проведенных исследований указывают на то, что поликозанол, полученный из сахарного тростника, риса или ростков пшеницы, не оказывает



значительного влияния на уровень Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, ТГ, апо В, Лп(а), гомоцистеина, вЧСРБ, фибриногена или факторов свертывания крови [94].

Красный дрожжевой рис является источником ферментированного пигмента, который веками использовался в Китае в качестве пищевого красителя и усилителя вкуса. Возможные биологически активные эффекты красного дрожжевого риса связаны с механизмами действия, сходными с таковыми у статинов — ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы. В состав различных коммерчески доступных препаратов красного дрожжевого риса в различных концентрациях входят монаколины — биологически активные компоненты, которые снижают уровень ОХ и Х-ЛПНП [71], однако долгосрочная безопасность регулярного употребления этих препаратов еще недостаточно изучена. В одном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Китае с участием пациентов, страдающих коронарной болезнью сердца, частично очищенный экстракт красного дрожжевого риса снижал частоту рецидива ИБС на 45% [72].

## 6.5 Рекомендации по изменению образа жизни

### Масса тела и физическая активность

Так как избыточная масса тела, ожирение и центральное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточным весом или жировыми отложениями в области живота следует снизить потребление калорий и увеличить физическую нагрузку. Избыточная масса тела характеризуется значениями ИМТ от  $\geq 25$  до  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, при ожирении ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Критерии диагностики ожирения по центральному типу, разработанные Международной федерацией диабета, представлены в табл. 10 [95]. Даже умеренное (5-10%) снижение массы тела улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие факторы риска. Снижения веса можно добиться путем уменьшения потребления калорийной пищи на 300-500 ккал/день. Для облегчения поддержания веса на уровне, близком к целевому, пациентам следует рекомен-

довать физические нагрузки умеренной интенсивности [5] по 30 мин ежедневно. Снижение массы тела и регулярные физические нагрузки весьма эффективны для предотвращения развития сахарного диабета 2 типа и устранения нарушений обмена веществ и факторов риска развития ССЗ, которые часто сочетаются с инсулинорезистентностью на фоне абдоминального ожирения.

### Пищевые жиры

Рекомендуемое потребление жиров для взрослых составляет 25-35% калорий от общей калорийности [96,97]. Для большинства людей приемлемым является широкий диапазон потребления жиров, который зависит от индивидуальных предпочтений и характеристик. Использование в пищу жиров, превышающее 35% потребляемой калорийности, в целом связано с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорий. В противоположность этому низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного поступления в организм витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может нежелательно отразиться на уровне ЛПВП [5].

Основным источником поступления жиров должны быть пищевые продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, а также n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами. Для улучшения липидного спектра плазмы потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10% общего потребления калорий. При наличии гиперхолестеринемии потребление насыщенных жирных кислот следует снизить более интенсивно ( $< 7\%$  потребляемой калорийности). Прием n-6 полиненасыщенных жирных кислот следует ограничить до  $< 10\%$  потребляемой энергии, что позволит минимизировать риск перекисного окисления липидов в составе липопротеинов плазмы и избежать клинически значимого снижения уровня Х-ЛПВП [5].

Результаты наблюдений подтверждают тот факт, что употребление рыбы и n-3 ненасыщенных жирных кислот из растительных источников (альфа-линоленовая кислота) может снизить риск смерти от ССЗ и инсульта, однако не оказывает значительного влияния на

Таблица 10. Определение центрального ожирения

|                                                              | Окружность талии                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Европейцы                                                    | Мужчины $\geq 94$ см; женщины $\geq 80$ см                                                       |
| Жители Южной Азии, Китая, Японии                             | Мужчины $\geq 90$ см; женщины $\geq 80$ см                                                       |
| Этнические жители Южной и Центральной Америки                | Следует использовать рекомендации для стран Южной Азии до получения более специфических сведений |
| Жители Африканских стран южнее Сахары                        | Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений     |
| Жители Восточного Средиземноморья и Среднего востока (арабы) | Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений     |

метаболизм липопротеинов плазмы. Добавка к пище n-3 полиненасыщенных жирных кислот в фармакологических дозах (>2-3 г/день) способствует снижению уровня ТГ, однако более высокие дозы могут вызывать повышение уровня Х-ЛПНП. На данный момент нет данных относительно оптимального соотношения в рационе n-3/n-6 жирных кислот [98].

В идеале поступление с пищей холестерина не должно превышать 300 мг/день. Ограничение употребления пищи, содержащей источники транс-жиров, является наиболее эффективной мерой ограничения поступления транс-жиров в организм до <1% потребляемой калорийности. Так как транс-жирные кислоты, полученные методом частичной гидрогенизации растительных масел, составляют >80% жиров, применяемых в пищевой индустрии, последняя может играть важную роль в сокращении содержания транс-жиров в продуктах питания.

#### **Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон**

На долю углеводов приходится от 45 до 55% общей потребляемой калорийности пищевого рациона. Пациентам особенно следует рекомендовать использовать в пищу овощи, бобовые, фрукты, орехи и цельнозерновые злаки, а также другие продукты питания, богатые пищевыми волокнами и имеющие низкий гликемический индекс. Модифицированная диета, которая обеспечивает поступление 25-40 г пищевых волокон и минимум 7-13 г растворимых волокон, хорошо переносится и является эффективным средством контроля плазменного уровня липидов. В противоположность этому нет оснований рекомендовать диету с очень низким содержанием углеводов.

Прием сахаров не должен превышать 10% общей потребляемой калорийности (в дополнение к количеству сахара, содержащемуся в естественной пище, например, фруктах и молочных продуктах). Большинство рекомендаций, запрещающих употребление сахаров, относятся к пациентам с избыточным весом и высоким плазменным уровнем ТГ. Всем людям следует умеренно употреблять безалкогольные прохладительные напитки, а пациентам с повышенным уровнем ТГ следует значительно сократить их употребление.

#### **Употребление алкоголя и курение**

Умеренное употребление алкоголя (до 20-30 г/день для мужчин и 10-20 г/день для женщин) допустимо при условии, что плазменный уровень ТГ не повышен. Отказ от курения достоверно снижает общий риск развития ССЗ [5].

#### **Пищевые добавки и функциональные продукты питания**

Существует много функциональных продуктов питания и пищевых добавок, которые позиционируются как положительно влияющие на липидный спектр и общий

риск развития ССЗ. Некоторые из этих продуктов продемонстрировали свой потенциально значимый эффект, однако не изучались в долгосрочных клинических исследованиях; поэтому использование таких продуктов можно рекомендовать только в случае, если имеются сведения, четко доказывающие их безопасность и положительное влияние на уровень липидов плазмы крови. Имеющиеся данные указывают на то, что прием пищи, обогащенной фитостеролами (1-2 г/день), можно рекомендовать пациентам с повышенным уровнем ОХ и Х-ЛПНП, у которых общий риск развития ССЗ не предполагает использование специфических лекарственных препаратов, снижающих уровень холестерина в крови [99].

#### **Другие характеристики здорового питания, способствующего профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**

Пища должна быть разнообразной и богатой фруктами и овощами, что позволит получать необходимые антиоксиданты в достаточном количестве.

Всем людям для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний 2-3 раза в неделю рекомендуется использовать в пищу рыбу, а также регулярно употреблять другие продукты, являющиеся источником n-3 полиненасыщенных жирных кислот (орехи, соя, льняное масло). С целью вторичной профилактики ССЗ рекомендуемое количество n-3 ненасыщенных жиров должно составлять 1 г/день, что трудно получить только из естественных пищевых источников; в этих случаях возможно использование нутрицевтиков или фармакологических добавок. Потребление соли следует ограничить до <5 г в день. Эти ограничения должны быть более строгими для людей, страдающих артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [5] (табл. 11 и 12).

## **7. Лекарственные препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии**

Уровень холестерина в крови определяется многими генетическими факторами, а также внешними факторами и пищевыми привычками. Гиперхолестеринемия также может развиваться вторично на фоне некоторых заболеваний. Перед началом лечения следует рассмотреть возможность наличия у пациента вторичной гиперхолестеринемии (табл. 13) и выявить ее причину. Например, умеренный гипотиреоз встречается достаточно часто и сопровождается повышением уровня холестерина; при нормализации функции щитовидной железы уровень холестерина возвращается к норме.

### **7.1. Статины**

#### **Механизм действия**

Статины уменьшают синтез холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина вызывает экспрессию рецепторов ЛПНП на

Таблица 11. Рекомендации по изменению рациона питания для снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности

|                          | Следует предпочесть                                  | Следует употреблять умеренно                                                                 | Употреблять редко в ограниченном количестве                                                                             |
|--------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Злаки                    | Цельнозерновые злаки                                 | Очищенный хлеб, рис и макароны, печенье, кукурузные хлопья                                   | Мучные кондитерские изделия, кексы, пироги                                                                              |
| Овощи                    | Свежие и приготовленные овощи                        |                                                                                              | Овощи, приготовленные в масле или сливках                                                                               |
| Бобовые                  | Все (включая сою и соевый белок)                     |                                                                                              |                                                                                                                         |
| Фрукты                   | Свежие или замороженные фрукты                       | Сухие фрукты, желе, джем, консервированные фрукты, шербеты, фруктовый лед                    |                                                                                                                         |
| Сладости                 | Некалорийные напитки                                 | Сахароза, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад, конфеты                                           | Торты, мороженое                                                                                                        |
| Мясо и рыба              | Постная и жирная рыба, птица без кожи                | Постная вырезка говядины, баранины, свинины, телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные | Колбаса, салями, бекон, свиные ребра, хот доги, субпродукты                                                             |
| Молочные продукты и яйца | Обезжиренное молоко и йогурты, белок яиц             | Молоко, сыры и другие молочные продукты с низким содержанием жира                            | Обычный сыр, сливки, желток яиц, цельное молоко и йогурты                                                               |
| Кулинарные жиры и соусы  | Уксус, кетчуп, горчица, соусы, не содержащие жира    | Растительные масла, мягкие маргарины, заправки к салатам, майонез                            | Сливочное масло, твердые маргарины, транс-жиры, пальмовое и кокосовое масла, свиное сало, бекон, соусы с яичным желтком |
| Орехи/семечки            |                                                      | Все                                                                                          | Кокос                                                                                                                   |
| Способ приготовления     | Приготовление на гриле, варка, приготовление на пару | Быстрое обжаривание и запекание                                                              | Жарка в т.ч. во фритюре                                                                                                 |

поверхности гепатоцитов, что способствует повышению экстракции Х-ЛПНП из крови и снижению концентрации циркулирующего Х-ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апопротеин В.

#### Эффективность в клинических исследованиях

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость ССЗ и смертность от них при использовании в качестве средств первичной и вторичной профилактики [15-17]. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий [18-40].

#### Результаты мета-анализа

Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований использования статинов с участием >170 000 пациентов [15], проведенный Объединенной группой исследователей лечения гипер-

холестеринемий (СТТ), указывает на наличие 10% снижения смертности от всех причин и 20% снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня Х-ЛПНП. Риск развития патологии коронарных сосудов снижался на 23%, а риск развития инсульта — на 17% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня Х-ЛПНП. Пропорциональное снижение частоты развития крупных сердечно-сосудистых явлений на каждый ммоль/л снижения уровня Х-ЛПНП было весьма сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов. Преимущества снижения уровня Х-ЛПНП были значительными уже в первый год лечения, однако в последующие годы их выраженность только усиливалась. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска смерти от каких-либо других специфических причин, включая онкологические заболевания. Повышение риска развития рабдомиолиза на фоне приема статинов было незначительным. В данном мета-анализе не предполагалось изучения информа-

**Таблица 12. Рекомендации по изменению образа жизни и рациона питания для снижения общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Рекомендации по изменению рациона питания должны всегда разрабатываться с учетом местных пищевых привычек; тем не менее, должен поддерживаться интерес к заимствованию образцов здорового питания из других культур                                                                                                                                                                                       |
| • Питание должно быть разнообразным. Следует контролировать калорийность потребляемой пищи, чтобы избежать появления избыточного веса и развития ожирения                                                                                                                                                                                                                                                   |
| • Следует использовать в пищу больше фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельных злаков и хлеба из них, рыбы (особенно жирной)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| • Насыщенные жиры следует заменить продуктами питания, перечисленными выше, а также продуктами, содержащими мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения. В целом, снижение общего потребления жиров должно составлять <35% энергии, насыщенных жиров – <7%, транс-жиров – <1% общего потребления энергии. Поступающий с пищей холестерин не должен превышать 300 мг/день |
| • Потребление соли следует ограничить <5 г/день путем ограничения использования столовой соли и соли при приготовлении пищи. Необходимо выбирать свежие или замороженные несоленые продукты питания. Многие готовые продукты и полуфабрикаты быстрого приготовления, включая хлеб, богаты солью                                                                                                             |
| • Людям, употребляющим алкогольные напитки, следует ограничить их потребление <10-20 г/день для женщин и <20-30 г/день для мужчин. Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя                                                                                                                                                                                      |
| • Употребление продуктов питания и напитков с добавлением сахара, в частности безалкогольных прохладительных напитков, следует ограничить, особенно пациентам с гипертриглицеридемией                                                                                                                                                                                                                       |
| • Пациентам нужно рекомендовать регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| • Следует избегать курения и другого воздействия табака                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Таблица 13. Примеры возможных причин развития вторичной гиперхолестеринемии**

|                            |
|----------------------------|
| • Гипотиреоз               |
| • Нефротический синдром    |
| • Беременность             |
| • Синдром Кушинга          |
| • Нервная анорексия        |
| • Прием иммунодепрессантов |
| • Прием кортикостероидов   |

ции, касающейся эпизодов повышения уровня печеночных ферментов. Результаты проведения других мета-анализов [16,17,41], касавшихся вопросов первичной профилактики ССЗ, в аспектах эффективности и безопасности статинов в целом соответствовали результатам, полученным группой ССТ [15]. При анализе соотношения затраты–эффективность и изменения качества жизни пациентов следует проявлять осторожность в случаях назначения статинов пациентам из группы низкого общего СС риска [41].

При назначении в максимальных дозах различные статины обладают различной способностью снижать уровень Х-ЛПНП.

Имеющиеся данные указывают на то, что результаты лечения во многом не зависят от типа используемых статинов, но зависят от их способности снижать уровень Х-ЛПНП; таким образом, выбор используемого препарата зависит от того, насколько необходимо снизить уровень Х-ЛПНП для достижения целевого значения [15,100]. Детально этот вопрос освещен в приложении II к данным рекомендациям (находится на сайте ЕОК: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

При назначении статинов рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента.

- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ.

- Определить целевой уровень Х-ЛПНП в соответствии с категорией риска.

- Подсчитать в процентах степень снижения уровня Х-ЛПНП, необходимого для достижения целевого значения.

- Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения Х-ЛПНП.

- Так как ответы на терапию статинами могут сильно различаться, следует постепенно увеличивать дозу препарата до достижения целевого уровня.

- Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, следует рассмотреть вопрос о возможности назначения комбинированной терапии.

#### Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют активную лекарственную форму. Всасывание препаратов этой группы варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома Р450 за исключением правастатина, розувастатина и питевастатина. Эти ферменты в основной экспрессируются в печени и стенке кишечника.

Хотя использование статинов в целом эффективно для профилактики ССЗ, ответ на лечение, как и частота развития нежелательных явлений, различаются у отдельных пациентов.

#### Скелетная мускулатура

Статины в целом хорошо переносятся, серьезные нежелательные явления развиваются редко. Более 129 000

пациентов приняли участие в контролируемых исследованиях со слепой рандомизацией для получения статинов или плацебо [15]. Вероятность развития нежелательных явлений увеличивается у пациентов пожилого возраста, при малой массе тела, у женщин, при наличии нарушений функции почек и печени, в послеоперационном периоде, при гипотиреозе, полиорганных заболеваниях и злоупотреблении алкоголем.

Наиболее серьезным нежелательным явлением, связанным с приемом статинов, является миопатия, которая может прогрессировать до развития рабдомиолиза, почечной недостаточности и смерти в особо тяжелых случаях. Основным маркером разрушения и гибели клеток скелетной мускулатуры является повышение в крови уровня КФК. Миоглобин, высвобождаемый из мышечных клеток при их гибели, может непосредственно повреждать почки. Повышение уровня КФК является лучшим, хотя и не совсем однозначным индикатором развития миопатии, индуцированной статинами. Общепринятым определением приемлемого повышения уровня этого фермента в крови является пятикратное превышение верхней границы нормы, сохраняющееся при двух измерениях. Механизм повреждения статинами скелетной мускулатуры до конца не ясен. Миопатия встречается редко ( $< 1/1000$  пролеченных пациентов), дополнительный риск по сравнению с приемом плацебо составляет  $< 1/10000$  пациентов, участвовавших в клинических исследованиях.

Наибольшая вероятность развития миопатии у пациентов с несколькими заболеваниями, и/или у принимающих несколько лекарственных препаратов, или у пожилых пациентов, особенно у женщин. В клинической практике миалгия (без подъема уровня КФК) развивается у 5-10% пациентов. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о появлении мышечных болей или слабости. В то же время, пациенты, которые жалуются на мышечную боль без подъема уровня КФК, могут продолжать лечение, если миалгия легко переносится. Если появившиеся симптомы тяжело переносятся пациентом или прогрессируют, лечение следует прекратить. После этого с пациентом следует обсудить вероятность возобновления лечения с применением более низкой дозы того же статина, или заменой его на другой статин, или же назначением комбинированной терапии. Сильнодействующие лекарственные препараты, такие как аторвастатин или розувастатин, у пациентов, склонных к миалгии, можно принимать через день для снижения выраженности побочных эффектов.

