

ПРИЛОЖЕНИЕ

Российское кардиологическое общество (РКО)
Национальное Общество по изучению атеросклероза (НОА)
Российское общество кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Российские рекомендации
V пересмотр
Москва, 2012 год

Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

1. Аронов Д.М. (Москва)
2. Арабидзе Г.Г. (Москва)
3. Ахмеджанов Н.М. (Москва)
4. Балахонова Т.В. (Москва)
5. Бойцов С.А. (Москва)
6. Бубнова М.Г. (Москва)
7. Галявич А.С. (Казань)
8. Грацианский Н.А. (Москва)
9. Гуревич В.С. (С.-Петербург)
10. Денисенко А.Д. (С.-Петербург)
11. Драпкина О.М. (Москва)
12. Ежов М.В. (Москва)
13. Ерегин С.Я. (Ярославль)
14. Карпов Р.С. (Томск)
15. Карпов Ю.А. (Москва)

16. Кобалава Ж.Д. (Москва)
17. Козиолова Н.А. (Пермь)
18. Коновалов Г.А. (Москва)
19. Константинов В.О. (С.-Петербург)
20. Кухарчук В.В. (Москва)
21. Лякишев А.А. (Москва)
22. Мартынов А.И. (Москва)
23. Мишланов В.Ю.
24. Небиеридзе Д.В. (Москва)
25. Никитин Ю.П. (Новосибирск)
26. Ойноткина О.Ш. (Москва)
27. Перова Н.В. (Москва)
28. Покровский С.Н. (Москва)
29. Рогоза А.Н. (Москва)
30. Сергиенко И.В. (Москва)
31. Симерзин В.В. (Самара)
32. Смоленская О.Г. (Екатеринбург)
33. Сусеков А.В. (Москва)
34. Титов В.Н. (Москва)
35. Чазова И.Е. (Москва)
36. Шалаев С.В. (Тюмень)
37. Щербакова М.Ю. (Москва)

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций:

В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов,
А.В. Сусеков, И.В. Сергиенко,
А.Е. Семенова, Н.Б. Горнякова,
Ю. Соловьева, М.Ю. Зубарева

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение.	63
2.	Класс и уровень доказанности рекомендаций	64
3.	Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений	65
4.	Категории риска.	67
5.	Дополнительные биохимические маркеры и инструментальные методы оценки сердечно-сосудистого риска.	69
6.	Терапия дислипидемий.	71
6.1.	Немедикаментозное лечение дислипидемий	—
6.2.	Медикаментозная терапия дислипидемий	74
6.2.1.	Терапия пациентов с гиперхолестеринемией	—
6.2.1.1.	Ингибиторы гидроксигидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины)	—
6.2.1.2.	Ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб)	76
6.2.1.3.	Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)	77
6.2.2.	Терапия пациентов с гипертриглицеридемией	—
6.2.2.1.	Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)	—
6.2.2.2.	Никотиновая кислота и ее производные	78
6.2.2.3.	Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	79
7.	Терапия дислипидемии у отдельных категорий пациентов	80
7.1.	Дети	—
7.2.	Женщины	—
7.3.	Пожилые пациенты	81
7.4.	Больные с сахарным диабетом и метаболическим синдромом.	—
7.5.	Больные с острым коронарным синдромом.	—
7.6.	Больные с сердечной недостаточностью и пороками сердца.	82
7.7.	Больные с аутоиммунными заболеваниями	83
7.8.	Больные с хронической почечной недостаточностью.	—
7.9.	Больные, перенесшие операцию по трансплантации сердца и почек.	—
7.10.	Больные с заболеванием периферических артерий.	84
7.11.	Больные с инсультом	85
7.12.	Больные с ВИЧ-инфекцией	—
8.	Экстракорпоральные методы в лечении рефрактерных дислипидемий.	86
9.	Формирование приверженности к лечению дислипидемий	87
10.	Заключение.	89
11.	Рекомендуемая литература.	—
12.	Приложения.	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ	– аланиновая трансминаза
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АСТ	– аспарагиновая трансминаза
Апо А	– аполипопротеин А
Апо В	– аполипопротеин В
вч СРБ	– С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ГЛП	– гиперлипидемия
ГМГ-КоА	– гидроксиметил глутарил коэнзим А
ГТГ	– гипертриглицеридемия
ГХС	– гиперхолестеринемия
ДЛП	– дислипидемия
ЖК	– жирные кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КПФ	– каскадная плазмафильтрация
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛП	– липопротеиды
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
Лп(а)	– липопротеид (а)
ЛпАФЛ-А2	– липопротеидассоциированная фосфолипаза А2
ЛПП	– липопротеиды промежуточной плотности
МИ	– мозговой инсульт
МС	– метаболический синдром
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НЖК	– насыщенные жирные кислоты
НК	– никотиновая кислота
ОКС	– острый коронарный синдром
ОХС	– общий холестерин
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
САД	– систолическое артериальное давление
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия
СД	– сахарный диабет
СЖК	– секвестранты желчных кислот
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССР	– сердечно-сосудистый риск
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ФР	– факторы риска
ХМ	– хиломикроны
ХС	– холестерин

ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС–неЛВП	– холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (атерогенный)
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
FDA	– Food and Drug Administration (Американский комитет по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения)

1. ВВЕДЕНИЕ

Со времени выпуска IV пересмотра Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» прошло три года. Отрадно отметить, что за это время наметилась тенденция по снижению смертности от ССЗ в нашей стране. В настоящее время показатель смертности от ССЗ, по данным Роскомстата, составляет 753 случая на 100 тысяч населения (рис. 1). Следует, однако, признать, что по этому показателю мы существенно отстаем от развитых стран мирового сообщества, где в среднем он составляет 150–200 человек на 100 тысяч населения.