### Печень

Активность в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) практикующие врачи часто используют для оценки функ-

циональных нарушений печени. Эти показатели контролировались во всех клинических исследованиях статинов. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается у 0,5-2,0% пациентов, принимающих статины, и носит дозозависимый характер. Общим определением значительного повышения уровня печеночных ферментов является превышение верхней границы нормы в три раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель). Достоверно не известно, отражает ли повышение уровня трансаминаз истинную гепатотоксичность статинов. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко. Уменьшение уровня трансаминаз обычно наблюдается при снижении дозы препарата. Таким образом, пациенту, у которого наблюдалось повышение уровня трансаминаз, следует провести повторный анализ для подтверждения полученных результатов, после чего за ним следует наблюдать с более частым определением и печеночных ферментов до их нормализации. В случае сохранения повышения уровня трансаминаз  $> 3$  раза выше нормы лечение следует прекратить.

### Сахарный диабет 2 типа

Недавно полученные сведения о том, что риск развития СД может увеличиваться на фоне терапии статинами, не должны влиять на принятие решения о проведении лечения. Абсолютное снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов из группы высокого риска перевешивает незначительное повышение частоты развития сахарного диабета [101].

### Другие эффекты

Результаты обсервационных клинических исследований указывают на наличие других отрицательных эффектов статинов [102, 103], таких как развитие рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и заболеваний дыхательной системы. Эти сведения требуют подтверждения, предпочтительно в контролируемых рандомизированных исследованиях.

### Лекарственные взаимодействия

Было описано много вариантов лекарственного взаимодействия статинов, которое может увеличивать риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы и индукторы ферментного пути, обеспечивающего метаболизм статинов, представлены в Приложении III к данным рекомендациям (находится на сайте ЕОК: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома P450. Эти



изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент CYP3A, однако такие изоферменты, как CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Поэтому другие фармакологические субстраты этих изоферментов могут оказывать влияние на метаболизм статинов. И наоборот, прием статинов может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

Комбинирование статинов с фибратами может увеличивать риск развития миопатии. Этот риск наиболее высок при использовании гемфиброзила, поэтому следует избегать совместного назначения этого препарата со статинами. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [104, 105].

Обсуждался вопрос о повышении риска развития миопатии на фоне приема никотиновой кислоты, однако в последних обзорах литературы на фоне приема никотиновой кислоты повышение риска развития миопатии обнаружено не было [106, 107].

## 7.2. Секвестранты желчных кислот

### Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Желчные кислоты поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки благодаря механизмам активного всасывания. Наиболее старые секвестранты желчных кислот — холестирамин и коlestипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. Не так давно на фармацевтическом рынке появился препарат колесевелам. Секвестранты желчных кислот не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов. Поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, препараты препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла enteroгепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из холестерина. Снижение количества желчных кислот, вернувшихся в печень из кишечника, по механизму обратной регуляции активирует ключевые ферменты, участвующие в синтезе кислот из холестерина, в частности фермента CYP7A1. Увеличение катаболизма холестерина и его превращения в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛПНП, связыванию ЛПНП из системного кро-

вотока и снижению их уровня в крови. Препараты этой группы также вызывают снижение уровня глюкозы в крови у пациентов, страдающих гипергликемией, хотя механизм такого снижения до конца не ясен.

### Эффективность в клинических исследованиях

При введении препаратов в максимальных дозах — 24 г холестирамина, 20 г коlestипола или 4,5 г колестегеля — наблюдалось снижение уровня Х-ЛПНП на 18–25%. Явного влияния на уровень Х-ЛПВП не наблюдалось, в то время как уровень ТГ мог повышаться у некоторых пациентов, обычно с гипертриглицеридемией.

В клинических исследованиях секвестранты желчных кислот внесли огромный вклад в доказательство эффективности снижения уровня Х-ЛПНП для уменьшения риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гиперхолестеринемией, причем степень выраженности положительного эффекта была пропорциональна степени снижения уровня Х-ЛПНП [108].

### Побочные эффекты и взаимодействие

На фоне приема препаратов данной группы, даже в небольших дозах, часто развиваются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего метеоризм, задержка стула, диспепсия и тошнота), что ограничивает их практическое использование. Эти нежелательные эффекты можно минимизировать, если начинать лечение с использования препарата в низкой дозе и запивать лекарство большим количеством воды. Дозу препарата следует увеличивать постепенно. Также сообщалось о снижении всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, у некоторых пациентов на фоне приема препаратов данной группы наблюдается повышение уровня ТГ.

Секвестранты желчных кислот могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема какого-либо лекарственного средства. Колесевелам представляет собой новую лекарственную форму секвестрантов желчных кислот, которая переносится лучше, чем холестирамин. Препарат снижает уровень Х-ЛПНП, а также улучшает показатели уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C) у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа [109, 110]. Колесевелам в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами и может использоваться в комбинации со статинами. В то же время, для других препаратов следует использовать те же общие правила назначения, что и для секвестрантов желчных кислот.

## 7.3. Ингибиторы всасывания холестерина

### Механизм действия

Эзетимиб является первым лекарственным средством, предназначенным для снижения уровня липи-

дов, которое ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание холестерина на уровне ворсинчатой каймы кишечника (вероятнее всего, путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень из хиломикронных ремнантов. В ответ на снижение поступления холестерина печень активизирует на своей поверхности рецепторы ЛПНП, что ведет к увеличению клиренса ЛПНП из крови.

#### Эффективность в клинических исследованиях

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня Х-ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня Х-ЛПНП на 15-20%. В исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) [38] изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с аортальным стенозом, а в исследовании SHARP — для лечения пациентов, страдающих хроническими почечными заболеваниями (разделы 7.5.2 и 10.9). В исследовании SHARP наблюдалось снижение частоты развития ССЗ на 17% в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо [111].

Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства терапии второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

#### Побочные эффекты и взаимодействие

Эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется, превращаясь в фармакологически активный эзетимиб глюкуронид. Рекомендуемая доза эзетимиба составляет 10 мг/день, препарат можно принимать утром или вечером независимо от приема пищи. Нет данных о наличии клинически значимого влияния возраста, пола или расы пациента на фармакокинетику эзетимиба. Пациентам с умеренными нарушениями печеночной функции и умеренными или выраженными нарушениями функции почек не требуется изменения дозы препарата. Эзетимиб можно назначать в комбинации с любым статином в любой дозе. Не сообщалось о развитии серьезных нежелательных явлений; наиболее частыми нежелательными явлениями являются умеренное повышение уровня печеночных ферментов и боль в мышцах.

### 7.4. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота влияет на липидный спектр в

широком диапазоне, дозозависимо повышая уровень Х-ЛПВП ~ на 25% и снижая уровень Х-ЛПНП на 15-18% и ТГ — на 20-40% при использовании ее в дозе 2 г/день. Никотиновая кислота является уникальным препаратом, снижающим уровень Лп(а) на 30% при использовании ее в той же дозе. Никотиновая кислота используется для лечения пациентов с низким уровнем Х-ЛПВП, что часто встречается при смешанных дислипидемиях, гипертриглицеридемии, наследственной комбинированной гиперлипидемии, а также может использоваться для лечения пациентов с инсулиновой резистентностью при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Никотиновая кислота может использоваться в комбинации со статинами (разделы 8.3 и 8.5.2) [112].

### 7.5. Лекарственные комбинации

Хотя у многих пациентов целевых значений уровня Х-ЛПНП удастся достичь при проведении монотерапии, некоторым пациентам из группы высокого риска или с очень высоким уровнем Х-ЛПНП может понадобиться назначение дополнительных лекарственных препаратов. Также есть пациенты, которые плохо переносят статины или не могут их принимать в высоких дозах. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения комбинированной лекарственной терапии [113].

#### Статины и секвестранты желчных кислот

Комбинирование статинов с холестирамином, колестиполом или колесевеламом может помочь в достижении целевых значений уровня Х-ЛПНП. В среднем, назначение секвестрантов желчных кислот в дополнение к статинам способствует дополнительному снижению уровня Х-ЛПНП на 10-20%. В то же время, нет опубликованных результатов клинических исследований, нацеленных на изучение применения традиционных секвестрантов желчных кислот или колесевелама в комбинации с другими лекарственными препаратами. Комбинация статинов и секвестрантов желчных кислот снижает выраженность атеросклероза, что было доказано в исследованиях с проведением коронарной ангиографии [113-115].

#### Статины и ингибиторы всасывания холестерина

Комбинирование статинов с эзетимибом дополнительно снижает уровень Х-ЛПНП на 15-20% [116]. Результаты исследования SEAS указывают на то, что у пациентов с бессимптомным аортальным стенозом эзетимиб и симвастатин, используемые одновременно, снижают частоту развития ишемических сердечно-сосудистых явлений (до 46% у пациентов с менее выраженным аортальным стенозом), но не влияют на частоту развития осложнений, связанных со стенозом аортального клапана [38]. Не так давно были представлены дан-

ные исследования SHARP, указывающие на положительные результаты комбинированной терапии симвастином и эзетимибом в лечении пациентов с хронической болезнью почек (раздел 10.9) [111].

#### Другие комбинации

У пациентов из группы высокого риска, например, страдающих наследственной гиперхолестеринемией, или в случае непереносимости статинов можно использовать другие комбинации лекарственных препаратов. Комбинация эзетимиба и секвестрантов желчных кислот вызывает дополнительное снижение уровня Х-ЛПНП без развития каких-либо побочных явлений по сравнению с использованием только секвестрантов желчных кислот. Использование эзетимиба на фоне применения никотиновой кислоты способствует дальнейшему снижению уровня Х-ЛПНП, не влияя при этом на способность никотиновой кислоты повышать уровень Х-ЛПВП. Назначение трех препаратов (секвестранты желчных кислот, статины и эзетимиб или никотиновая кислота) будет вызывать еще большее снижение уровня Х-ЛПНП, но клинические исследования, нацеленные на изучение комбинации трех лекарственных препаратов, не проводились.

Использование функциональных продуктов питания, содержащих фитостеролы, а также таблеток, содержащих растительные стиролы, может способствовать дополнительному снижению уровня Х-ЛПНП примерно на 5-10% у пациентов, принимающих статины в постоянной дозе; эта комбинация хорошо переносится и является безопасной [67] (раздел 6.4). В то же время, достоверно не известно, способствует ли это снижению риска развития ССЗ, так как клинических исследований, направленных на изучение влияния данной комбинации на риск развития сердечно-сосудистой патологии, не проводилось.

#### 7.6. Аферез липопротеинов низкой плотности

В редких случаях пациентам с тяжелой гиперлипидемией, особенно больным с гомозиготной и выраженной

гетерозиготной формами семейной гиперхолестеринемии, требуется консультация соответствующего специалиста для решения вопроса о необходимости проведения афереза ЛПНП. При использовании этой дорогостоящей, но весьма эффективной техники ЛПНП и Лп(а) удаляются из плазмы в процессе экстракорпорального кровообращения каждую неделю или раз в две недели. Естественно, что процедура афереза ЛПНП выполняется только в специализированных учреждениях кардиологического профиля.

#### 7.7. Дальнейшие перспективы

В последнее время ряд новых многообещающих лекарственных средств находится на стадии III фазы клинических испытаний. К этим препаратам в первую очередь следует отнести ингибиторы микросомального белка-переносчика [117], миметики гормонов щитовидной железы [118] и олигонуклеотиды, такие как мипомерсен, который специфически подавляет синтез апо В [119]. В предварительных клинических исследованиях эти препараты эффективно снижали уровень Х-ЛПНП у больных с выраженной гиперхолестеринемией. Рекомендации по лекарственной терапии гиперхолестеринемии представлены в табл. 14.

### 8. Лекарственные средства, используемые для лечения гипертриглицеридемии

#### Триглицериды и риск развития сердечно-сосудистой патологии

Хотя роль ТГ в повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии обсуждается, недавно полученная информация указывает на то, что богатые триглицеридами липопротеины являются важным фактором риска развития ССЗ [121]. В крупном проспективном исследовании было доказано, что уровень триглицеридов после приема пищи является более точ-

Таблица 14. Рекомендации по лекарственной терапии гиперхолестеринемии

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                      | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Назначение статинов вплоть до максимальной рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы для достижения целевого уровня показателей липидного обмена                                                                                       | I                  | A                    | 15,16,17          |
| В случае непереносимости статинов следует назначить секвестранты желчных кислот или никотиновую кислоту                                                                                                                                           | IIa                | B                    | 108,120           |
| Также в случае непереносимости статинов можно назначать ингибиторы всасывания холестерина в качестве средства монотерапии или в комбинации с секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой                                               | IIb                | C                    | —                 |
| Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удастся, необходимо рассмотреть вопрос о возможности назначения статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина, секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой | IIb                | C                    | —                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

ным индикатором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем уровень ТГ натошак [12,45]. Пока достоверно не известно, объясняется ли влияние уровня ТГ на риск развития ССЗ уровнем ремнантных частиц, мелких и более плотных частиц ЛПНП или низким уровнем ЛПВП [121]. В последнее время уровень Х-не-ЛПВП применяют в качестве более точного маркера риска у лиц с гипертриглицеридемией [42]. Роль гипертриглицеридемии в качестве фактора риска развития ССЗ подтверждается тем фактом, что примерно у одной трети взрослых людей уровень ТГ превышает 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [122]. Причины гипертриглицеридемии могут быть различными (табл. 15).

### 8.1. Лечение гипертриглицеридемии

#### Меры по предотвращению развития острого панкреатита

Одним из наиболее опасных осложнений выраженной гипертриглицеридемии является развитие острого панкреатита. Риск развития панкреатита становится клинически значимым при уровне ТГ, превышающем 10 ммоль/л (>880 мг/дл). Следует отметить, что гипертриглицеридемия является причиной острого панкреатита примерно в 10% случаев, и панкреатит может развиваться даже у пациентов с уровнем ТГ от 5 до 10 ммоль/л (~ 440-880 мг/дл).

При появлении симптомов заболевания пациента следует госпитализировать или обеспечить тщательное наблюдение за ним с контролем уровня ТГ. Обязательным условием является ограничение калорий и содержания жира в пище (10-15%) и полный отказ от употребления алкоголя. Необходимо назначить пациенту фибраты (фенофибрат) и n-3 жирные кислоты (2-4 г/день) или никотиновую кислоту в качестве дополнительной терапии. Пациентам, страдающим сахарным диабетом, следует назначить инсулин для адекватного контроля гликемии. В целом, снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2-5 дн. В тяжелых случаях для быстрого снижения уровня ТГ можно использовать плазмаферез [123].

#### Стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы

Хотя роль ТГ в развитии ССЗ точно не известна, рекомендуется поддерживать этот показатель на уровне <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл).

Первым шагом является выяснение возможных причин развития гипертриглицеридемии и оценка общего риска развития ССЗ. Основной целью терапии является достижение целевого уровня Х-ЛПНП, исходя из уровня общего СС риска. В отличие от однозначных данных, свидетельствующих о положительном влиянии снижения уровня Х-ЛПНП на общий уровень СС риска, роль снижения уровня ТГ все еще считается умеренной.

Таблица 15. Возможные причины гипертриглицеридемии

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Генетическая предрасположенность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| • Ожирение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • Сахарный диабет 2 типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| • Употребление алкоголя                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| • Избыточное потребление простых углеводов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • Болезнь почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| • Гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| • Беременность (физиологическая концентрация триглицеридов удваивается в третьем триместре беременности)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| • Аутоиммунные заболевания, такие как парапротеинемия или системная красная волчанка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| • Прием нескольких лекарственных препаратов, включая: <ul style="list-style-type: none"> <li>– кортикостероиды</li> <li>– эстрогены, особенно принимаемые перорально</li> <li>– тамоксифен</li> <li>– антигипертензивные средства: бета-адреноблокаторы (за исключением карведилола), тиазиды</li> <li>– изотретиноин</li> <li>– секвестранты желчных кислот</li> <li>– циклоспорин</li> <li>– антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз)</li> <li>– психотропные препараты: фенотиазины, антипсихотики второго поколения</li> </ul> |

#### Изменение образа жизни

Изменение образа жизни на уровень ТГ хорошо изучено. Снижение веса в сочетании с умеренной физической активностью способствует снижению уровня ТГ на 20-30%. Такая программа должна рекомендоваться всем пациентам с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

#### Лекарственная терапия

Несмотря на увеличение риска развития ССЗ в случае повышения уровня ТГ натошак >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [121], использование лекарственных препаратов для снижения концентрации ТГ показано только пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), которые не могут добиться снижения этого показателя путем изменения образа жизни.

Арсенал имеющихся фармакологических средств включает статины, фибраты, никотиновую кислоту и n-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Так как статины в значительной степени влияют на смертность и большинство параметров, связанных с общим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, препараты этой группы являются средством первой линии для снижения общего СС риска и умеренного снижения уровня ТГ. Сильнодействующие статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) более выраженно снижают уровень ТГ, особенно при использовании их в высоких дозах и у пациентов с гипертриглицеридемией.



## 8.2. Фибраты

### Механизм действия

Фибраты являются агонистами ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR- $\alpha$ ), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие различные этапы метаболизма липидов и липопротеинов. Взаимодействуя с PPAR- $\alpha$ , фибраты влияют на различные кофакторы и регулируют экспрессию генов. В итоге фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натошак, а также постпрандиальный уровень ТГ и концентрацию ремнантных частиц липопротеинов, богатых триглицеридами. Фибраты умеренно повышают уровень Х-ЛПВП [112].

### Эффективность в клинических исследованиях

Эффективность фибратов в качестве монотерапии была продемонстрирована в четырех проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях — NHS, VA-HIT, BIP и FIELD [124-127]. Результаты этих исследований указывают на значительное снижение частоты развития нелетального ИМ, при этом эффект был более выражен у пациентов с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем Х-ЛПВП. Однако общее влияние фибратов на снижение риска развития ССЗ оказалось значительно менее выраженным, чем у статинов. Результаты последнего мета-анализа свидетельствуют о том, что применение фибратов снижает риск развития основных ССЗ на 13% (95% доверительный интервал [ДИ] 7-19), положительные эффекты препаратов более выражены у пациентов с повышенным уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л или >200 мг/дл) [52].

### Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие

Фибраты в целом хорошо переносятся и обладают умеренными побочными эффектами. Расстройства функции органов желудочно-кишечного отмечались у 5% пациентов, кожная сыпь — у 2% [128]. В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз [128]. В исследовании FIELD наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение частоты развития панкреатита (0,8% по сравнению с 0,5% в контрольной группе) и эмболии легочной артерии (1,1% по сравнению с 0,7%), а также незначительная тенденция к увеличению частоты развития тромбоза глубоких вен (1,4% по сравнению с 1,0%) у пациентов, принимающих фенофибрат, по сравнению с теми, кто получал плацебо; это соответствует результатам других исследований фибратов [127].

Повышение уровня КФК (в 5 и более раз выше верхней границы нормы) и АЛТ (в 3 и более раза) чаще наблюдалось у пациентов, получающих фенофибрат,

чем у тех, кто получал плацебо; хотя общая частота этого осложнения составляла <1% в обеих группах лечения.

В исследовании FIELD был зарегистрирован один случай рабдомиолиза в группе, получавшей плацебо, и три случая в группе, получавшей фенофибрат [127]. При использовании фибратов в качестве средства монотерапии сообщалось о повышении риска развития миопатии в 5 раз чаще по сравнению с использованием статинов [128]. Риск развития миопатии выше у пациентов с хронической болезнью почек; кроме того, риск различается при использовании разных фибратов и статинов в комбинации. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкуронированием статинов. Гемфиброзил ингибирует метаболизм статинов путем глюкуронирования, что вызывает значительное повышение концентрации статинов в плазме. Так как фармакокинетический путь фенофибрата отличается от такового у гемфиброзила, риск развития миопатии при его комбинировании со статинами ниже [128].

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и гомоцистеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях, однако выраженность этого эффекта зависит от конкретного препарата. Вопрос о том, отражает ли повышение сывороточного уровня креатинина повреждение почек, остается открытым; однозначной является необходимость ежегодного контроля сывороточного креатинина, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов было признано относительно безопасным в аспекте повышения общего риска развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время, повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может снижать положительный эффект от повышения уровня Х-ЛПВП и апо А1 [129]. Высокий уровень гомоцистеина способствует развитию тромбоза, что, возможно, объясняет увеличение частоты развития тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии, которое наблюдалось в исследовании FIELD.

## 8.3. Никотиновая кислота

### Механизм действия

Никотиновая кислота снижает поступление жирных кислот в печень и секрецию печенью ЛПОНП; частично медиатором этого эффекта является гормон-чувствительная липаза, содержащаяся в жировой ткани. Основными точками приложения действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол ацилтрансферазу-2 (ДГАТ-2), что вызывает снижение секреции частиц ЛПОНП в печени, ведущее



в итоге к снижению концентрации частиц ЛППП и ЛПНП [130]. Никотиновая кислота способствует повышению уровня Х-ЛПВП и апо А1 преимущественно путем стимуляции продукции апо А1 в печени [130]. Достоверно установлено влияние никотиновой кислоты на процессы липолиза и мобилизации жирных кислот в адипоцитах.

#### Эффективность в клинических исследованиях

Никотиновая кислота оказывает положительное влияние на сывороточный уровень липидов и липопротеинов [130]. Препарат эффективно снижает не только уровень ТГ, но и Х-ЛПНП, оказывая свое действие на все липопротеины, содержащие в своем составе апо В. Никотиновая кислота также способствует повышению уровня липопротеинов, содержащих апо А1, что проявляется повышением уровня Х-ЛПВП и апо А1. В настоящее время препарат используется в лекарственных формах замедленного высвобождения. При использовании в суточной дозе 2 г никотиновая кислота снижает уровень ТГ на 20-40% и уровень Х-ЛПНП на 15-18%, повышает уровень Х-ЛПВП на 15-35% [130]. Данные об использовании никотиновой кислоты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, все еще ограничены [120, 131]. В исследованиях FATS и HATS было обнаружено положительное влияние препарата на ангиографические показатели [132]. У принимающих статины пациентов с низким уровнем Х-ЛПВП никотиновая кислота замедленного высвобождения в высоких дозах вызывала по сравнению с плацебо значительное уменьшение площади атеросклеротического поражения стенки сонной артерии при определении этого показателя методом магнитно-резонансной визуализации через 1 год лечения [133]. В двух крупных продолжающихся клинических исследованиях (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE), нацеленных на изучение, соответственно, эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения по сравнению с плацебо в комбинации с симвастатином и изучение эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом по сравнению с плацебо у пациентов, получающих симвастатин (плюс эзетимиб по показаниям), ожидается получение дополнительной информации о влиянии никотиновой кислоты на риск развития ССЗ при использовании ее в комбинации со статинами.

В исследовании ARBITER-6 HALTS, в котором участвовали 315 пациентов, никотиновая кислота продленного высвобождения более эффективно, чем эзетимиб, снижала толщину комплекса интима-медиа в сонных артериях на фоне применения статинов у пациентов с уровнем Х-ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл) [134].

#### Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

В клинической практике кожные реакции (покраснение) являются наиболее частыми побочными эффектами никотиновой кислоты и ее производных, что нередко делает невозможным повышение дозы препарата до максимальной эффективной, даже при использовании аспирина для контроля гиперемии (приливов). Другие побочные эффекты никотиновой кислоты включают гиперурикемию, токсическое влияние на печень и acanthosis nigricans. Недавно в адипоцитах были обнаружены специфические рецепторы к никотиновой кислоте (связанные с G-белком рецепторы 109A и 109B). Интересно то, что наличие этих рецепторов в макрофагах кожи, по всей видимости, связано с развитием наиболее выраженного побочного эффекта никотиновой кислоты – гиперемии, сопровождающейся зудом и жжением. Медиатором этого явления выступает простагландин D2, образующийся из арахидоновой кислоты. Ларопипрант – препарат, который является селективным антагонистом действия простагландина D2 на уровне рецепторов. Комбинация никотиновой кислоты и ларопипранта была одобрена Европейским агентством по оценке лекарственных средств (EMA) для клинического применения. Последний обзор показал, что < 15% пациентов, начавших использовать никотиновую кислоту замедленного высвобождения, продолжают использовать этот препарат в течение более 1 г. Использование никотиновой кислоты в комбинации с ларопипрантом может позволить уменьшить частоту развития побочных явлений в виде приливов. Повышение уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих никотиновую кислоту замедленного высвобождения последнего поколения, встречается реже (< 1%), чем при использовании предыдущих лекарственных формы никотиновой кислоты. Для людей, страдающих сахарным диабетом, назначение никотиновой кислоты может вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У таких больных назначение никотиновой кислоты должно сочетаться с тщательным подбором и титрованием сахароснижающих препаратов.

#### 8.4. n-3 жирные кислоты

##### Механизм действия

n-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) являются компонентами рыбьего жира, входят в состав продуктов средиземноморской диеты и используются для снижения уровня ТГ. n-3 жирные кислоты в лекарственных дозах (> 2 г/день) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеинов, особенно на концентрацию ЛПОНП. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц апо В.

**Эффективность в клинических исследованиях**

Рыбий жир снижает уровень ТГ примерно на 30%, однако его влияние на уровень других липопротеинов является незначительным. Требуется более подробная информация о клинических результатах применения n-3 жирных кислот для их использования в качестве лекарств [135]. Рекомендуемые дозы n-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ колеблются от 2 до 4 г/день. Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило использование n-3 жирных кислот (рецептурный препарат) в качестве добавки к пище, если уровень ТГ превышает 5,6 ммоль/л (496 мг/дл). Среднее снижение уровня ТГ составляет ~30%, этот эффект носит дозозависимый характер, достигая ~45% у пациентов с исходным уровнем ТГ > 5,6 ммоль/л (496 мг/дл) [135]. Хотя в недавно проведенном исследовании отмечалось 19% снижение частоты развития ССЗ [136], данные остаются неубедительными [137], а клиническая эффективность данных веществ может объясняться их нелипидными эффектами [138].

**Безопасность и лекарственное взаимодействие**

Использование n-3 жирных кислот является безопасным и лишено какого-либо клинически значимого взаимодействия. Хотя антитромботическое действие препарата может увеличивать склонность к кровотечениям, особенно при использовании в сочетании с аспирином/клопидогрелом.

**8.5. Комбинации лекарственных препаратов****8.5.1. Статины и фибраты**

Результаты клинических исследований указывают на то, что использование статинов в комбинации с фибратами, особенно фенофибратом, безафибратом или ципрофибратом, вызывает значительно более выраженное снижение уровня Х-ЛПНП и ТГ, а также более выраженное повышение уровня Х-ЛПВП, чем использование любого из этих препаратов в режиме монотерапии [139]. Так, использование статинов и фибратов повышает риск развития миопатии. Вероятность развития этого осложнения увеличивается при совместном применении данных лекарственных средств, особенно при использовании статинов в высоких дозах. Следует отметить, что риск развития миопатии в 15 раз выше при использовании гемфиброзила, чем при использовании фенофибрата с любым из пяти часто назначаемых статинов [140]. Складывается впечатление, что риск развития миопатии характерен не для всего класса препаратов, а только для гемфиброзила. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что фибраты (в особенности фенофибрат) в связи с низкой способностью вызывать развитие миопатии можно назначать в комбинации со статинами для достижения целевых значений уровня липидов у пациентов с комбинированными атерогенными дислипидемиями

(особенно при наличии метаболического синдрома или сахарного диабета). Пациентов нужно информировать о симптомах развития миопатии, однако так как это нежелательное явление развивается редко, риск его развития не должен стать причиной отказа от проведения комбинированной терапии в случае, если в ней действительно есть необходимость. Такую комбинацию лекарственных средств следует с осторожностью назначать пациентам, уже принимающим какие-либо препараты, метаболизирующиеся с участием цитохрома P450. Фибраты предпочтительно принимать утром, а статины — вечером для сведения к минимуму возможного взаимодействия препаратов в пиковых концентрациях. Рекомендуется избегать назначения гемфиброзила на фоне приема статинов.

В исследовании ACCORD (Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes) [141] у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, на фоне приема фенофибрата и симвастатина не наблюдалось снижения риска развития ССЗ по сравнению с использованием только симвастатина при анализе всей популяции пациентов. В то же время, у пациентов, у которых уровень ТГ находился в верхней трети значений нормы ( $\geq 2,3$  ммоль/л или  $\geq 204$  мг/дл), а уровень Х-ЛПВП в нижней трети значений нормы ( $\leq 0,88$  ммоль/л или  $\leq 34$  мг/дл) — а таких было 17% общей популяции участников исследования — наблюдались положительные эффекты комбинированной терапии. Эти результаты соответствуют результатам последующего анализа в исследованиях HHS [124], BIP [126] и FIELD [127]. Таким образом, результаты исследования ACCORD и ранее проведенных исследований указывают на то, что назначение фенофибрата в дополнение к статинам может быть полезно для некоторых категорий пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем Х-ЛПВП.

**8.5.2. Статины и никотиновая кислота**

Комбинация никотиновой кислоты замедленного высвобождения и статинов в средних дозах обеспечивает более выраженное повышение уровня Х-ЛПВП и снижение уровня ТГ, чем использование только статинов в высоких дозах или комбинации статинов и эзетимиба [142]. Пациенты, принимающие статины — чаще всего симвастатин или аторвастатин — на фоне использования никотиновой кислоты замедленного высвобождения, сообщают о той же частоте развития нежелательных явлений, включая случаи развития гиперемии, что при использовании только никотиновой кислоты. Тройная схема терапии с использованием никотиновой кислоты, симвастатина и эзетимиба обеспечивает более выраженное снижение уровня Х-ЛПНП и повышение уровня Х-ЛПВП, чем использование любого из этих препаратов в отдельности или применение комбинации статинов и эзетимиба [143]. В нескольких исследованиях было продемонстри-

ровано, что комбинация никотиновой кислоты и колестипола может вызывать регрессию атеросклеротических бляшек [144]. В исследовании HATS при проведении ангиографии наблюдалась умеренная регрессия атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на фоне приема никотиновой кислоты в комбинации со статинами по сравнению с прогрессированием атеросклероза, наблюдаемым при использовании плацебо. Также отмечалось снижение риска развития ССЗ на 90%, хотя и у очень небольшого количества пациентов [145].

### 8.5.3. Статины и n-3 жирные кислоты

Лечение с использованием n-3 жирных кислот в дозе 4 г/день в комбинации с симвастатином способствует более выраженному снижению уровня ТГ и вызывает небольшое, но статистически достоверное повышение уровня Х-ЛПВП по сравнению с использованием только статинов [146]. Использование n-3 жирных кислот в комбинации с правастатином и фенофибратом в рамках тройной схемы лечения вызывает дальнейшее снижение уровня ТГ и гомоцистеина, в том числе у пациентов с диабетической дислипидемией. Не было отмечено существенного взаимодействия n-3 жирных кислот с другими лекарственными препаратами. В одном исследовании эйкозапентаеновая кислота в комбинации с правастатином в низких дозах по сравнению с использованием только статинов снижала частоту развития коронарной патологии, не влияя на распространенность внезапной коронарной смерти [136]. В то же время, так как эти эффекты достигались без значительного изменения уровня ОХ, Х-ЛПНП или Х-ЛПВП и лишь с незначительным снижением уровня ТГ, эйкозапентаеновая кислота, предположительно, может снижать риск развития ССЗ через другие механизмы помимо снижения уровня Х-ЛПНП. При проведении анализа в подгруппах такая комбинированная схема терапии также снижала частоту развития патологии коронарных сосудов у пациентов из группы высокого риска, страдающих метаболическим синдромом, для которых, соответственно, ха-

рактерно высокое содержание в крови ТГ и низкое содержание Х-ЛПВП [147].

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемий представлены в табл. 16.

## 9. Лекарственные препараты, влияющие на уровень липопротеинов высокой плотности

**Липопротеины высокой плотности и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.**

Низкий уровень Х-ЛПВП выступает важным независимым фактором риска преждевременного развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом эта зависимость носит обратный характер [11]. Более того, снижение риска развития ССЗ, связанного с уровнем Х-ЛПВП, особенно выражено при концентрации последнего в диапазоне значений от 0,65 до 1,17 ммоль/л (25-45 мг/дл) [148]. Повышение уровня Х-ЛПВП на  $\geq 7,5\%$  и снижение концентрации Х-ЛПНП до целевых значений  $< 2,0$  ммоль/л ( $< 80$  мг/дл) является минимальным требованием, необходимым для регрессии атеросклеротических бляшек, что подтверждается результатами мета-анализа четырех исследований, в которых проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование для определения изменений в размерах атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [149].

Низкая плазменная концентрация Х-ЛПВП часто наблюдается при сахарном диабете 2 типа и также характерна для смешанных или комбинированных дислипидемий, почечной и печеночной недостаточности и аутоиммунных заболеваний. Помимо низкого уровня Х-ЛПВП для этих состояний характерно наличие умеренной или выраженной гипертриглицеридемии. Внутрисосудистый метаболизм богатых триглицеридами липопротеинов (преимущественно ЛПОНП) тесно связан с метаболизмом ЛПВП. Повышение уровня Х-ЛПВП на фоне лекарственной терапии может положительно повлиять на снижение концентрации Х-ЛПОНП и Х-ЛПНП. Степень снижения уровня Х-ЛПОНП и Х-ЛПНП

Таблица 16. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемий

| Рекомендации                                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| У пациентов с особенно высоким риском (см. выше) рекомендуется снижать уровень ТГ с использованием следующих лекарственных препаратов: |                    |                      |                   |
| Рекомендуются: фибраты                                                                                                                 | I                  | B                    | 127               |
| Могут использоваться: никотиновая кислота                                                                                              | IIa                | B                    | 131               |
| Никотиновая кислота+ларопипрант                                                                                                        | IIa                | C                    | —                 |
| n-3 жирные кислоты                                                                                                                     | IIa                | B                    | 135, 136          |
| Статины+никотиновая кислота <sup>d</sup>                                                                                               | IIa                | A                    | 142, 145          |
| Статины+фибраты <sup>d</sup>                                                                                                           | IIa                | C                    | —                 |
| Возможно использование комбинаций препаратов с n-3 жирными кислотами <sup>c</sup>                                                      | IIb                | B                    | 146               |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности, <sup>c</sup> сведения о предотвращении развития ССЗ при проведении комбинированной терапии в целом ограничены, <sup>d</sup> есть сведения о дополнительном снижении уровня липидов по сравнению с использованием средств монотерапии

при таких условиях во многом зависит от специфических механизмов действия выбранного лекарственного препарата, а также от его дозы и исходного липидного профиля. Более того, в процентном отношении степень увеличения концентрации Х-ЛПВП оказывается больше у пациентов с более низким исходным значением этого показателя [150].

Существует относительно мало вариантов воздействия на уровень Х-ЛПВП. Уровень Х-ЛПВП можно повысить примерно на 10% путем изменения образа жизни, включая снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, отказ от курения и ограничения употребления алкоголя. Однако многим пациентам может потребоваться проведение лекарственной терапии в случае невозможности достичь целевых значений данного показателя с помощью немедикаментозных мероприятий. В то же время, на данный момент нет достоверных доказательств того, что повышение уровня Х-ЛПВП способствует снижению риска развития ССЗ.

### 9.1. Статины

Статины вызывают умеренное повышение уровня Х-ЛПВП. Результаты мета-анализа [146] нескольких исследований с участием пациентов, страдающих дислипидемиями, показали, что степень повышения уровня Х-ЛПВП зависит от дозы препарата и в целом не превышает 5-10%.

Так как статины в значительной степени снижают уровень атерогенных липопротеинов, содержащих апо В, достаточно трудно установить степень, в которой менее выраженное повышение уровня Х-ЛПВП влияет на снижение общего риска развития ССЗ, которое достоверно наблюдается на фоне применения статинов. Тем не менее, в исследовании TNT повышенный риск развития ССЗ, связанный непосредственно с низким уровнем Х-ЛПВП, лишь частично корректировался на фоне применения статинов [151].

### 9.2. Фибраты

Как класс препаратов фибраты различаются по своей способности модулировать атерогенный липидный профиль путем снижения уровня ТГ (до 50%) и одновременного повышения уровня Х-ЛПВП (на 10-15%

в краткосрочных исследованиях). В то же время, способность фибратов повышать уровень Х-ЛПВП была значительно ниже (<5%) в долгосрочных клинических исследованиях с участием больных сахарным диабетом 2 типа [127, 141]; такие результаты можно объяснить различиями в способности препаратов связываться с ядерными рецепторами, активаторами пролиферации пероксисом (PPAR), в особенности PPAR-α [152].

### 9.3. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота повышает уровень Х-ЛПВП путем частичного снижения катаболизма, и прежде всего путем увеличения синтеза апо А1 в печени. Последний эффект считается наиболее важным для функций ЛПВП [112].

Эффективность препарата в клинических исследованиях, его побочные эффекты и лекарственное взаимодействие описаны в Разделе 8.3.

### 9.4. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

В настоящий момент наиболее эффективным фармакологическим подходом к повышению уровня Х-ЛПВП является прямое ингибирование белка-переносчика эфира холестерина (СЕРТ) с использованием молекулярных ингибиторов, которые могут способствовать повышению уровня Х-ЛПВП на ≥100% в зависимости от назначаемой дозы. Из трех оригинальных препаратов (торсетрапиб, дальсетрапиб и анасетрапиб) торсетрапиб был исключен в связи с наблюдаемым увеличением смертности пациентов, получавших этот препарат в рамках исследования ILLUMINATE [153].

При проведении ретроспективного анализа оказалось, что отрицательные эффекты торсетрапиба объяснялись его действием, связанным с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Разработка дальсетрапиба и анасетрапиба продолжается в настоящее время; недавно было начато исследование Dal-OUTCOMES, нацеленного на изучение эффективности и безопасности использования дальсетрапиба для лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Исследование III фазы, нацеленное на изучение анасетрапиба (REVEAL), будет начато в 2011 г.

Таблица 17. Рекомендации по лекарственной терапии низкого уровня Х-ЛПВП

| Рекомендации                                                                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| В настоящее время никотиновая кислота является наиболее эффективным лекарственным препаратом, повышающим уровень Х-ЛПВП. Использование данного препарата рекомендуется | IIa                | A                    | 112               |
| Статины и фибраты повышают уровень Х-ЛПВП в сходной степени. Использование этих препаратов возможно                                                                    | IIb                | B                    | 141, 151          |
| Способность фибратов повышать уровень Х-ЛПВП может быть снижена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа                                                                 | IIb                | B                    | 127, 141          |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности



**Таблица 18. Эффективность использования различных комбинаций лекарственных препаратов для повышения ЛПВП в случаях смешанных дислипидемий**

- При комбинированных дислипидемиях целесообразно рассмотреть возможность лечения статинами в комбинации с никотиновой кислотой. Развитие приливов может ограничить использование данной комбинации
- Назначение статинов в комбинации с фибратами также обосновано, однако, чтобы избежать риска развития миопатии, следует избегать назначения статинов в комбинации с гемфиброзилом
- Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению n-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ, такая комбинация препаратов безопасна и хорошо переносится пациентами

### 9.5. Дальнейшие перспективы

В настоящее время ведутся интенсивные исследования в области поиска эффективных лекарственных препаратов, способных повышать уровень Х-ЛПВП и апо А1. Среди них основной интерес представляют пептиды-миметики апо А1, которые не только обеспечивают высвобождение холестерина из клеток, но и обладают противовоспалительным действием.

В табл. 17 представлены рекомендации по лекарственной терапии низкого уровня Х-ЛПВП.

В табл. 18 указана эффективность использования различных комбинаций лекарственных препаратов для лечения смешанных дислипидемий.

## 10. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях

### 10.1. Наследственная дислипидемия

Уровень липидов плазмы в значительной степени определяется генетическими факторами. В наиболее крайних случаях это проявляется наследственной гиперлипидемией. Было идентифицировано несколько моногенных нарушений липидного обмена, среди них наследственная гиперхолестеринемия наиболее связана с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Однако чаще всего характер наследования дислипидемии обусловлен не дефектом одного определенного гена, а полиморфизмом нескольких генов, кодирующих синтез липопротеинов, каждый из которых сам по себе может не играть большой роли, но в комбинации с другими генами оказывает огромное влияние на уровень ОХ, ТГ и Х-ЛПНП. Такой тип наследования называется полигенным. Часто обнаруживается, что высокий уровень Х-ЛПНП и ТГ, а также низкий уровень Х-ЛПВП характерны для нескольких членов семьи.

#### 10.1.1. Комбинированная наследственная гиперлипидемия

Комбинированная наследственная гиперлипидемия является достаточно распространенной генетической дислипидемией (1:100) и важной причиной преждевременного развития коронарной болезни сердца. Для комбинированной наследственной гиперлипидемии характерно повышение уровня Х-ЛПНП и/или ТГ. Фенотип различается даже у членов одной семьи. Фенотипически заболевание напоминает проявления сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. Комбинированная наследственная гиперлипидемия является комплексным заболеванием, фенотип определяется взаимодействием нескольких предрасположенных генов и окружающей среды. Даже у членов одной семьи уровень ТГ, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и апо В может сильно различаться. В клинической практике диагноз данного заболевания поставить достаточно сложно; сочетание повышенного уровня апо В ( $>120$  мг/дл) и ТГ ( $>1,5$  ммоль/л, или  $>133$  мг/дл) с наследственным анамнезом раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний может указывать на наличие у пациента комбинированной наследственной гиперлипидемии [154]. В настоящее время проводятся клинические исследования, целью которых является определение генетических маркеров заболевания; возможно, это поможет в постановке диагноза этого частого генетического заболевания.

Информация о наличии комбинированной наследственной гиперлипидемии важна в клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска. Она подчеркивает необходимость учета наследственного анамнеза при решении вопроса об интенсивности лечения дислипидемии, а также тот факт, что повышенный уровень Х-ЛПНП еще более опасен в сочетании с гипертриглицеридемией. Было доказано, что терапия статинами способствует снижению риска развития ССЗ одинаково эффективно как у пациентов с сопутствующей гипертриглицеридемией, так и без нее.

#### 10.1.2. Наследственная гиперхолестеринемия

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия встречается примерно у 1 из 500 пациентов в Европейском регионе. Для этого заболевания характерен доминантный тип наследования. У заболевших пациентов уровень Х-ЛПНП обычно в два раза превышает таковой у их непораженных сиблингов. Чаще всего это связано с мутацией рецептора к липопротеинам низкой плотности. В редких случаях развитие гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии связано с мутацией других генов, например гена, кодирующего фермент пропротеин конвертазу субтилизин/кексин 9 (PCSK9), или гена, кодирующего апо В-100.

Клиническими проявлениями гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии является высокий уро-



вень Х-ЛПНП в диапазоне 5-10 ммоль/л (примерно 200-400 мг/дл) у взрослых пациентов. Обычно уровень ТГ находится в пределах нормы, в некоторых случаях он может повышаться, особенно при ожирении. В типичных случаях пациенты с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией внешне не напоминают людей, склонных к коронарной патологии. Методов оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии, основанных на мультивариантных уравнениях риска, недостаточно для оценки риска у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией. Более того, риск, присутствующий у пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, может быть в значительной степени уменьшен проводимым лечением. Без лечения у большинства пациентов к 60 годам разовьется коронарная патология с соответствующими симптомами, половина мужчин и 15% женщин скончаются от данного заболевания. С другой стороны, пациенты, которым лечение начато до развития коронарной патологии сердца, могут рассчитывать на нормальную продолжительность жизни при условии адекватной терапии [155]. Обширный обзор литературы и описание методов лечения семейной гиперхолестеринемии представлены в отчете Национального института здоровья и клинической квалификации (NICE) [156].

#### **Стратегии диагностического поиска для выявления гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии**

**Наследственный анамнез.** Следует обратить внимание на возможность наличия в семье гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в случае развития у одного из ее членов коронарной патологии в молодом возрасте. В редких случаях, так как риск развития сердечно-сосудистой патологии ниже у женщин, мужчина может унаследовать это заболевание от своей матери и заболеть коронарной болезнью сердца даже до того, как у его матери появятся клинические признаки атеросклероза. С другой стороны, раннее развитие сердечно-сосудистой патологии встречается достаточно часто в странах с высоким уровнем заболеваемости ССЗ, связанной с другими причинами помимо гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии. В таких случаях наследственный анамнез утрачивает свою диагностическую ценность для выявления заболевания. Тем не менее, повышенный уровень холестерина при наличии симптомов коронарной патологии у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 60 лет должен побудить врача провести обследование других членов семьи для выявления повышенного уровня ОХ.

**Сухожильные ксантомы.** При обнаружении липидной дуги роговицы или ксантелазм у молодых людей всегда необходимо определить уровень ОХ, хотя ни один из этих симптомов не является специфичным для гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии. В то

же время, наличие сухожильных ксантом фактически указывает на диагноз заболевания. Другими причинами появления сухожильных ксантом может быть гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, церебротендинальный ксантоматоз или сидостеролемиа, которые встречаются чрезвычайно редко. Наиболее частой локализацией сухожильных ксантом являются сухожилия мышц-разгибателей тыльной поверхности кистей и ахиллово сухожилие. Для выявления фенотипа, характерного для гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии, используются критерии MedPed и ВОЗ (табл. 19) [157]. Также часто используются Датские критерии [158] и критерии Саймона Брума [159]. Оценка значений уровня Х-ЛПНП в зависимости от возраста пациента при использовании Датских критериев способствует постановке диагноза у детей.

**Скрининговое обследование в детском возрасте.** У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией повышенный уровень общего холестерина отмечается с рождения. Так как существует мало других причин повышения уровня холестерина в детском возрасте, обнаружение высокой концентрации ОХ фактически указывает на диагноз гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии. Следует избегать определения уровня ОХ в первые 6 нед после рождения, так как высокий уровень Х-ЛПНП может маскировать высокий уровень Х-ЛПНП при данном заболевании. После этого периода в отличие от взрослых пациентов детям можно ставить диагноз гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии. Уровень ОХ у детей постоянно увеличивается до препубертатного скачка роста, когда уровень холестерина снижается до завершения периода бурного роста, после чего он вновь повышается, достигая характерных для взрослых людей значений. В то же время необходимо помнить, что дети, растущие в семьях, где один из членов уже болен гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, вероятнее всего будут придерживаться определенной диеты, поэтому интерпретация лабораторных показателей, находящихся на границах нормы, в таких случаях должна проводиться с осторожностью. В этих обстоятельствах наиболее точную информацию может предоставить анализ ДНК.

**Каскадное скрининговое обследование семей на основании фенотипа.** На национальном уровне скрининговое обследование для выявления ССЗ обычно не затрагивает пациентов моложе 40-50 лет. При проведении каскадного скринингового обследования семей у пациента с диагнозом гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии, посетившего соответствующую клинику, активно собирается семейный анамнез. Процедуру сбора семейного анамнеза, который включает контактную информацию родственников, обычно проводит специально обученная медицинская се-

Таблица 19. Диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГ) согласно MedPed и ВОЗ [158]

|                                 | Критерий                                                                                                            | Оценка     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Наследственный анамнез</b>   | Раннее развитие ССЗ и/или уровень Х-ЛПНП выше 95-ой центили у ближайшего родственника                               | 1          |
|                                 | Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника и/или уровень Х-ЛПНП выше 95-ой центили у детей младше 18 лет | 2          |
| <b>Клинический анамнез</b>      | Раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания                                                                    | 2          |
|                                 | Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных / периферических артерий                                | 1          |
| <b>Физикальное обследование</b> | Сухожильные ксантомы                                                                                                | 6          |
|                                 | Дуга роговицы у пациента младше 45 лет                                                                              | 4          |
| <b>Уровень Х-ЛПНП</b>           | >8,5 ммоль/л (больше ~ 330 мг/дл)                                                                                   | 8          |
|                                 | 6,5-8,4 (~ 250-329 мг/дл)                                                                                           | 5          |
|                                 | 5,0-6,4 ммоль/л (~ 190-249 мг/дл)                                                                                   | 3          |
|                                 | 4,0-4,9 ммоль/л (~ 155-189 мг/дл)                                                                                   | 1          |
| <b>Определенная СГ</b>          |                                                                                                                     | Оценка >8  |
| <b>Предположительная СГ</b>     |                                                                                                                     | Оценка 6-8 |
| <b>Возможная СГ</b>             |                                                                                                                     | Оценка 3-5 |
| <b>Нет диагноза</b>             |                                                                                                                     | Оценка <3  |

стра, которая затем изучает липидный профиль указанных родственников. Ожидаемая частота случаев обнаружения патологии составляет примерно 50% обследованных родственников, что близко к тому, что наблюдается на практике. Процесс повторяется для каждого нового случая выявления заболевания (каскадность). Для успешного функционирования такой системы необходима сеть специализированных липидных клиник по всей стране, а также наличие соответствующих знаний и умений у терапевтов, кардиологов, других специалистов, что позволит в случае необходимости направлять пациентов в специализированное учреждение.

**Генотипирование.** Обнаружение мутации, вызвавшей развитие гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у конкретного пациента, становится более простой задачей при сужении круга поиска. То есть при обнаружении мутации в определенной семье процесс скринингового обследования других членов этой семьи становится более простым и менее дорогостоящим. Поиск мутаций у других людей будет затрагивать определение генов, кодирующих синтез рецепторов ЛПНП, фермент пропротеин конвертазу субтилизин/кексин 9 (PCSK9) и апо В. Такое исследование выполняется в специализированных клиниках и лабораториях.

**Лечение.** Следует подчеркнуть, что лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии не должно ограничиваться изменением образа жизни и приемом препаратов, способствующих снижению уровня липидов. Важным аспектом является проведение тщательного обследования для выявления наличия атеротромбоза. В идеале лечение гетерозиготной семейной гипер-

холестеринемии должно проводиться в специализированной липидной клинике. Изменение образа жизни, особенно соблюдение диеты и отказ от курения, является важной частью лечения данного заболевания.

Лекарственная терапия должна проводиться довольно интенсивно, но с осторожностью у женщин детородного возраста [155]. Нет причин изменять целевые значения уровня Х-ЛПНП при лечении статинами этих пациентов по сравнению с другими пациентами из группы высокого риска. Следует осознавать, что даже при использовании лекарственных препаратов в максимально высоких дозах у пациентов с особенно высоким исходным уровнем Х-ЛПНП нельзя ожидать снижения уровня этого показателя до значений <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); нужно ориентироваться на максимальное снижение уровня Х-ЛПНП, которого удастся достичь без развития нежелательных явлений. Рекомендуется титрование аторвастатина или розувастатина до достижения максимальной дозы. Для лечения пациентов, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняется высокий уровень Х-ЛПНП, подойдет комбинированная терапия (см. выше).

В табл. 20 представлены рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии.

**Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.** Данное заболевание в Европейской популяции встречается редко (примерно 1 на 10<sup>6</sup>), хотя существует так называемый «эффект основателя», что встречается, например, у мигрантов из Азии (у жителей этих регионов заболевание встречается с более высокой частотой, чем в обычной популяции). Если оба родителя больны го-

Таблица 20. Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГеСГ)

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Наличие НГ следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 60 лет при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ или известных случаев НГ                                                                                                                                                                                                        | I                  | C                    |
| Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями или при наличии возможности результатами анализа ДНК                                                                                                                                                                                                                                                                     | I                  | C                    |
| При выявлении случая ГеСГ показано проведение обследования других членов семьи; при наличии возможности рекомендуется проводить обследование в форме каскадного скрининга                                                                                                                                                                                                           | I                  | C                    |
| Для лечения ГеСГ рекомендуется использовать статины в высоких дозах, при необходимости в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина и/или секвестрантами желчных кислот                                                                                                                                                                                                       | I                  | C                    |
| Детям родителей, больных СГ, рекомендуется: <ul style="list-style-type: none"> <li>• проведение ранней диагностики</li> <li>• обучение для соблюдения соответствующей диеты</li> <li>• прием лекарственных препаратов в позднем детском или раннем юношеском возрасте</li> </ul>                                                                                                    | I                  | C                    |
| Детям с гомозиготной СГ требуется особое внимание с первых лет жизни                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I                  | C                    |
| Целевым уровнем Х-ЛПНП для пациентов из группы высокого риска является <2,5 ммоль/л или <100 мг/дл, для пациентов из группы очень высокого риска при наличии ССЗ <1,8 ммоль/л или <70 мг/дл. При невозможности достичь целевых значений максимального снижения уровня Х-ЛПНП следует добиваться при помощи комбинированного использования лекарственных средств в переносимых дозах | Ila                | C                    |

<sup>а</sup> Класс рекомендаций, <sup>б</sup> уровень доказательности

мозиготной наследственной гиперхолестеринемией, то шанс развития данного заболевания у их потомков составляет 1:4. Если гетерозиготные родители не являются родственниками, то шанс наличия у них одинаковой мутации достаточно низок, поэтому их ребенок с клиническим диагнозом гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии будет — говоря языком строгих научных терминов — составной гетерозиготой. Несмотря на это, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия всегда является очень серьезным заболеванием, которое в случае отсутствия лечения обычно ведет к смерти пациента в юношеском или молодом возрасте от ишемии миокарда или стеноза устья аорты. Наихудший прогноз отмечается в случаях, когда оба мутантных гена кодируют полное отсутствие рецепторов ЛПНП, а не синтез дефектного рецептора [160]. Возможна пренатальная диагностика данного заболевания. При планировании беременности партнеру человека с известным заболеванием также необходимо проверить уровень ОХ для исключения наличия у него наследственной гиперхолестеринемии.