В 2011 г. выпущены Европейские рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена под эгидой Европейских обществ кардиологии и атеросклероза. В них нашли отражение последние достижения в области профилактики, диагностики и терапии атеросклероза. Прежде всего существенно изменилась оценка категорий риска. В частности, всех больных с клиническими проявлениями атеросклероза в настоящее время рекомендуется относить к категории очень высокого риска. Это в свою очередь привело к переоценке значений целевого уровня ХС ЛНП для каждой категории риска. В новом варианте рекомендаций возможности шкалы SCORE в оценке риска существенно расширились. В шкалу наряду с прежними параметрами введен параметр уровня ХС ЛВП, что позволяет более точно оценивать риск ССЗ. Также шкала SCORE дает возможность рассчитать величину относительного сердечно-сосудистого риска у лиц моложе 40 лет, более точно оценить степень риска у больных с СД и риск не только фатального исхода, но и развития ИБС. Существенное место в рекомендациях отводится дополнительным методам обследования с целью выявления атеросклероза, протекающего без

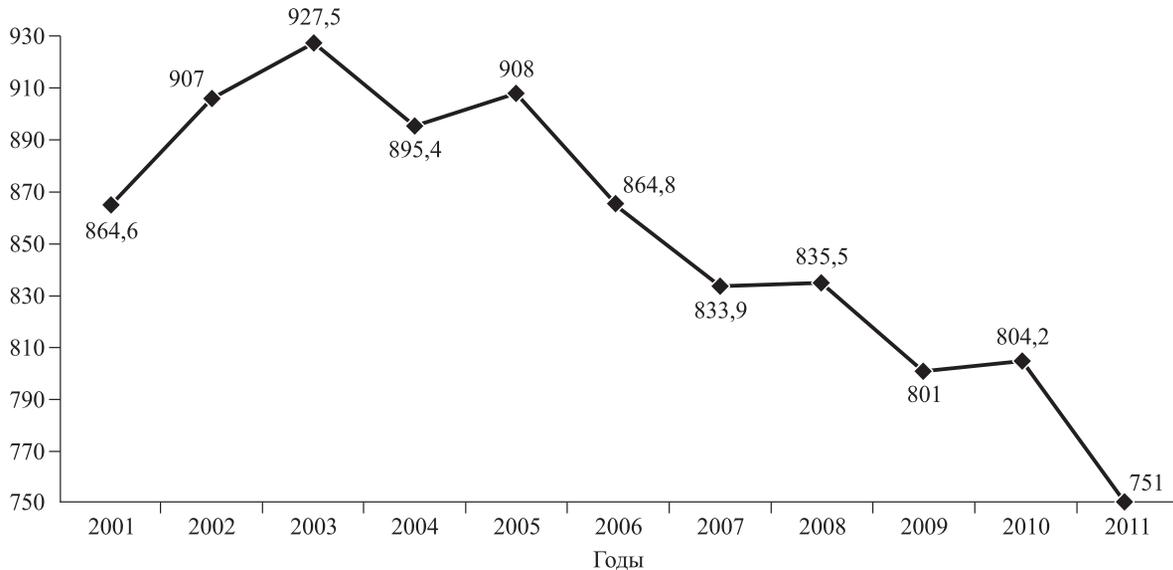


Рис 1. Динамика снижения смертности от ССЗ в России с 2001 по 2011 г. Данные Росстата. Показатели на 100 000 населения

клинических проявлений. Речь идет в первую очередь о внедрении в клиническую практику методов ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий, МСКТ для оценки кальциноза коронарных артерий и ряда других неинвазивных методов оценки состояния сосудистой стенки.

Что касается биохимических маркеров атеросклероза, то в Европейских рекомендациях важная роль отводится определению ХС ЛВП и повышенного уровня ТГ в качестве маркеров атерогенной ДЛП, в особенности у больных с СД и МС. С другой стороны, во многих ведущих клиниках мира все чаще стали определять новые лабораторные параметры в качестве дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска: вч СРБ, ЛпАФЛ А-2, апоБелки апо А-1, апо В - 100, Лп(а).

Важное место в Европейских рекомендациях уделяется терапии дислипидемии. Терапия статинами остается основным подходом для нормализации липидного обмена и достижения целевого уровня ХС ЛНП. Очерчена ниша для других гиполипидемических препаратов. Существенно расширен раздел, касающийся коррекции нарушений липидного обмена в различных группах населения; в последней версии приводятся особенности диагностики и терапии нарушений липидного обмена у больных с периферическим атеросклерозом, СД, с ХПН, с ревматоидным артритом, перенесших операцию по трансплантации сердца и др.

С учетом изложенного решено отразить перечисленные изменения в Российских ре-

комендациях по коррекции ДЛП, что должно способствовать повышению уровня профилактики и медикаментозной терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена как одного из важнейших факторов развития атеросклероза и его осложнений.

2. КЛАСС И УРОВЕНЬ ДОКАЗАННОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендации должны помочь практикующим врачам принять правильные решения в различных клинических ситуациях. Для этого важно ориентироваться в классе рекомендаций и уровнях доказанности каждого из рекомендуемых вмешательств. В табл. 1 и 2 приведены классификация, по которой оцениваются рекомендации, и уровень их доказанности.