У больных детей образуются багровые сухожильные ксантомы и оранжево-желтые подкожные плоские и бугристые ксантомы на ягодицах, в локтевых ямках, на коленях и руках обычно в межпальцевых промежутках. С раннего возраста следует принимать статины и проводить аферез ЛПНП в специализированном центре. Для более эффективного снижения уровня ЛПНП можно использовать ингибиторы белка-переносчика микросом или проводить генную терапию, направленную на подавление синтеза матричной РНК, кодирующей образование апопротеина В. Нередко уже в юно-

шеском или молодом возрасте у этих больных требуется проведение операции АКШ. В редких случаях таким больным проводится операция пересадки печени для обеспечения функционирования печеночных рецепторов к ЛПНП.

### 10.1.3. Наследственная дисбеталипопротеинемия

Наследственная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа) является редким заболеванием и наследуется по аутосомно-рецессивному типу с различной степенью пенетрантности (проявления). В редких случаях наблюдается у женщин предменопаузального возраста. В большинстве случаев пациенты являются гомозиготами по апо Е2. Фенотип апо Е2 играет важную роль в процессах печеночного клиренса остатков хиломикрон и ЛППП. Апо Е2 обладает меньшим сродством к рецепторам печени, чем апо Е3 или Е4. В то же время, без наличия некоторых дополнительных причин развития дислипидемии гомозиготность по апо Е2 сама по себе не вызывает развития наследственной дисбеталипопротеинемии. Данный синдром часто развивается на фоне дислипидемии, связанной с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом, ожирением или гипотиреозом.

Для наследственной дисбеталипопротеинемии характерным клиническим синдромом является повышение уровня как ОХ, так и ТГ. У пациентов образуются туберозно-эруптивные ксантомы, в особенности на локтях и коленях, а также ладонные ксантомы в складках кожи на руках и запястьях. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов очень высок, также часто встречается прогрессирующий атероскле-

роз бедренных и большеберцовых артерий. Простым скрининговым методом выявления наследственной дисбеталипопротеинемии является определение соотношения апо В к ОХ. Если это соотношение  $<0,15$  (при измерении уровня апо В в г/л, а уровня ОХ в ммоль/л), наличие данного заболевания высоко вероятно.

В целом, выявление гомозиготности по апо Е2 является достоверным подтверждением диагноза наследственной дисбеталипопротеинемии, это исследование может быть выполнено в специализированной липидной клинике. У пациентов пожилого возраста с наличием ксантом, напоминающих таковые при наследственной дисбеталипопротеинемии, которые достоверно не являются гомозиготными по апо Е2, следует искать парапротеинемию.

Лечение наследственной дисбеталипопротеинемии проводится в специализированных клиниках. В большинстве случаев хорошего эффекта можно добиться при использовании фибратов и статинов, особенно при назначении их в комбинации.

#### 10.1.4. Наследственный дефицит липопротеинлипазы

Выраженное нарушение катаболизма хиломикрон и ЛПОНП вызывает развитие хиломикронемии и повышения уровня ТГ  $>15$  ммоль/л ( $\sim 1330$  мг/дл). Это наблюдается у гомозиготных пациентов или комбинированных гетерозигот по мутантному гену, кодирующему синтез фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ). Сходные нарушения катаболизма ТГ наблюдаются при наследственном дефиците апо СII. Мутации генов, кодирующих синтез других аполипопротеинов (апо СIII и апо А5) или взаимодействующих протеинов, также могут стать причиной развития тяжелой гипертриглицеридемии.

Наследственный дефицит ЛПЛ является редкой причиной развития тяжелой гипертриглицеридемии, которая может вызвать развитие патологии поджелудочной железы.

#### 10.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов (табл. 21)

Иногда у пациентов обнаруживают чрезвычайно низкий уровень Х-ЛПНП или Х-ЛПВП. Наиболее распространенной наследственной гиподислипидемией является гипобеталипопротеинемия, которая наследуется доминантно и проявляется уменьшением содержания апо В. Сывороточная концентрация Х-ЛПНП обычно находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л (20-60 мг/дл). Обычно это состояние не имеет медицинской значимости. Более выраженный дефицит апо В наблюдается при абеталипопротеинемии, когда стеаторея, неврологические и другие симптомы требуют медицинского вмешательства.

Х-ЛПВП обычно практически отсутствует при танжерской болезни (анальфалипопротеинемия) и находится на очень низком уровне при наследственном дефиците лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Оба этих заболевания имеют выраженные клинические проявления (выраженный ксантоматоз, гепато и спленомегалия) и требуют вмешательства специалистов. Очень высокий уровень Х-ЛПВП наблюдается у пациентов с дефицитом белка-переносчика эфира холестерина (СЕРТ). При гетерозиготной форме уровень Х-ЛПВП обычно находится в диапазоне 2,0-2,4 ммоль/л ( $\sim 80$ -90 мг/дл), у гомозигот уровень Х-ЛПВП превышает 5 ммоль/л ( $\sim 200$  мг/дл). Это не связано с развитием какой-либо патологии.

Таблица 21. Генетические нарушения метаболизма липопротеинов

| Заболевание                                                                             | Распространенность | Гены                             | Влияние на уровень липопротеинов                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия                                       | 1 на 500           | LDLR<br>PCSK9<br>APO B           | ↑ ЛПНП                                          |
| Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия                                         | 1 на $10^6$        | LDLR                             | ↑↑ ЛПНП                                         |
| Наследственная комбинированная гиперлипидемия                                           | 1 на 100/200       | USFI +<br>модифицирующие<br>гены | ↑ ЛПНП,<br>↑ ЛПОНП и<br>↑ апо В                 |
| Наследственная дисбеталипопротеинемия                                                   | 1 на 5000          | APO E                            | ↑↑ ЛППП и остатков<br>хиломикронов (бета-ЛПОНП) |
| Наследственный дефицит липопротеинлипазы                                                | 1 на $10^6$        | LPL<br>APO C2                    | ↑↑ хиломикронов<br>и ЛПОНП                      |
| Танжерская болезнь (анальфалипопротеинемия)                                             | 1 на $10^6$        | ABC-I                            | ↓↓ ЛПВП                                         |
| Наследственный дефицит<br>лецитин-холестерин-ацилтрансферазы<br>(болезнь рыбьего глаза) | 1 на $10^6$        | LCAT                             | ↓ ЛПВП                                          |

## 10.2. Дети

Соблюдение диеты является основой лечения дислипидемий в детском возрасте. Только в случае семейной гиперхолестеринемии возможно использование лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови. В других случаях развития дислипидемий у детей акцент делается на соблюдение диеты и лечение исходных метаболических нарушений.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии от назначения статинов обычно воздерживаются до достижения пациентами возраста 10-18 лет. При проведении ультразвукового исследования сонных артерий было выявлено, что у сиблингов, один из которых унаследовал гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия, различия в толщине комплекса интима-медиа определяются начиная с 10 лет, а назначение статинов или аферез ЛПНП эффективно препятствуют увеличению толщины этого комплекса [161]. В то же время, точный возраст начала проведения лекарственной терапии должен определять лечащий врач, взвешивая весь комплекс генетических, клинических, биохимических и инструментальных данных. В целом, лечение в возрасте до 18 лет показано мальчикам сотягощенным семейным анамнезом, так как доказано, что возраст появления у ближайшего родственника симптомов коронарной патологии значительно влияет на развитие заболевания у ребенка.

Хотя достоверных доказательств отрицательного влияния статинов на внутриутробное развитие нет, женщинам следует посоветовать избегать беременности во время приема статинов. При планировании беременности прием статинов следует прекратить за три месяца до предполагаемого зачатия и не рекомендуется возобновлять до завершения грудного вскармливания.

## 10.3. Женщины

Среди всех исследований, в которых изучалось влияние гиполипидемической терапии на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, только в нескольких участвовали женщины, обычно в небольшом количестве, а результаты этих исследований обычно сообщались вне зависимости от пола участников [162]. В то же время, недавно проведенный мета-анализ [15] указывает на сходную пользу проведения лечения, направленного на снижение уровня липидов, для мужчин и женщин.

### Первичная профилактика

Защитное действие гиполипидемической терапии у пациентов из группы высокого риска без ССЗ в анамнезе было достоверно продемонстрировано у мужчин. В противоположность этому такие сведения менее убедительны для женщин. В двух мета-анализах изучали эффекты различных гиполипидемических препара-

тов в рамках первичной профилактики ССЗ у женщин, у которых уровень ОХ колебался в широком диапазоне — от нормальных до повышенных значений. При этом не было обнаружено какого-либо значительного влияния на общую смертность и частоту развития ССЗ по сравнению с мужчинами [15, 163]. Более поздний мета-анализ, который включал большую подгруппу женщин, участвовавших в исследовании JUPITER, выявил снижение относительного риска общей смертности на 12% при использовании статинов для лечения пациентов высокого риска без ССЗ. При этом не наблюдалось различий эффективности препаратов среди мужчин и женщин [16]. Таким образом, можно с определенной вероятностью утверждать, что статины показаны для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний пациентам из группы высокого риска, независимо от пола.

### Вторичная профилактика

Данные рандомизированных контролируемых исследований, касающиеся вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, более многочисленны. Результаты этих исследований указывают на то, что гиполипидемическая терапия существенно уменьшает частоту развития ССЗ у этих пациентов, не снижая при этом риск общей смертности [164]. При проведении мета-анализа результатов исследований с участием 8 272 женщин с ССЗ в анамнезе, принимавших преимущественно статины, Walsh et al. получили следующие результаты: снижение смертности от ССЗ — на 26%, снижение частоты развития инфаркта миокарда — на 29% и снижение общей частоты развития сердечно-сосудистых явлений — на 20% [164]. Мета-анализ, проведенный Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемии (СТТ), также показал, что использование статинов одинаково полезно для мужчин и женщин [15]. Таким образом, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин должна рутинно включать проведение гиполипидемической терапии статинами с теми же рекомендациями и терапевтическими целями, что и у мужчин.

### Другие лекарственные препараты, снижающие уровень липидов

Роль использования других лекарственных препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин остается невыясненной. В частности, никотиновая кислота, эзетимиб и фибраты по отдельности или в комбинации со статинами могут использоваться в зависимости от типа дислипидемии и спектра ожидаемых нежелательных явлений; хотя в настоящее время нет точных доказательств их кардиопротективного действия у женщин.



Таблица 22. Лечение дислипидемий у женщин

- Для первичной профилактики коронарной болезни сердца у женщин из группы высокого риска рекомендуется применение статинов [16]
- Применение статинов для вторичной профилактики показано женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам [15, 164]
- Применение гиполипидемических препаратов не показано при планировании беременности, во время беременности и в процессе грудного вскармливания

### Гормональная терапия

Используемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие эстроген и прогестин в низких дозах, не увеличивают риск развития коронарной патологии и после оценки исходного липидного профиля могут использоваться женщинами с приемлемым уровнем ОХ. В противоположность этому женщинам с гиперхолестеринемией (уровень Х-ЛПНП  $>4$  ммоль/л или  $>160$  мг/дл), множественными факторами риска или повышенным риском развития тромботических явлений следует порекомендовать использование альтернативных методов контрацепции [165]. Заместительная терапия с использованием эстрогенов, несмотря на некоторое положительное влияние на липидный профиль, не снижает СС риск и не может рекомендоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [166].

Во время беременности и периода грудного вскармливания не следует назначать какие-либо гиполипидемические препараты, так как информации о возможных нежелательных явлениях недостаточно.

В Таблице 22 перечислены основные методы лечения дислипидемий у женщин.

### 10.4. Пациенты пожилого возраста

Количество пожилых людей в обществе с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умерших от коронарной патологии, были в возрасте старше 65 лет. Курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и сахарный диабет являются ведущими факторами риска ССЗ у пациентов всех возрастов, однако абсолютный риск увеличивается по мере старения.

Снижение риска у пациентов старше 65 лет является необходимым, так как от двух третей до трех четвертей пожилых пациентов имеют клинические проявления коронарной патологии или субклинические атеросклеротические поражения. Примерно у 25% мужчин и 42% женщин старше 65 лет уровень ОХ выше 6 ммоль/л (более 240 мг/дл). Согласно опубликованным данным, пациенты пожилого возраста входят в группу высокого риска, для них проведение гиполипидемической терапии оказывает выраженное положительное влияние на снижение заболеваемости и смертности от ССЗ [15]. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80–85 лет очень ограничены, при подборе терапии пациентам весьма пожилого возраста следует руководствоваться клиническими данными.

### Первичная профилактика

Оптимальным подходом является проведение профилактических мероприятий в течение всей жизни, что в конечном итоге ведет к снижению частоты ССЗ в популяции. Такие профилактические мероприятия включают отказ от курения, формирование здоровых пищевых привычек, регулярную физическую нагрузку и снижение повышенной массы тела. Первичные меры профилактики и у пациентов пожилого возраста не должны отличаться от таковых у молодых людей. Фактически, хотя нет свидетельств того, что гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого возраста способствует продлению жизни людей без ССЗ в анамнезе, лечение снижает смертность от ССЗ (инсульт, ИМ) пожилых пациентов в рамках первичной профилактики [16]. Исследование PROSPER было первым исследованием, в котором проводилась проспективная оценка результатов лечения пожилых пациентов. Пациенты в возрасте от 70 до 82 лет, у которых в анамнезе присутствовали факторы риска развития сосудистой патологии, были рандомизированы для получения правастатина в дозе 40 мг/день или плацебо. Через 3 г. лечения правастатин способствовал снижению уровня Х-ЛПНП на 34%, ТГ на 13%, а также снижению риска коронарной смерти, развития нелетального инфаркта миокарда и инсульта на 15%. Препарат не способствовал снижению общей смертности и не улучшал когнитивную функцию [26]. Мета-анализ, проведенный группой CCT, не выявил значительных различий показателя снижения относительного риска у молодых и пожилых пациентов [15], также различий не было выявлено при проведении мета-анализа результатов исследований, нацеленных на изучение первичной профилактики [16].

### Вторичная профилактика

Несмотря на участие небольшого количества пациентов пожилого возраста в нескольких проспективных клинических исследованиях, были получены положительные результаты проведения гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста, страдающих коронарной болезнью сердца [15]. В Скандинавском исследовании влияния симвастатина на выживаемость (4S) было установлено, что симвастатин снижает общую смертность на 35% и смертность от сердечно-сосудистой патологии на 42% в течение 5 лет у пациентов обоего пола в возрасте  $\geq 60$  лет [18]. В исследовании

довании CARE, нацеленном на изучение влияния правастатина на частоту развития коронарной патологии после перенесенного ИМ, у пациентов пожилого возраста частота развития коронарной патологии, коронарной смерти и инсульта снижалась на 32%, 45% и 40%, соответственно. Число пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ) среди пациентов пожилого возраста составило 11 для предотвращения развития одного крупного коронарного явления в течение 5 лет и 22 для предотвращения одной коронарной смерти в течение 5 лет [20].

Результаты Шведского исследования ИМ указывают на то, что на фоне приема статинов снижается смертность от ССЗ у очень пожилых пациентов, перенесших ИМ, без повышения риска развития рака [167].

#### Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие

Безопасность использования и развитие побочных эффектов статинов у пациентов пожилого возраста являются предметом пристального внимания, так как пожилые люди обычно имеют сопутствующую патологию и принимают несколько лекарственных препаратов, что влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Лекарственное взаимодействие статинов с другими препаратами прежде всего опасно увеличением выраженности побочных эффектов статинов, таких как развитие миалгии, развитие миопатии с повышением уровня КФК, а также редкого, но серьезного осложнения — рабдомиолиза со значительным повышением уровня КФК. Прием лекарственных препаратов следует начинать с малых доз для предотвращения развития нежелательных явлений, затем постепенно увеличивать дозу до достижения оптимального уровня Х-ЛПНП.

#### Соблюдение указаний врача

Пожилые пациенты с меньшей вероятностью будут принимать гиполипидемические лекарственные препараты и соблюдать указания, касающиеся применения статинов. Причиной несоблюдения указаний врача может быть стоимость препаратов, развитие нежелательных яв-

лений или симптомов коронарной патологии, несмотря на проводимое лечение, что вызывает ощущение его неэффективности. Разъяснение пациентам СС риска, необходимости коррекции нарушений липидного обмена и приема соответствующих препаратов может помочь повысить приверженность лечению.

В табл. 23 приведены рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста.

### 10.5. Метаболический синдром и сахарный диабет

Термин метаболический синдром обозначает одновременное присутствие у пациента определенных факторов риска: ожирения по центральному типу, повышенного сывороточного уровня ТГ, сниженного уровня Х-ЛПВП, нарушения толерантности глюкозы и артериальной гипертензии.

Метаболический синдром сопровождается более высоким риском развития ССЗ, чем в общей популяции. Данные последнего мета-анализа указывают на то, что у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза [168]. Вопрос оценки дополнительного риска помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым; даже само определение метаболического синдрома не до конца согласовано. Определение окружности талии и повышенного уровня ТГ является простым и недорогим методом выявления пациентов, страдающих метаболическим синдромом [95].