Таблица 1

Классификация рекомендаций

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезны и эффективны
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство скорее полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство скорее не полезно, чем эффективно
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапии не подтверждены в исследованиях и в некоторых случаях может принести вред

Примечание. * Все таблицы адаптированы из рекомендаций «ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias» // European Heart Journal. 2011. Vol. 32, N 14. (July). с разрешения.

Таблица 2

Уровень доказанности в рекомендациях	
Уровень А	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи

3. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление клинических проявлений атеросклероза;
- определение липидного профиля и других биохимических маркеров атеросклероза;
- оценка уровня ССР;
- проведение неинвазивных, инструментальных методов обследования для уточнения степени ССР.

Скрининг с целью выявления ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет, у всех женщин старше 50 лет. Уже на этапе скрининга нужно выявить основные факторы риска развития атеросклероза и его осложнений (табл. 3).

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза особое внимание должно уделяться раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-й линии родства (мужчины моложе 55 лет, женщины 65 лет).

Физикальное обследование включает в себя:

- осмотр (липоидная дуга роговицы у лиц моложе 60 лет, ксантелазмы, ксантомы); пальпация основных магистральных артерий верхних и нижних конечностей, сонных артерий;
- определение характера пульса;
- аускультация сердца и магистральных сосудов;
- измерение АД;
- измерение окружности талии;
- регистрация ЭКГ в покое.

Лабораторное обследование включает в себя:

- общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (ОХС, глюкоза, креатинин).

Таблица 3

Факторы риска развития атеросклероза	
Показатель	Факторы риска
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертония	АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак >6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	Па, Пб и Пв типы ДЛП
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, или индекс массы тела \geq 30 кг/м ²
Хроническое заболевание почек*	ХПН со снижением СКФ < 60 мл/мин или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек**

* Риск развития ИБС в 2–4 раза выше при снижении СКФ < 60 мл/мин /1,73 м²; в 4–10 раз при СКФ 15–29 мл/мин / 1,73 м²; в 10–50 раз при СКФ <15 мл/мин / 1,73 м² или при применении гемодиализа (Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 85–97).

** Пациентов с СКФ \geq 60 мл/мин / 1,73 м² следует рассматривать как здоровых при отсутствии следующих заболеваний почек: персистирующая протеинурия или гематурия (или обе), микроальбуминурия у пациентов с диабетом, структурные заболевания почек, такие как поликистозная болезнь почек у взрослых или рефлюксная нефропатия.

На этом этапе врач проводит *предварительную* оценку уровня ССР по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) и определяет, к какой категории риска относится пациент (рис. 2). Настоящая шкала применяется в странах с высоким уровнем смертности от ССЗ (куда относится и Россия) и включает в себя оценку следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического АД и ОХС.

Уровень риска по шкале SCORE можно быстро рассчитать с помощью электронного

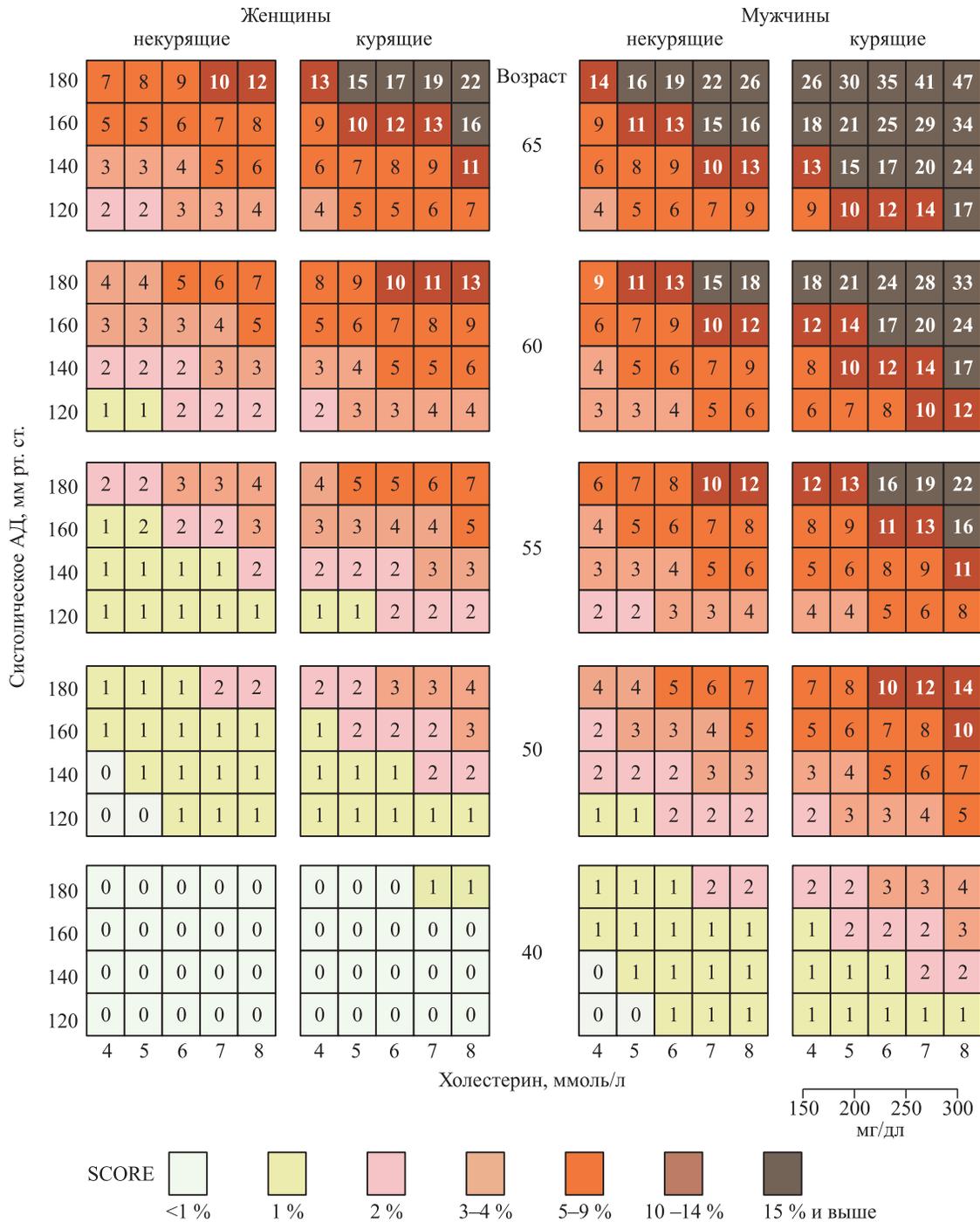


Рис. 2. Шкала оценки риска SCORE. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет.

калькулятора на сайте <http://cardioline.ru/index.php/raschet-riska-score>.

Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку в соответствии с полом, возрастом и статусом курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку,

максимально соответствующую уровню систолического АД и уровню ОХС данного пациента.

В зависимости от полученного значения пациента относят к определенной категории риска. Шкала SCORE позволяет определить не только вероятность смертельного события, но и оценить общий риск развития ИБС, исходя из того,

что для мужчин риск развития ИБС примерно в три раза выше, чем риск развития смертельного исхода от ССЗ. Например, риск, оцениваемый в 5 % смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3, то есть составит 15 %; этот коэффициент у женщин равен 4.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений выше у больных с СД. Причем у женщин он выше в 5 раз, у мужчин в 3 раза по сравнению с лицами, не имеющими СД. Следовательно, если по шкале SCORE риск фатального исхода оценивается, например, в 5 %, то для больных СД он выше в 5 раз у женщин и в 3 раза у мужчин и составляет соответственно 25 и 15 %. Шкала SCORE предназначена для стратификации ССР у лиц без клинических проявлений атеросклероза.

У больных ИБС и другими ССЗ шкалу SCORE для оценки ССР применять не нужно, поскольку эти больные априорно относятся к категории очень высокого риска!

Отдельная проблема возникает при оценке риска у молодых людей; у них низкий абсолютный риск может маскироваться высоким относительным риском развития ССЗ. Поэтому, в соответствии с рекомендациями Европейских обществ, таблица абсолютного риска дополнена таблицей относительного риска (рис. 3). Представленная шкала отражает относительный риск по отношению к тому условному пациенту, риск которого оценивается как 1 – значение располагается в левой нижней ячейке левой колонки шкалы. Следовательно, у пациента, значение риска которого попадает в правую верхнюю ячейку правой колонки, относительный риск будет в 12 раз выше по сравнению с первым пациентом. Шкала может быть убедительным аргументом для лиц

молодого возраста с высоким относительным риском следовать рекомендациям врача по изменению образа и мероприятиям, направленным на снижение ССР.

4. КАТЕГОРИИ РИСКА

Оценка категории риска важна для выработки оптимального ведения пациента и для назначения адекватной терапии.

В Европейских странах и в России выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

К категории очень высокого риска относятся пациенты:

а) больные с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронароангиография, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий, МСКТ);

б) пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией;

в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м²);

г) пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ≥ 10 %.

К категории высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний:

а) значительное повышение одного из факторов риска, например выраженная ГХС или высокая АГ;

б) с ССР по шкале SCORE – ≥ 5 % и < 10 %.

К категории умеренного риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE ≥ 1 % и < 5 %.

		Некурящие					Курящие				
Систолическое АД	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		Общий холестерин, ммоль/л									

Рис. 3. Шкала оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений для лиц моложе 40 лет

Таблица 5

Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛНП*	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС ЛВП**	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2
ТГ	≤1,7	<1,7	<1,7	<1,7

* Уровень ХС ЛНП (ммоль/л) рассчитывается по следующей формуле Фридвальда: ХС ЛНП= ОХС – (ХС ЛВП+ТГ/2,2). Это основной показатель для определения целевого уровня терапии. Формулой Фридвальда можно пользоваться, если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л.

** Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

Большинство людей среднего возраста относятся к этой группе. Именно у них чаще всего возможна либо переоценка, либо недооценка ССР. При оценке риска в этой группе необходимо учитывать такие факторы, как преждевременное развитие ССЗ в семье пациента, низкий уровень физической активности, абдоминальный тип ожирения, низкий уровень ХС ЛВП, повышенные уровни ТГ, вчСРБ, Лп(а), апоВ. В этой группе в первую очередь показано проведение дополнительных инструментальных методов обследования для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений.

К категории низкого риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE < 1 %. Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования (см. Приложение 1).

Для более точной оценки риска в сомнительных случаях рекомендуется провести дополнительные биохимические методы обследования. У пациентов, у которых при первичном обследовании выявлены повышенные значения ОХС, необходимо определить развернутый липидный профиль, который включает в себя, помимо ОХС и ТГ, липопротеиды низкой и высокой плотности и Лп(а). Определение липидного профиля позволит получить представление о типе гиперлипидемии у конкретного пациента.