Сахарный диабет сам по себе является независимым фактором риска развития ССЗ и связан с повышенным риском развития сердечной патологии, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин. Артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с сахарным диабетом 2 типа и еще больше повышают риск развития ССЗ, который и так повышен у пациентов, страдающих сахарным диабетом и метаболическим синдромом [169]. Современные концепции лечения ОКС учитывают плохой прогноз у больных сахарным диабетом с коронарной патологи-

Таблица 23. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                         | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> | Ссылка литературы |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста                                                                                                                                       | I                  | B                    | 15, 16            |
| Так как у пациентов пожилого возраста часто присутствует сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевого уровня липидов | I                  | C                    | —                 |
| Назначение статинов может быть целесообразным у пациентов пожилого возраста, не страдающих ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска помимо возраста                                                                                         | IIb                | B                    | 20, 167           |

<sup>а</sup> Класс рекомендаций, <sup>б</sup> уровень доказательности

ей [170] и указывают на необходимость проведения агрессивной терапии.

**Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа**

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеинов, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма. Гипертриглицеридемия, или низкий уровень Х-ЛПВП, или оба этих нарушения встречаются примерно у половины больных сахарным диабетом. Увеличение концентрации крупных частиц ЛПОНП при сахарном диабете 2 типа запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей крови ремнантов хиломикрон и ЛПОНП, мелких и плотных частиц ЛПНП и мелких частиц ЛПВП, которые функционально неполноценны [171]. Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они метаболически тесно связаны друг с другом. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации апо В в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых участвует апопротеин В. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеины (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле апо В, как и частицы ЛПНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении анализа уровня липидов, используемого в клинической практике, так как уровень Х-ЛПНП остается в нормальных пределах. Повышенный уровень ТГ или сниженный уровень Х-ЛПВП встречаются примерно у половины пациентов с сахарным диабетом 2 типа [172]. Изменения липидного профиля «опережают» развитие сахарного диабе-

та на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом.

В табл. 24 описана роль дислипидемии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа.

**Стратегии лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом**

Всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом рекомендуется длительное лечение для улучшения атерогенного липидного профиля [173].

Рекомендации по изменению диеты должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными потребностями.

Если цели лечения не удается достичь при использовании лекарственных препаратов в максимальных переносимых дозах, дополнительного снижения уровня Х-ЛПНП можно добиться при использовании комбинированной терапии, хотя данные клинических исследований по этому вопросу весьма ограничены.

У больных сахарным диабетом 2 типа моложе 40 лет с коротким стажем лечения и без наличия других факторов риска или каких-либо жалоб, с уровнем Х-ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) проведение гиполипидемической терапии может не потребоваться.

**Данные в пользу проведения гиполипидемической терапии**

*Холестерин липопротеинов низкой плотности*

Результаты исследований с участием больных сахарным диабетом 2 типа (включая исследования, специально проведенные для этой категории пациентов, а также подгруппы больных сахарным диабетом в крупных исследованиях статинов) последовательно демонстрируют положительное влияние статинов на риск развития ССЗ у больных сахарным диабетом 2 типа [15]. Использование статинов снижает пятилетний риск развития крупных сердечно-сосудистых явлений на ~ 20% на каждый ммоль/л снижения уровня Х-ЛПНП независимо от других исходных характеристик, что подтверждено при проведении мета-анализа [15]. Мета-анализ, проведенный группой ССТ, подтвердил, что относительное снижение риска при использовании статинов пациентами с сахарным диабетом 2 типа соответствует таковому у пациентов, не страдающих данным заболеванием. Однако, учитывая более высокий абсолютный риск, преимущество у пациентов этой группы будет больше, что выражается меньшими значениями показателя ЧБНЛ (число пролеченных больных на одного излеченного). В последних исследованиях отмечена неотчетливая тенденция к появлению новых случаев сахарного диабета 2 типа у пациентов, получающих статины [101]. Однако это обстоятельство не должно влиять на решение о необходимости проведения тера-

**Таблица 24. Краткое описание дислипидемии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа**

- Дислипидемия при метаболическом синдроме представляет собой комплекс нарушений метаболизма липидов и липопротеинов, включая тощаковое и постпрандиальное повышение уровня ТГ, апо В, ЛПНП малой плотности, а также низкий уровень Х-ЛПВП и апо А1
- Х-не-ЛПВП или уровень апо В являются хорошими маркерами уровня богатых триглицеридами липопротеинов и их ремнантов и являются дополнительными целями терапии. Желательный уровень Х-не-ЛПВП составляет <3,3 ммоль/л (менее ~ 130 мг/дл), уровень апо В <100 мг/дл
- Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ являются простыми маркерами, позволяющими выявить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска
- Атерогенная дислипидемия является одним из основных факторов риска развития ССЗ у больных сахарным диабетом 2 типа

пии, так как положительное влияние статинов по снижению риска развития ССЗ существенно перевешивает это негативное последствие терапии статинами.

#### Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности

Последние данные, полученные при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках исследования FIELD, указывают на то, что традиционные соотношения различных фракций липидов (Х-не-ЛПВП/Х-ЛПВП и ОХ/Х-ЛПВП) являются такими же точными прогностическими факторами риска ССЗ, как и соотношение апо В/апо А1, и учитывают влияние атерогенных и неатерогенных частиц на развитие ССЗ риска [47]. Клинические преимущества, достигаемые при лечении атерогенной дислипидемии (высокий уровень ТГ и низкий уровень Х-ЛПВП), все еще остаются предметом обсуждения. В исследовании FIELD в целом не наблюдалось значительных изменений в снижении частоты развития коронарной патологии (коронарная смерть или развитие нелетального ИМ). Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний снижалась лишь на 11%. Однако при проведении последующего анализа результатов этого исследования оказалось, что фенофибрат снижает частоту развития ССЗ на 27% у пациентов с повышенным уровнем ТГ ( $>2,3$  ммоль/л или  $>204$  мг/дл) и сниженным уровнем Х-ЛПВП (ЧБНЛ=23) [172]. Полученные результаты были подтверждены в исследовании ACCORD. У пациентов, уровень ТГ которых находился в верхней трети значений нормы ( $\geq 2,3$  ммоль/л или  $\geq 204$  мг/дл), а уровень Х-ЛПВП в нижней трети значений нормы ( $\leq 0,88$  ммоль/л или  $\leq 34$  мг/дл), — а таких было 17% среди всех участников исследования — наблюдались положительные эффекты при комбинации фенофибрата и симвастатина [141].

При проведении последующего анализа результатов лечения пациентов с низким уровнем Х-ЛПВП ( $<1$  ммоль/л, или  $<40$  мг/дл) и повышенным уровнем

ТГ ( $>1,80$  ммоль/л или  $>160$  мг/дл), участвовавших в исследовании 4S, относительный риск развития крупных коронарных явлений составил 0,48 при приеме симвастатина. Соответствующий риск общей смертности составил 0,44 [174]. Полученные результаты были подтверждены при проведении мета-анализа исследований, нацеленных на изучение влияния фибратов на предотвращение развития ССЗ с участием 11 590 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа: фибраты значительно снижали риск развития нелетального ИМ (на 21%), однако не влияли на общий риск смерти и риск смерти от коронарной патологии [175].

Необходимость повышения уровня Х-ЛПВП выглядит целесообразной с учетом выраженной связи между низким уровнем Х-ЛПВП и повышенным риском развития ССЗ, что показали наблюдательные исследования. Имеющийся набор средств повышения уровня Х-ЛПВП в клинической практике достаточно ограничен; основным методом является изменение образа жизни. В настоящее время никотиновая кислота является наиболее эффективным лекарственным средством, повышающим уровень Х-ЛПВП, фибраты в этом отношении менее эффективны. При использовании никотиновой кислоты в высоких дозах может повышаться уровень гликемии, однако при использовании препарата в средних дозах контроль гликемии осуществляется коррекцией антидиабетической терапии [176].

#### Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа сопровождается повышенным риском развития ССЗ, особенно у пациентов с микроальбуминурией и хронической болезнью почек [177]. Были получены убедительные свидетельства того, что гипергликемия усугубляет течение атеросклероза.

Липидный профиль у больных сахарным диабетом 1 типа с хорошим контролем гликемии является «сверх-

Таблица 25. Рекомендации по лечению дислипидемии у больных сахарным диабетом

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Всем больным сахарным диабетом 1 типа с наличием микроальбуминурии и хронической болезни почек рекомендуется снижение уровня Х-ЛПНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации Х-ЛПНП                                                                                   | I                  | C                    |                   |
| У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте $>40$ лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень Х-ЛПНП составляет $<1,8$ ммоль/л ( $<70$ мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни Х-не-ЛПВП $<2,6$ ммоль/л ( $<100$ мг/дл) и апо В $<80$ мг/дл | I                  | B                    | 15, 16            |
| У пациентов с сахарным диабетом 2 типа основной целью терапии является достижение уровня Х-ЛПНП $<2,5$ ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня Х-не-ЛПВП $<3,3$ ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В $<100$ мг/дл                                                                                                                           | I                  | B                    | 15, 16            |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности



нормальным»: для них характерен сниженный уровень ТГ и Х-ЛПНП в сочетании с Х-ЛПВП на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, который способствует увеличению активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивный метаболизм частиц ЛПОНП. В то же время, присутствуют потенциально атерогенные изменения состава ЛПВП и ЛПНП. Всем больным сахарным диабетом 1 типа с наличием микроальбуминурии и хронической болезни почек рекомендуется снижение уровня Х-ЛПНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях рекомендуется проведение комбинированной терапии) независимо от исходной концентрации Х-ЛПНП.

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных сахарным диабетом представлены в табл. 25.

#### 10.6. Пациенты с острым коронарным синдромом и пациенты, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

У пациентов, недавно перенесших ОКС, повышен риск дальнейшего развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ОКС лечение дислипидемии должно проводиться в контексте комплексной стратегии снижения СС риска, что включает изменение образа жизни, влияние на факторы риска и использование кардиопротективных лекарственных препаратов определенных подгрупп. В идеале этих целей легче достичь при участии пациента в multidisciplinarной реабилитационной программе.

##### Особенности лечения дислипидемии при остром коронарном синдроме

Результаты специализированных исследований [23,30,35] и мета-анализов подтверждают целесообразность раннего проведения интенсивной терапии статинами. Таким образом, мы рекомендуем назначать статины в высоких дозах в течение первых 1-4 дн госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Если известен исходный уровень Х-ЛПНП, дозу препаратов следует подбирать для достижения уровня Х-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). Менее интенсивная терапия статинами показана пациентам пожилого возраста, при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми лекарственными препаратами. Уровень липидов в крови следует повторно оценивать через 4-6 нед после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, а также для оценки безопасности лечения.

Прием n-3 полиненасыщенных жирных кислот в виде повышенного потребления либо рыбы, либо лекарст-

венных препаратов, содержащих высокоочищенный этиловый эфир n-3 кислот, в одном исследовании способствовал снижению смертности пациентов, перенесших ИМ [178], а в другом — нет [92]. Анализ результатов исследования GISSI-P показал, что положительное влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот наблюдается у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, у которых высок риск смерти. В то же время это, скорее, объясняется не антилипидемическими, а антиаритмическими свойствами препаратов этой группы.

##### Особенности лечения дислипидемии у пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Кратковременное назначение аторвастатина снижает распространенность ИМ во время выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, ранее не получавших аторвастатин. В исследовании ARMYDA [179] было продемонстрировано, что назначение высокой нагрузочной дозы аторвастатина снижает частоту развития ИМ в периоперационном периоде даже у пациентов, постоянно принимающих статины, которым ЧКВ выполняется для лечения стабильной стенокардии или ОКС. Таким образом, стратегия рутинного кратковременного назначения статинов в высоких дозах перед выполнением ЧКВ может быть рассмотрена даже для пациентов, постоянно принимающих статины (класс IIb B [179]).

#### 10.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца

##### Профилактика развития сердечной недостаточности у пациентов с коронарной патологией

Развитие сердечной недостаточности (СН) увеличивает заболеваемость и смертность в 3-4 раза по сравнению с пациентами без этого осложнения. Совокупные результаты рандомизированных контролируемых исследований указывают на то, что снижение уровня холестерина при помощи статинов снижает частоту развития СН на 9-45% у пациентов, страдающих коронарной патологией [22, 180].

В пяти ключевых проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивались более интенсивный и менее интенсивный режимы терапии статинами. На фоне более интенсивного лечения статинами наблюдалось снижение частоты госпитализации в связи с СН в среднем на 27% ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с острой и стабильной коронарной патологией без СН в анамнезе. Это указывает на большую эффективность интенсивного режима терапии статинами по сравнению с менее интенсивным режимом в отношении профилактики развития СН [23,26,181-183]. В то же время, нет достоверных свидетельств того,



что статины могут предотвращать развитие СН у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

#### Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью уровень ОХ и Х-ЛПНП ниже, чем у пациентов без СН. В отличие от пациентов без СН низкий уровень ОХ при СН связан с худшим прогнозом. Хотя в неконтролируемых обсервационных исследованиях демонстрировались положительные эффекты статинов у больных СН, результаты контролируемых рандомизированных исследований не подтвердили это наблюдение. Результаты обсервационных исследований приводят в некоторое заблуждение, однако лечение статинами не следует начинать у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью (класс III-IV по NYHA [Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация]) [36,39]. В то же время, нет указаний на наличие какого-либо вреда, нанесенного здоровью больных сердечной недостаточностью, начавших принимать статины. В исследованиях CORONA и GISSI-HF у пациентов с симптоматической СН не наблюдалось каких-либо преимуществ в снижении смертности от ССЗ и развития нелетального ИМ или инсульта, несмотря на значительное снижение уровня Х-ЛПНП и вч-СРБ [36,39].

В одном рандомизированном контролируемом исследовании было доказано небольшое, но статистически достоверное влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на основные конечные точки оценки эффективности лечения (смертность от всех причин и госпитализация по поводу СН) [184]. Этот эффект становился значимым только после стандартизации рандомизированных групп по всем исходным клиническим параметрам.

#### Пороки сердца

Существует взаимосвязь между развитием аортального стеноза и уровнем Х-ЛПНП и Лп(а), а также между аортальным стенозом и повышенным риском смертельного исхода заболевания. Также существует предполагаемая взаимосвязь между уровнем холестерина и повышенным риском кальцификации биопротезных клапанов. В ранних обсервационных неконтролируе-

мых исследованиях наблюдалось положительное влияние агрессивной гиполипидемической терапии на замедление прогрессирования аортального стеноза. Это наблюдение не было подтверждено при проведении рандомизированных контролируемых исследований, хотя частота развития коронарной патологии значительно снижалась [38].

В исследовании SEAS 1 873 пациента с незначительным и умеренным аортальным стенозом были рандомизированы для получения комбинации симвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг или для получения только симвастатина в дозе 40 мг. Несмотря на значительное снижение уровня Х-ЛПНП (61%), степень прогрессирования аортального стеноза было одинаковой в обеих группах лечения [38]. Частота развития ишемических явлений снизилась на 21%. В одном небольшом обсервационном исследовании были получены данные о преимуществах использования статинов у пациентов с биопротезными клапанами [185].

В табл. 26 перечислены рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с СН или пороками сердца.

#### 10.8. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, псориаз и антифосфолипидный синдром, характеризуются прогрессирующим атеросклерозом и, соответственно, повышенной заболеваемостью и смертностью от ССЗ по сравнению с общей популяцией [186-188].

Предполагается, что иммунная система участвует в патогенезе атеросклероза. Воспалительные компоненты иммунного ответа, а также аутоиммунные реакции (аутоантитела, аутоантигены и аутореактивные лимфоциты) способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза.

В табл. 27 представлены рекомендации по лечению дислипидемии при аутоиммунных заболеваниях.

#### 10.9. Болезнь почек

Во всем мире постоянно увеличивается количество пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), особенно средней и умеренной степени тяже-

Таблица 26. Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с СН или пороками сердца

| Рекомендации                                                                                                                                 | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| n-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г/день целесообразно добавлять к схеме оптимальной терапии пациентов с СН (класс II-IV по NYHA) | IIb                | B                    | 184               |
| Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с умеренной и выраженной СН (класс III-IV по NYHA)          | III                | A                    | 36, 39            |
| Проведение гиполипидемической терапии не показано пациентам с пороками сердца без коронарной патологии                                       | III                | B                    | 38                |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

Таблица 27. Рекомендации по лечению дислипидемии при аутоиммунных заболеваниях

| Рекомендации                                                                                                                                                               | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| В настоящее время нет указаний на целесообразность проведения профилактической гиполипидемической терапии только на основании наличия у пациента аутоиммунного заболевания | III                | C                    |
| <sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности                                                                                                      |                    |                      |

сти. Снижение СКФ связано с повышенным риском развития ССЗ, независимо от других факторов риска [189]. По данным последнего обзора, в Европе стандартизированный показатель смертности был выше у пациентов, начавших диализ, по сравнению с общей популяцией на 38 на 1000 человек в год (95% ДИ 37,2-39,0) [190].

#### *Липопротеиновый профиль при хронической болезни почек*

У таких пациентов липидный профиль характеризуется количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения СКФ, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек. Обычно дислипидемия проявляется повышением уровня ТГ и снижением уровня Х-ЛПВП, в то время как изменения уровня ОХ и Х-ЛПНП менее выражены у пациентов с ХБП на 1-2 стадии. Повышение уровня ТГ объясняется повышенным образованием и сниженной утилизацией липопротеинов, богатых триглицеридами в связи с изменениями регуляторных ферментов и белков. Соответственно, заметно повышается концентрация Х-не-ЛПВП и апо В. Среди подклассов ЛПНП наблюдается тенденция к увеличению мелких и плотных частиц ЛПНП. У пациентов с ХБП в терминальной стадии скорость метаболизма ЛПНП заметно снижена, что ведет к значительному повышению уровня ОХ и Х-ЛПНП. Плазменный уровень Лп(а) также начинает повышаться рано в связи с удлинением времени нахождения этих частиц в кровеносном русле. Таким образом, для большинства пациентов с ХБП 3-5 стадии характерна смешанная дислипидемия, а липидный профиль характеризуется высокой атерогенностью с изменениями всех фракций липопротеинов.