Типы гиперлипидемии в соответствии с классификацией ВОЗ представлены в табл. 4.

Классификация ВОЗ не служит инструментом для постановки диагноза, но позволяет врачу определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии. Так, IIa, IIb и III типы являются «атерогенными», в то время как I, IV и V типы чаще встречаются у лиц с

Таблица 4

Классификация гиперлипидемий (ВОЗ)

Фено-тип	Повышены липопротеиды плазмы	Повышен уровень липидов плазмы	Относительная частота распространения, %
I	ХМ	ТГ	<1
IIa	ЛНП	ХС	10
IIb	ЛНП и ЛОНП	ХС и ТГ	40
III	ЛПП	ТГ и ХС	<1
IV	ЛОНП	ТГ	45
V	ХМ и ЛПОНП	ТГ и ХС	5

СД 2-го типа, МС и поэтому считаются относительно атерогенными. *Выраженная ГТГ (> 10 ммоль/л) опасна развитием острого панкреатита.* В таких случаях первостепенной задачей является снижение уровня ТГ. Оптимальные значения липидных параметров у пациентов различных категорий риска представлены в табл. 5.

В табл. 6 представлены данные по доказанности оптимального целевого уровня ХС ЛНП у пациентов различных категорий риска.

Таблица 6

Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня Х-ЛНП при проведении лечения

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл) и/или в случае невозможности его достижения рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП на 50 % от исходного значения	I	A
У пациентов из группы ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛНП составляет < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы УМЕРЕННОГО риска целевой уровень ХС ЛНП составляет < 3,0 ммоль/л (менее ~ 115 мг/дл).	IIa	C

**5. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Нередко встречаются ситуации, когда при формально нормальных липидных параметрах у пациента налицо признаки атеросклероза, что ставит врача в затруднение в оценке категории риска.

Низкий уровень ХС ЛВП – одна из таких проблем. Сегодня в Европейских рекомендациях уровень ХС ЛВП введен в шкалу SCORE отдельно для женщин и мужчин, что дает возможность более точно оценить риск пациента в зависимости от этого показателя (рис. 4, 5).

Как видно из этих рисунков, для каждого значения риска, полученного при использовании общепринятых показателей (пол, возраст, статус курения, уровни ХС и систолического АД) добавление значения уровня ХС ЛВП существенно изменяет уровень риска в сторону его повышения при низком значении ХС ЛВП или снижения при повышенном значении ХС ЛВП.

У лиц с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется определять уровень ХС, не связанного с ЛВП (ХС – неЛВП): **ХС – неЛВП = ОХС – ХС ЛВП**. Целевой уровень этого показателя вычисляется прибавлением к целевому уровню ХС ЛВП + 0,8 ммоль/л для соответствующих категорий риска (табл. 7).

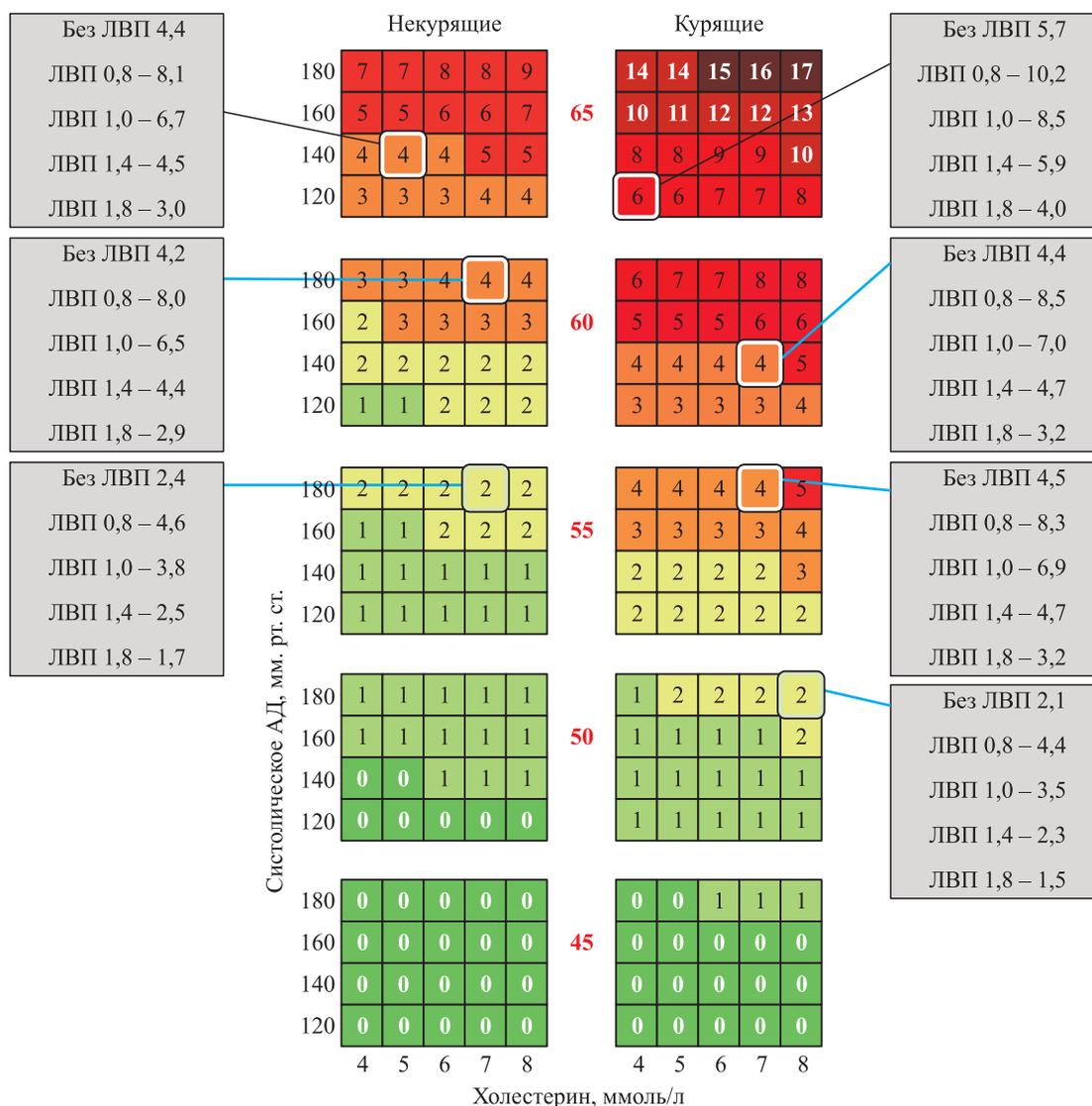


Рис. 4. Показатель риска в зависимости от уровня ХС ЛВП у женщин по шкале SCORE

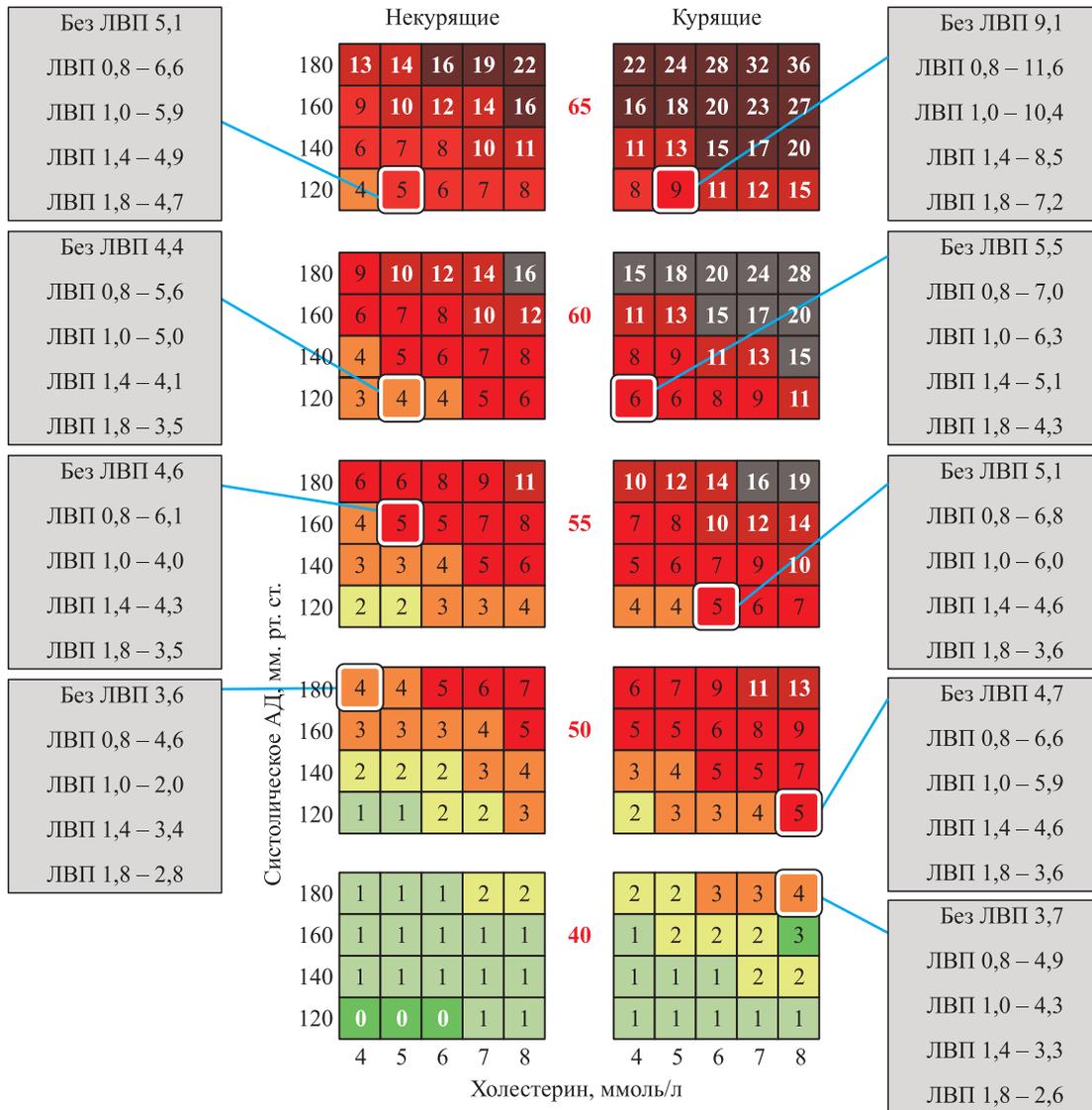


Рис. 5. Показатель риска в зависимости от уровня ХС ЛВП у мужчин по шкале SCORE. (Рисунки адаптированы с разрешения из «ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias»)

Другими важными биохимическими параметрами, отражающими состояние атерогенности плазмы, являются: Лп(а), апоВ-100, соотношение апопротеин В-100/апопротеин А-I (апоВ/апоА), липопротеидассоциированная фосфолипаза А2 (ЛпА ФЛ-А2).