#### *Данные в пользу проведения гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек*

Имеющиеся данные результатов исследований статинов указывают на положительные эффекты терапии на исходы ССЗ у пациентов с ХБП 2 и 3 стадии. В рамках Комбинированного проекта изучения правастатина (PPP — The Pravastatin Pooling Project) наблюдение средней продолжительностью 64 мес проводилось за 19 737 пациентами [191]. Наиболее выраженные положительные эффекты лечения наблюдались у пациентов, страдающих ХБП и сахарным диабетом. Также отмечалось значительное снижение риска смерти от всех

причин (относительный риск: 0,81, 95% ДИ 0,73-0,89). В исследовании HPS абсолютное снижение риска составило 11% в подгруппе пациентов с ХБП умеренной степени тяжести по сравнению с 5,4% в общей популяции [192].

Результаты лечения пациентов с ХБП на поздней стадии (стадия 4-5) и пациентов, получающих диализ, менее убедительные. В двух обсервационных исследованиях были получены данные о положительных эффектах использования статинов у пациентов, получающих диализ. В то же время, в исследовании 4D [31] при анализе результатов лечения 1 200 пациентов, страдающих сахарным диабетом и получающих гемодиализ, не было обнаружено каких-либо положительных эффектов аторвастатина при оценке основного комбинированного критерия эффективности лечения ССЗ. Результаты исследования AURORA, в котором участвовали 2 776 пациентов, получающих гемодиализ [40], указывают на то, что розувастатин, как и ожидалось, снижает уровень Х-ЛПНП, но не оказывает значительного влияния при оценке комбинированных критериев эффективности лечения ССЗ. Полученные результаты ставят под вопрос целесообразность назначения статинов таким пациентам из группы очень высокого риска с плохим прогнозом. В исследовании SHARP сообщается о результатах наблюдения за примерно 9 500 пациентами из группы высокого риска, страдающих ХБП. У пациентов, получающих эзетимиб в комбинации с симвастатином, по сравнению с теми, кто получал плацебо, частота развития крупных атеросклеротических явлений снизилась на 17% ( $p=0,0022$ ), а крупных сосудистых явлений — на 15,3% ( $p=0,0012$ ) [111]. Важен тот факт, что, эти результаты были одинаковыми среди пациентов, получавших и не получавших гемодиализ.

#### *Цели терапии для пациентов, страдающих хронической болезнью почек*

Основной целью терапии пациентов данной группы является снижение уровня Х-ЛПНП. При лечении смешанных дислипидемий дополнительной мишенью терапии должен быть уровень Х-не-ЛПВП. Алгоритм лечения зависит от СКФ. Отдавать предпочтение следует лекарственным препаратам, метаболизируемым преимущественно в печени (флувастатин, аторвастатин, питавастатин и эзетимиб). Статины, в метаболизме которых участвует CYP3A4, могут вызывать развитие нежелательных явлений в связи с возможным лекарствен-

Таблица 28. Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и выраженной степени тяжести (стадии 2-4, СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

| Рекомендации                                                                                                                                                                    | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| ХБП является весомым фактором риска развития ССЗ, поэтому основной целью терапии пациентов данной группы является снижение уровня Х-ЛПНП                                        | I                  | A                    | 189, 190          |
| Снижение уровня Х-ЛПНП способствует снижению риска развития ССЗ у пациентов с ХБП                                                                                               | IIa                | B                    | 111, 193          |
| Статины способствуют замедлению прогрессирования почечной дисфункции и препятствуют наступлению терминальной стадии ХБП, требующей проведения диализа                           | IIa                | C                    | —                 |
| Так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию (>300 мг/день), их целесообразно назначать пациентам с ХБП 2-4 стадии                                            | IIa                | B                    | 194               |
| При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня Х-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) | IIa                | C                    | —                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

ным взаимодействием; такие препараты следует применять с особой осторожностью.

В табл. 28 перечислены рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и выраженной степени тяжести.

#### Лечение липидных нарушений при почечной недостаточности (стадия 5, скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

Рекомендуется назначение низких доз статинов, которые метаболизируются преимущественно и выводятся преимущественно печенью. Вариантом терапии является назначение препаратов n-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ.

#### Безопасность проведения гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек

В умеренных дозах статины обычно хорошо переносятся пациентами с ХБП 1-2 стадии. Вопросы безопасности и индивидуального подбора дозы становятся актуальными для пациентов с ХБП на 3-5 стадиях, так как нежелательные явления чаще всего носят дозозависимый характер и объясняются повышением концентрации лекарства в крови. Препаратами выбора должны стать статины с минимальной почечной экскрецией (аторвастатин, флувастатин и питавастатин).

Накапливаются данные, указывающие на способность фибратов увеличивать сывороточный уровень креатинина и гомоцистеина — потенциальных факторов риска развития ССЗ. Указанные эффекты фенофибрата более выражены, чем таковые у гемфиброзила. Фенофибрат также не удаляется при проведении диализа, поэтому его нельзя назначать пациентам со СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Дозу гемфиброзила рекомендуется снижать до 600 мг/день при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и избегать назначения этого препарата при СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Возможным вариантом снижения уровня ТГ у пациентов со смешанными дислипидемиями является назначение препаратов n-3 жирных кислот.

#### 10.10. Пациенты, перенесшие трансплантацию

Нарушения липидного обмена часто встречаются у пациентов, перенесших трансплантацию отдельных органов, что предрасполагает к развитию атеросклероза, в частности в артериях трансплантата, вызывая развитие соответствующих осложнений.

Наиболее распространенными общими причинами развития дислипидемий у этих пациентов являются сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и хроническая болезнь почек.

Иммуносупрессивные лекарственные препараты также оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм липидов. Использование глюкокортикоидов вызывает увеличение массы тела и усугубляет резистентность к инсулину, вызывая увеличение уровня ОХ, ЛПОНП и ТГ, а также увеличение размеров и плотности ЛПНП. Ингибиторы кальциневрина (такролимус) повышают активность липазы печени, снижают активность липопротеинлипазы и связывают рецепторы ЛПНП, что способствует снижению клиренса атерогенных липопротеинов. Более выраженное отрицательное влияние на липидный профиль оказывает циклоспорин, нежели такролимус. Сиролимус, который является структурным аналогом такролимуса, вызывает развитие дислипидемии примерно у половины пациентов, принимающих его. Пациентов следует информировать о необходимости вести здоровый образ жизни, рекомендуемый для людей с повышенным риском развития ССЗ. Статины оказывают сходное влияние на липидный спектр пациентов, перенесших трансплантацию, что и в общей популяции пациентов. Хотя в рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что статины обладают способностью улучшать результаты лечения пациентов, перенесших трансплантацию сердца

[195-197] и трансплантацию почки [198], объем накопленного материала пока не очень велик. Недавно проведенный систематический обзор показал наличие выраженной тенденции к снижению заболеваемости сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них при назначении статинов пациентам, перенесшим трансплантацию почки [198].

Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с циклоспорином, который метаболизируется с участием CYP3A4, что может увеличивать концентрацию статинов в системном кровотоке и риск развития миопатии. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питавастатина и розувастатина [197]. В метаболизме таколлимуса также участвует CYP3A4, однако этот препарат в меньшей степени подвержен вредному лекарственному взаимодействию со статинами, чем циклоспорин. По возможности следует избегать назначения других лекарственных препаратов, которые влияют на активность фермента CYP3A4, или использовать их с особой осторожностью для лечения пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины.

Статины рекомендуется использовать в качестве средств терапии первой линии для снижения уровня липидов у пациентов, перенесших трансплантацию. Лечение следует начинать с назначения препаратов в низких дозах, с осторожностью повышая дозу лекарства и контролируя возможность развития лекарственного взаимодействия. Пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется начинать лечение с приема правастатина или флувастатина в низких дозах.

Пациентам с дислипидемией, которые не могут принимать статины, в качестве альтернативного метода снижения высокого уровня Х-ЛПНП можно использовать эзетимиб [199]; для снижения уровня ТГ и повышения уровня Х-ЛПВП можно использовать нико-

тиновую кислоту. Для этих лекарственных препаратов нет результатов клинических исследований, поэтому их следует оставлять в качестве средств терапии второй линии. Следует с осторожностью использовать фибраты, так как они могут снижать плазменный уровень циклоспорина и вызывать развитие миопатии. Следует с особой осторожностью планировать комбинированное использование фибратов и статинов. Холестирамин неэффективен в качестве средства монотерапии пациентов, перенесших трансплантацию сердца; кроме того, он способен адсорбировать иммуносупрессанты, что можно свести к минимуму при их раздельном назначении.

В табл. 29 представлены рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию.

### 10.11. Заболевания периферических артерий

Заболевания периферических артерий являются частым проявлением атеросклероза и обычно затрагивают несколько локализаций, включая бассейн сонной артерии, аорту, артерии нижних конечностей и в более редких случаях почечные и мезентеральные артерии. У пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий, повышен риск развития коронарной патологии, кроме того, наличие атеросклероза периферических артерий является независимым фактором риска развития ИМ и коронарной смерти [200,201]. Повышение сердечно-сосудистого риска привело к включению заболеваний периферических артерий в категорию состояний «эквивалентов риска ИБС», что предполагает соответствующую терапевтическую стратегию, применяемую для вторичной профилактики у больных ИБС. В то же время, несмотря на высокий риск развития ССЗ и смерти от них, пациенты с заболеваниями периферических артерий зачастую получают недостаточно адекватное лечение по сравнению с пациентами, страдающими коронарной патологией [200].

Таблица 29. Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| У пациентов, перенесших трансплантацию органов, приоритетной является стратегия контроля и коррекции основных факторов риска развития ССЗ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I                  | C                    | —                 |
| В качестве средств терапии первой линии рекомендуются статины. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным повышением дозы до достижения намеченного целевого уровня с постоянным контролем возможного лекарственного взаимодействия, особенно при сопутствующем применении циклоспорина                                                                                                                                                                                                        | IIa                | B                    | 197               |
| У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии тяжелой дислипидемии и высокого остаточного риска, несмотря на назначение статинов в максимально переносимых дозах, целесообразно использование альтернативных или дополнительных лекарственных средств: эзетимиб для пациентов, у которых основной аномалией является повышенный уровень Х-ЛПНП; фибраты или никотиновая кислота для пациентов, у которых основной липидной аномалией является гипертриглицеридемия или низкий уровень Х-ЛПВП. | IIb                | C                    | —                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

**Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей**

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина, снижает риск развития ишемической сердечно-сосудистой патологии, а также прогрессирования перемежающейся хромоты.

В отношении сердечной патологии проведенный недавно систематический обзор [202] результатов 18 исследований с участием >10 000 пациентов, уровень холестерина у которых колебался от нормальных до повышенных значений, показал, что проведение гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих атеросклерозом сосудов нижних конечностей, ведет к снижению частоты развития ССЗ на 20%, что сопровождалось снижением смертности от всех причин на 14%.

**Атеросклероз сонных артерий**

В нескольких исследованиях было продемонстрировано положительное влияние гиполипидемической терапии на прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) и на профилактику ССЗ. Мета-анализ результатов 10 исследований с участием 3 443 пациентов [203] выявил значительное замедление темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов, получающих статины, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Проведенный позднее обзор также показал значительное уменьшение ТКИМ сонных артерий на фоне приема статинов [204]. При проведении мета-анализа результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали >90 000 пациентов, Amarenco et al. констатировали, что прием статинов снижал на 21% частоту развития инсультов любой этиологии в различных популяциях пациентов; при этом наблюдалась существенная взаимосвязь между снижением уровня Х-ЛПНП и уменьшением ТКИМ сонных артерий, что соответствовало снижению ТКИМ на 0,73% в год на каждые 10% снижения концентрации Х-ЛПНП [205]. Данные последних исследований указывают также на возможность усиления эффекта по уменьшению ТКИМ сонных артерий при использовании никотиновой кислоты в качестве дополнительного препарата к терапии статинами [131].

В то же время, пока не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, нацеленных на изучение влияния гиполипидемической терапии на частоту развития ССЗ у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, ранее не страдавших ССЗ.

**Атеросклероз артерий сетчатки**

Атеросклеротические изменения сосудов сетчатки связаны с уровнем ОХ, Х-ЛПНП, ТГ и апо В, а также с

риском развития коронарной патологии. В то же время, пока не проводилось исследований, нацеленных на оценку влияния гиполипидемической терапии на указанные изменения [206].

**Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой абдоминального отдела аорты**

Несмотря на то, что аневризма абдоминального отдела аорты является эквивалентом ИБС, в настоящее время нет результатов исследований, нацеленных на изучение снижения риска развития ССЗ у пациентов с данной патологией. В двух обзорах [204,207], которые преимущественно основывались на результатах ретроспективных нерандомизированных исследований, сообщается, что данные о способности статинов снижать заболеваемость и смертность в периоперационном периоде у пациентов данной категории все еще являются неубедительными. В рандомизированном контролируемом исследовании, нацеленном на сравнение использования аторвастатина в дозе 20 мг и плацебо, комплексный критерий оценки эффективности лечения, включающий случаи сердечной смерти, развития ИМ, инсульта и нестабильной стенокардии, продемонстрировал улучшение у 100 пациентов, перенесших хирургические сосудистые вмешательства не на сердце, включая протезирование абдоминального отдела аорты [208]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сосудах, назначение в периоперационном периоде флувастатина в дозе 80 мг/день способствовало улучшению результатов проведенной операции [209]. Никогда не изучалось проведение гиполипидемической терапии у пациентов, пораженных атеросклерозом почечных артерий. Тем не менее, несмотря на нехватку данных, полученных в клинических исследованиях, назначение статинов пациентам с атеросклерозом абдоминального отдела аорты является целесообразным.

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, представлены в табл. 30.

**10.12. Инсульт**

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутримозговое кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических яв-



Таблица 30. Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                       | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов) | I                  | A                    | 202               |
| Использование статинов рекомендуется для снижения темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий                                                                                                                                             | I                  | A                    | 203, 204          |
| Использование статинов рекомендуется для предотвращения прогрессирования аневризмы аорты                                                                                                                                                           | I                  | C                    | –                 |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

лений, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), достоверно установлена; в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна.

#### Первичная профилактика

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина взрослым из группы высокого риска развития ССЗ в связи с повышенным уровнем Х-ЛПНП или наличием других факторов риска, включая артериальную гипертензию, снижает риск развития инсульта [26,30,33,210,211]. Интенсивная терапия статинами вызывает большее снижение риска инсульта по сравнению с менее интенсивными режимами терапии [210].

Первичная профилактика инсульта является еще одним показанием к назначению статинов всем пациентам с установленным атеросклерозом и пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии.

Использование статинов [28,32,37] является целесообразным для снижения риска развития ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых явлений в соответствии с рекомендациями, представленными в табл. 31. Значение других методов снижения уровня липидов (кроме терапии статинами) для первичной профилактики инсульта является спорным.

#### Вторичная профилактика

После перенесенного инсульта или ТИА [34] у пациентов повышен риск не только повторного разви-

тия цереброваскулярной патологии, но и других сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ. Вторичная профилактика с использованием статинов эффективно снижает риск развития инсульта, ИМ и сосудистой смерти. В то же время, эффективность терапии статинами зависит от этиологии инсульта: у пациентов с атеротромботической природой развития цереброваскулярной патологии статины более эффективны, в то время как использование статинов при геморрагическом инсульте не оказывает положительно-го эффекта [210].

Результаты последнего мета-анализа показали, что никотиновая кислота в виде монотерапии или в комбинации со статинами оказывает существенное влияние на предупреждение инсульта [133].

В табл. 31 представлены рекомендации по проведению гиполипидемической терапии в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта.

#### 10.13. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека

У пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), обычно снижен уровень ОХ, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП, а также повышен уровень ТГ. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААТ) вызывает повышение уровня Х-ЛПНП и ТГ, а также превалирование мелких плотных частиц ЛПНП, что удваивает риск сердечно-сосудистой патологии по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми [212]. ВААТ также способствует повышению артериального давления и усилению резистентности к инсулину, что вносит дополни-

Таблица 31. Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта

| Рекомендации                                                                                                           | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> | Ссылка литературы |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Пациентам с высоким общим риском рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей | I                  | A                    | 210, 211          |
| Пациентам с другими проявлениями ССЗ рекомендуется назначение статинов                                                 | I                  | A                    | 210               |
| Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт и ТИА некардиоэмболической этиологии         | I                  | A                    | 34, 210           |

<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности

тельный вклад в повышение риска развития ССЗ. В меньшей степени на метаболизм липопротеинов влияют нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Высокoактивная антиретровирусная терапия, включающая использование ингибиторов протеазы, в частности, может вызвать ранее развитие ССЗ у мужчин молодого возраста, интенсивно курящих и страдающих дислипидемией.

Изменение рациона питания, регулярная физическая активность и перевод на другой режим ВААТ может положительно сказаться на течении дислипидемии, однако большинству пациентов требуется назначение лекарственных препаратов для достижения терапевтических целей. Существуют некоторые опасения, касающиеся возможности развития лекарственного взаимодействия между гиполипидемическими препаратами и антиретровирусными средствами. В то же время, не наблюдалось признаков развития серьезных токсических реакций, а препаратами выбора для лечения повышенного уровня Х-ЛПНП являются статины, в то время как фибратам следует отдавать предпочтение в случае доминирования гипертриглицеридемии [213]. Различные статины могут по-разному взаимодействовать с антиретровирусными препаратами. Согласно данным Европейского клинического общества борьбы со СПИД, симвастатин противопоказан пациентам, получающим усиленную ритонавиром антиретровирусную терапию на основе ингибиторов протеазы [214]; также с осторожностью следует использовать комбинацию розувастатина с лопинавиром/ритонавиром [215]. Для пациентов, которые не переносят статины, препаратом выбора может стать эзетимиб [216]. Использование секвестрантов желчных кислот для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендуется, так как они вызывают повышение уровня ТГ, а их влияние на всасывание антиретровирусных препаратов не изучалось.