Лп(а) является липопротеидной частицей, в состав которой входит специфический апопротеин (а)-малое, который по своей химической структуре имеет сродство с плазминогеном и, следовательно, может вмешиваться в процесс физиологического фибринолиза, подавляя его, поэтому высокий уровень Лп(а) ассоциируется не только с риском развития атеросклероза, но

Таблица 7

Целевые уровни ХС неЛВП в зависимости от категории риска

Категория ССР	Целевой уровень ХС неЛВП, ммоль/л
Низкий риск	≤4,3
Умеренный риск	≤3,8
Высокий риск	≤3,3
Очень высокий риск	≤2,6

также с риском атеротромбоза (ИМ, МИ). Лп(а) рекомендуется определять у лиц с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям, связан-

Таблица 8

Значения нормы для дополнительных биохимических маркеров (класс и уровень доказанности их определения в клинической практике)

Показатель	Уровень нормальных значений	Класс и уровень доказанности
Лп(а)	≤ 50,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска <30 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска	IIa (C)
АпоВ	≤80,0 мг/дл – для лиц высокого и очень высокого риска ≤100,0 мг/дл – для лиц умеренного и низкого риска	I (C)
АпоВ100/ АпоА	<1	IIa (B)
ЛпА ФЛ-А2	≤210,0 нг/мл	IIb (C)
вчСРБ	<2 г/л	IIa (B)

ным с атеротромбозом. В клинической практике при повышенной концентрации Лп(а) необходимо проводить терапию статинами до достижения целевого уровня ХС ЛНП. В случаях особо высокой концентрации Лп(а) прибегают к назначению никотиновой кислоты и специфической иммуносорбции Лп(а) (см. разделы 6.2.2.2 и 8). Оптимальный уровень Лп(а), по данным Европейского консенсуса (2010 г.), у лиц высокого и очень высокого риска – ≤ 30 мг/дл, у лиц с умеренным риском – ≤ 50 мг/дл.

Уровень апопротеина В-100 отражает количество всех атерогенных частиц в плазме крови, поэтому считается более точным маркером атерогенного потенциала плазмы, нежели уровень ХС ЛНП. В то же время уровень апоА отражает содержание антиатерогенных частиц в плазме крови.

Соотношение апоВ/апоА на том же основании является более точным маркером, предсказывающим сердечно-сосудистые осложнения, нежели другие биохимические параметры. В эпидемиологическом исследовании INTERHEART это соотношение, превышающее единицу, было главным предиктором развития ИМ.

Почему же эти два показателя не имеют рутинного применения? Немаловажное значение имеет традиция, в соответствии с которой на протяжении многих лет уровень ОХС является основным биохимическим маркером, характеризующим атерогенность плазмы. С другой стороны, во всех исследованиях, изучавших результаты гиполипидемической терапии, основным параметром контроля эффективности лечения был и пока остается уровень ХС ЛНП.

Липопротеидассоциированная фосфолипаза А2 (ЛпА ФЛ-А2) – фермент, который катализирует процесс гидролиза фосфолипидов в ЛНП. Показано, что высокий уровень активности ЛпА ФЛ-А2 может способствовать началу воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, что ведет к ее дестабилизации. Этот показатель пока не рекомендуется применять в широкой клинической практике из-за сложности проведения теста и его высокой стоимости.

В случаях, когда традиционные биохимические показатели находятся в пределах нормы, а у пациента имеются те или иные признаки субклинического или клинического атеросклероза, – проведение дополнительных биохимических тестов позволяет врачу более точно оценить риск и назначить адекватную этому риску терапию.

СРБ. Из нелипидных биохимических маркеров риска важное значение имеет определение уровня СРБ с помощью высокочувствительного метода (вчСРБ). При повышении его уровня и при наличии одного или нескольких других

факторов риска общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, что дает основание отнести такого пациента к более высокой категории риска. В табл. 8 представлены значения нормы для дополнительных биохимических маркеров.

Неинвазивные инструментальные методы выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений, включают в себя:

- ультразвуковое определение толщины ТИМ сонных артерий;
- выявление АСБ в сонных артериях;
- определение жесткости сосудистой стенки с помощью таких параметров, как ЛПИ и скорость пульсовой волны;
- определение коронарного кальция методом МСКТ.

Детальное описание проведения перечисленных методов изложено в соответствующих руководствах и рекомендациях [2, 7]. В Приложении 4 приведены основные нормативные показатели перечисленных методов инструментального обследования.

6. ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В табл. 9 представлен алгоритм контроля уровня ХС ЛНП в зависимости от категории риска.

6.1. Немедикаментозное лечение дислипидемий

Вес тела и физическая активность. Так как избыточный вес, ожирение и абдоминальное ожирение способствуют развитию ДЛП, у та-

Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию дислипидемии в зависимости от категории риска (данные Европейских рекомендаций 2011 г.)

Риск (SCORE), %	Уровень холестерина ЛНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥4,9
<1 низкий					
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 и <5 умеренный					
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 и <10 высокий					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 очень высокий* риск					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание.

лечение не требуется.

изменить образ жизни.

изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут.

изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию.