Нет данных о влиянии статинов, эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов на частоту развития сердечно-сосудистых явлений у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией.

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в табл. 32.

## 11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты

Достоверные данные о том, какие лабораторные исследования следует проводить для контроля уровня липидов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, ограничены. Точно так же ситуация обстоит с исследованиями для выявления возможных токсических реакций, такими как определение уровня АЛТ и КФК. Рекомендации, скорее, основываются на соглашениях экспертов, нежели на данных клинических исследований.

Ответ на лечение можно оценивать через 6-8 нед после начала приема статинов или увеличения дозы препарата; результаты использования фибратов или изменения образа жизни могут стать наглядными позднее. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение обследования через 6-12 мес, хотя выбор таких сроков является произвольным. Минимальный объем обследования включает определение уровня ОХ, однако более детальная информация будет получена при полном исследовании липидного профиля, включая определение уровня Х-ЛПВП, ТГ и Х-ЛПНП. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень Х-не-ЛПВП и апо В может несколько лучше отражать эффективность лечения, однако нет достаточных данных об использовании этих показателей в клинической практике.

Отдельным вопросом является влияние регулярно мониторинга уровня липидов на отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни или приема лекарственных препаратов. В ряде клинических исследований было обнаружено положительное влияние такого регулярного обследования на приверженность пациентов терапии [217]. До конца не ясно, только ли регулярный контроль уровня липидов вызывает этот эффект или он развивается в результате сочетания информирования пациента, его регулярного контакта с врачом и оценки степени выполнения медицинских рекомендаций.

### Оценка безопасности лечения при последующем наблюдении

При использовании статинов рекомендуется регулярно выполнять лабораторные исследования, включая определение уровня АЛТ и КФК перед началом лечения

Таблица 32. Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                            | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| ВИЧ-инфицированным пациентам с дислипидемиями рекомендуется проведение гиполипидемической терапии с использованием преимущественно статинов для достижения целевых значений Х-ЛПНП, как и для других пациентов из группы высокого риска | IIa                | C                    |
| <sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> уровень доказательности                                                                                                                                                                   |                    |                      |

для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение противопоказано. Уровень КФК следует определять пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например, пожилым людям с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия. Повторное обследование рекомендуется проводить через 6–12 мес для контроля развития возможных побочных эффектов лечения, однако такие рекомендации имеют ограниченное научное обоснование. Частота развития лекарственной гепатотоксичности у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, неизвестна [218]; в крупномасштабных рандомизированных исследованиях наблюдалось несколько подобных случаев. Результаты последних обзоров литературы [219] указывают на безопасность длительного приема гиполипидемических препаратов.

Рутинное повторное определение уровня КФК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке. В то же время, уровень КФК следует немедленно определять у пациентов, особенно пожилых, с симптомами болей в мышцах и мышечной слабости; лечение необходимо прекратить при уровне КФК в 5 раз превышающим значение ВГН. У пациентов с повышением уровня печеночных ферментов >3 ВГН следует искать такие причины нарушения функции печени, как употребление алкоголя или наличие неалкогольного жирового гепатоза; уровень ферментов следует регулярно контролировать. При сохранении повышенных значений уровня печеночных ферментов использование статинов следует прервать и возобновить их прием в меньшей дозе после возвращения уровня ферментов к норме. Пока нет убедительных данных, чтобы с уверенностью говорить о способности определенных статинов в большей степени вызывать появление мышечных симптомов или повышение уровня печеночных ферментов.

В табл. 33 представлены рекомендации по контролю уровня липидов и ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты.

## 12. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и назначенной лекарственной терапии

Отказ от курения, здоровое питание и физическая активность являются основами превентивной кардиологии. Эти особенности образа жизни эффективней внедряются по специально разработанным профилактическим программам; эти программы также эффективны для начала терапии и последующего увеличения доз лекарственных препаратов, достижения терапев-

тических целей и контроля приверженности лечению в течение длительного периода времени, что в свою очередь ведет к увеличению выживаемости пациентов без развития сердечно-сосудистых осложнений [220]. В то же время, в реальной клинической практике статины часто назначаются в минимальной дозе без последующего ее увеличения для достижения терапевтических целей. Кроме того, приверженность пациентов длительному лечению остается достаточно низкой: около трети всех пациентов или даже больше прекращают прием статинов в течение года. Отказ от повышения дозы препарата и самовольное прекращение приема пациентами лекарственного средства являются основными причинами, по которым более половины всех пациентов с коронарной патологией и каждые четыре из пяти пациентов группы высокого риска не достигают целевых значений уровня липидов и, соответственно, не извлекают максимальной пользы из такой стратегии профилактической терапии [221].

Таким образом, основной задачей практикующих врачей является лечение больных с ССЗ атеросклеротического генеза, а также пациентов высокого риска развития ССЗ с применением оптимальных доз лекарственных средств для достижения терапевтических целей. Повышение мотивации пациента к терапии — другая важная сторона врачебной деятельности. Большинство проблем, связанных с приверженностью пациентов рекомендуемым немедикаментозным способам терапии (изменение образа жизни), являются сходными с проблемами, которые возникают при повышении приверженности пациентов назначенной гиполипидемической терапии. Основными факторами, объясняющими плохое выполнение пациентами рекомендаций врача, прежде всего является бессимптомное и пожизненное течение заболевания. Другими аспектами, влияющими на приверженность пациентов лечению, являются:

- Демографические факторы, такие как возраст пациентов и уровень образования.
- Понимание пациентом проблемы дислипидемии.
- Особенности назначения терапии лечащим врачом.
- Взаимоотношения между пациентом и медицинским персоналом.
- Состояние системы здравоохранения (доступность лекарственных средств).
- Готовность к постоянной терапии.

Плохое социально-экономическое положение, безграмотность и отсутствие постоянного места работы являются основными факторами плохой приверженности лечению. Другими важными факторами, связанными с пациентом, являются понимание и принятие пациентом заболевания, осознание риска для здоровья, связанного с наличием заболевания, информированность о стоимости лечения и его преимуществах, а так-

Таблица 33. Резюме рекомендаций по контролю уровня липидов и ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Контроль уровня липидов</b><br><b>Как часто следует контролировать уровень липидов?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1-2 нед, за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например развитие ОКС</li> </ul> <b>Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 8 (<math>\pm</math>4) нед после начала приема лекарств</li> <li>• Через 8 (<math>\pm</math>4) нед после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей</li> </ul> <b>Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Один раз в год (за исключением случаев, когда наблюдаются проблемы с соблюдением указаний врача или возникают другие специфические причины для более частого выполнения анализов)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Контроль уровня печеночных и мышечных ферментов</b><br><b>Как часто следует контролировать уровень печеночных ферментов (АЛТ) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перед началом лечения</li> <li>• Через 8 нед после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств</li> <li>• После этого один раз в год, если уровень печеночных ферментов <math>&lt; 3</math> ВГН</li> </ul> <b>Что делать в случае повышения уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?</b><br>Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжать лечение</li> <li>• Повторно проверить уровень ферментов через 4-6 нед</li> </ul> Если уровень ферментов превышает 3 ВГН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4-6 нед</li> <li>• После возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения</li> </ul> <b>Как часто следует контролировать уровень КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?</b><br>Перед началом лечения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• До назначения препарата</li> <li>• Если уровень КФК <math>&gt; 5</math> ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить</li> </ul> Контроль <ul style="list-style-type: none"> <li>• В проведении рутинного контроля уровня КФК нет необходимости</li> <li>• Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии</li> </ul> Следует проявить особую осторожность в отношении возможности развития миопатии и повышения уровня КФК при лечении пациентов из группы высокого риска: пожилые люди, принимающие сопутствующие лекарственные препараты, при наличии болезни печени или почек <b>Что делать в случае повышения уровня КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?</b><br>Если уровень КФК $> 5$ ВГН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить анализ каждые 2 недели до нормализации уровня КФК</li> <li>• Оценить вероятность транзиторного повышения уровня КФК в связи с другими причинами, например, мышечным напряжением</li> <li>• Оценить вероятность наличия других причин при сохранении высокого уровня КФК</li> </ul> Если уровень КФК $\leq 5$ ВГН: <ul style="list-style-type: none"> <li>• При отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышц лечение следует продолжить (пациентов следует предупредить о необходимости без промедления сообщать о появлении каких-либо симптомов; уровень КФК следует определять регулярно)</li> <li>• При наличии симптомов миалгии (миопатии) необходимо регулярно проверять уровень КФК</li> </ul> |

же активное участие в контроле процесса лечения и в принятии решений о методах терапии [222].

В табл. 34 указаны некоторые советы, которые могут помочь улучшить степень приверженности пациента проводимому лечению.

Ответственность за выполнение пациентами медицинских рекомендаций должна быть поделена между врачом, пациентом и системой здравоохранения.

Таким образом, налаженные взаимоотношения между пациентом и врачом являются залогом максимальной эффективности лечения. Сочувственное отношение без осуждения, готовность всегда прийти на помощь, хорошие коммуникабельные навыки являются важными характеристиками профессионального врача, которые помогают улучшить приверженность пациента назначенному лечению [223].

Таблица 34. Советы врачу по улучшению степени приверженности пациента проводимому лечению

|                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Установить хорошие взаимоотношения с пациентом                                                                                                                                                                          |
| • Необходимо убедиться в том, что пациент понимает, как изменения образа жизни отражаются на течении сердечно-сосудистых заболеваний, и использовать это для достижения соглашения о необходимости изменения образа жизни |
| • Необходимо выяснить наличие потенциальных препятствий для достижения этих изменений                                                                                                                                     |
| • Следует совместно с пациентом разработать план изменения образа жизни, который должен быть реальным и оптимистическим                                                                                                   |
| • Необходимо всячески одобрять старание пациента соблюдать предписанные назначения                                                                                                                                        |
| • В случае необходимости следует привлекать к участию в лечении других специалистов                                                                                                                                       |
| • Необходимо разработать программу долгосрочных визитов                                                                                                                                                                   |

Таблица 35. Советы по улучшению приверженности пациента режиму лечения с применением нескольких препаратов

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • По возможности следует упростить режим приема препаратов путем снижения кратности приема и отменить другие малоэффективные лекарства       |
| • Следует отдавать предпочтение более дешевым (по цене) лекарственным средствам                                                              |
| • Назначения следует сопровождать четкими устными и письменными инструкциями                                                                 |
| • С пациентом необходимо побеседовать о важности соблюдения медицинских рекомендаций                                                         |
| • Режим терапии следует максимально привести в соответствие с образом жизни пациента                                                         |
| • Пациента следует привлекать в качестве партнера при обсуждении плана лечения                                                               |
| • Полезно использовать современные информационные технологии (системы напоминаний, заметки, дневник самоконтроля, обратная связь, поощрение) |

Особенности функционирования системы здравоохранения также играют важную роль в повышении степени выполнения пациентом рекомендаций врача. В большинстве развивающихся стран снабжение медикаментами налажено плохо и чаще всего пациентам самим приходится оплачивать лекарственные средства. Большое влияние на успешность лечения оказывают различные стратегии, улучшающие доступ пациента к лечению, такие как устойчивое финансирование, доступные цены и надежная система снабжения. Также важными факторами, определяющими приверженность пациента гиплипидемическому лечению, являются особенности самого лекарственного препарата, такие как его переносимость, удобство приема, стоимость и продолжительность терапии. В табл. 35 представлены некоторые рекомендации по улучшению приверженности пациента режиму лечения с применением нескольких препаратов.

Сложная схема лечения является одной из возможных причин плохого соблюдения медицинских рекомендаций. Частота приема препарата, количество сопутствующих лекарственных средств, изменения привычного режима терапии являются факторами, определяющими сложность лечения, что было доказано во многих обсервационных исследованиях. Сокращение кратности приема лекарства, его назначение в режиме монотерапии, минимальные изменения в привычном режиме терапии улучшают приверженность пациента лечению.

До выяснения конкретных причин несоблюдения пациентом медицинских рекомендаций следует действовать в нескольких направлениях для улучшения приверженности выбранному лечению. Врачи должны знать, как общаться с пациентом в конструктивной манере, не осуждая его, а помогая максимально приспособиться к рекомендациям.

Пациенты должны осознать важность контроля уровня липидов и необходимость регулярного приема лекарственных средств. Кроме того, они должны знать, что делать при пропуске очередного приема препарата, как распознать развитие нежелательных явлений и что делать в случае их возникновения.

Многие методы (например, образование и самоконтроль, разработка протоколов действий фармацевтов, медицинских сестер и другого персонала; организация консультаций; поведенческие методы; последующее наблюдение и система напоминаний) эффективно увеличивают приверженность пациентов лечению [224], поэтому они зачастую используются по отдельности. Подход, предполагающий коррекцию одного из факторов, скорее всего, будет обладать ограниченной эффективностью, если факторы, определяющие отношение пациента к терапии, будут взаимодействовать и потенцировать друг друга, что чаще всего и происходит.

Наиболее эффективным является многоуровневый подход, который предполагает воздействие на несколько факторов несколькими методами. Несколько программ, в которых использовался многоуровневый



групповой подход, продемонстрировали хорошие результаты. Фактически, существуют достоверные свидетельства в пользу использования новых модифицированных командных систем организации здравоохранения вместо традиционного подхода с минимальной структурной системой и независимой работой каждого специалиста [221].

Большинство утверждений в данных рекомендациях подтверждены в опубликованной информации. Только небольшая часть публикаций, на которые опирались авторы при составлении данного текста, может быть перечислена в представленном ниже сокращенном списке литературы. Дополнительный перечень использованной литературы представлен на сайте ЕОК ([www.escar-dio.org/guidelines](http://www.escar-dio.org/guidelines)) в Приложении IV к данным рекомендациям.

### 13. Литература

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121–161.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S78.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruitlope L, Sans-Menéndez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomér K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227.
- Cooney MT, Dudina A, d'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
- Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
- Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008;29:1598–1660.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen A J, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg P, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
- Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215–3222.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER Study Group. PROSPER Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
- Holdaas H, Fellstroöm B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grothmann Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the ANGLO-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.

30. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292: 1307–1316.
31. Wanner C, Krane V, Mařz V, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437–2445.
33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
34. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhlm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bařwolf C, Holme I, Kesařniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359: 1343–1356.
39. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
40. Fellstrořm BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevalier A, Cobbe SM, Grořnhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suřleymanlar G, Taskiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuřthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:2047–2056.
44. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
45. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
46. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
47. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
49. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412–423.
50. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JG, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Boreřn J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovaneř PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgořzoglul L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
52. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
53. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
55. Mora S, Szko M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007;71:611–619.
57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100: 1047–1051.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–1182.
60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569–2578.
61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
62. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
63. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155.
64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5–S21.
65. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351–359.
67. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52: doi:10.3402/fnr.v52i0.1811.
68. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
69. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830–839.
72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1689–1693.
73. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262–2269.
74. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.
75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128–1134.
76. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119:1322–1334.
77. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slezacek CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347: 1483–1492.
78. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):S1645–S1654.
80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10–19.
81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984;53:173–184.

82. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
84. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41–49.
85. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566. ESC/EAS Guidelines 1814 at Merck and Co Inc on June 29, 2011 eurheartj.oxfordjournals.org Downloaded from
86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006;27:2–16.
87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005;44:1/5–1/30.
89. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1213–1222.
90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772–780.
91. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023–1033.
92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015–2026.
93. Mas R, Castano G, Illinait J, Fern andez L, Fern andez J, Alema n C, Pontigas V, Lesca M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
94. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic  Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108:257–265.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz J, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655–666.
98. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
99. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cicelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18: S1–S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009;25:431–447.
101. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
103. Garcia-Rodriguez LA, Masso -Gonz lez EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:943–952.
104. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95–97.
105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89–94.
106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99 (Suppl):22C–31C.
107. Cziraky MJ, Willey VJ, Mckenney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97:61C–68C.
108. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(suppl 1):S9–S13.
110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:384–392.
111. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
112. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
114. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown G. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104: 1457–1464.
115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ, Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;32:615–625.
116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99:673–680.
117. Cuchel M, Bledon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikegami K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356: 148–156.
118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362:906–916.
119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charnig MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
120. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Py  ra K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
124. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, H  lo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–27.
127. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, Forster P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesa niemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C–18C.
129. Taskiran M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apoA-I, and apoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29: 950–955.
130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101: 20B–26B.
131. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.



132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101:588–628.
133. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1787–1794.
134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2721–2726.
135. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432–437.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1564–1572.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354–1367.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators. Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolaemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135–140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682–685.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
152. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109–2122.
154. Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 274–282.
155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
158. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65.
159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43: 943–949.
160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbert C, Reiner Z, Abrahams A, Neil HA, Dedousis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;47:44–55.
161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11: 279–288.
162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgerisson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9: 67–76.
163. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252.
165. Shufelt CL, Bayley Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 1362–1369.
168. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
169. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
170. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 45. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
175. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2009;141:157–166.
176. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–257.
177. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
179. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reloaded in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.

180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman O, Pyölä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576–583.
183. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
186. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131–1135.
188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2519–2523.
189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;49:37–45.
190. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782–1789.
191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.
192. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117–124.
195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
196. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug–drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–239.
198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
199. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–775.
200. McDermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157–2162.
201. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;1:616–620.
202. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177:433–442.
204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;46:373–386.
205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoricić B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
207. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
208. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–976.
209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980–989.
210. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–463.
211. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387–392.
212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;7:404–410.
213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:404–410.
214. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72–81.
215. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127–1132.
216. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105–1108.
217. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, et al. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008;121:604–610.
218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423–1429.
219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C–95C.
220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177–186.
221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010;51:494–496.
223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;213:598–603.
224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, et al. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:363–369.