изменить образ жизни и сразу назначить липидснижающую терапию.

* У больных с ОКС терапия статинами назначается в течение первых 4-х дней пребывания в стационаре вне зависимости от уровня ХС ЛНП.

ких пациентов следует уменьшить калорийность питания и увеличить расход энергии. Избыточный вес определяется при ИМТ > 25 < 30 кг/м² и ожирение при ИМТ > 30 кг/м². Критериями абдоминального ожирения является окружность талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см.

Для поддержания нормальной массы тела пациентам с ДЛП рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения умеренной интенсивности. Регулярная физическая активность ведет к снижению уровня ТГ и повышению уровня ХС ЛВП, что, в свою очередь, сопровождается снижением АД, уменьшением инсулинорезистентности, улучшением функции эндотелия. Рекомендуемый уровень физической активности 30–45 минут 3–4 раза в неделю на фоне ЧСС = 65–70 % от максимальной для данного возраста. Максимальная ЧСС рассчитывается по формуле: 220 – возраст (лет). Больным с ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировочных нагрузок подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста. Физическая нагрузка также эффективна для коррекции метаболических нарушений и предотвращения СД 2-го типа.

Интенсивная физическая нагрузка (работа с отягощениями в спортзале) может спровоцировать миопатию у пациентов, принимающих статины.

Пищевые жиры. Рекомендуемое потребление общих жиров составляет 25–35 % от общей калорийности. Для большинства людей такой широкий диапазон потребления жиров является

принемлемым и зависит от индивидуальных особенностей. Количество насыщенных жиров в рационе у больных с ИБС не должно превышать 10 %, а у пациентов с ГХС – 7 % от общей калорийности. Более низкий уровень потребления животных жиров может привести к дефициту витамина Е, незаменимых ЖК, и к снижению уровня ХС ЛВП. Потребление ХС с пищей в идеале должно быть менее 200 мг в сутки.

Углеводы и пищевые волокна. Потребление углеводов может варьировать от 45 до 55 % от общей калорийности рациона. Потребление простых углеводов рекомендуется заменить сложными, т.е. продуктами, богатыми клетчаткой и имеющими низкий гликемический индекс (овощи, бобовые, фрукты, орехи, зерновые злаки).

Алкоголь и курение. Алкоголь имеет выраженное влияние на уровень ТГ, поэтому пациентам с ГТГ следует максимально воздерживаться от его употребления. Умеренное потребление алкоголя показано при условии, что уровень ТГ не повышен. Однако больным с АГ, подагрой и ожирением употребление алкоголя следует строго ограничить. Злоупотребление алкоголем может спровоцировать миопатию или рабдомиолиз у пациентов, принимающих статины.

Отказ от курения ведет к повышению уровня ХС ЛВП и снижает риск ССЗ. Следует убедить больного прекратить курение. Простой алгоритм программы отвыкания от курения состоит из четырех принципов:

– оценка степени привычки и готовности избавиться от нее;

- объяснение вредных последствий привычки;
- при необходимости назначение никотин-заместительной терапии;
- длительный контроль, предполагающий регулярное врачебное наблюдение и закрепление достигнутых результатов.

Биологически активные добавки и специальные продукты питания. Разработан ряд пищевых продуктов и добавок, которые рекомендованы лицам с ДЛП. К ним относятся продукты, обогащенные фитостеролами, – жидкие маргарины, йогурт. Суточная норма потребления таких добавок составляет 2 грамма.

Дополнительные рекомендации по диете, снижающей риск ССЗ. Пища должна быть разно-

образной, а калорийность – достаточной для поддержания оптимального веса тела. Пищевой рацион должен включать свежие фрукты и овощи (5 порций в день). Два–три раза в неделю в рацион рекомендуется включать рыбу (скумбрия, палтус, сардины, тунец, лосось, сельдь), богатую омега-3 ПНЖК. Потребление соли следует ограничить до 5 г в сутки за счет снижения потребления готовых продуктов, содержащих соль. Это ограничение особенно важно для пациентов с АГ.

В табл. 10, а также в приложениях 2 и 3 приведены рекомендации по диете и изменению образа жизни для снижения ОХС и ХС ЛНП.

Таблица 10

Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из Европейских рекомендаций 2012 г.)

Показатель	Выраженность эффекта	Уровень доказанности
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП		
Снижение потребления насыщенных жиров с пищей	+++	A
Снижение количества транс-жиров	+++	A
Увеличение в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	++	B
Прием продуктов, обогащенных фитостеролами	+++	A
Снижение избыточной массы тела	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	A
Добавление в рацион красного дрожжевого риса	+	B
Прием добавок, содержащих поликозанол	–	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Ограничение алкоголя	+++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Использование добавок, содержащих n-3 полиненасыщенные жирные кислоты	++	A
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления транс-жиров	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+	C
Прекращение курения	+	B
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+	C

Примечание. +++ – общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов.

++ – менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/ мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий.

+ – противоречивые сведения; эффективность менее достоверно установлена.

– – мероприятия не эффективны или есть противоречия относительно их безопасности.

6.2. Медикаментозная терапия дислипидемий

К средствам, корригирующим нарушения липидного обмена, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), секвестранты желчных кислот, фибраты, ниацин и препараты, содержащие омега-3ПНЖК.

6.2.1. Терапия пациентов с гиперхолестеринемией

6.2.1.1. Ингибиторы гидрокси-метилглутарил-КоА редуктазы (статины)

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние 15 лет проведены десятки рандомизированных клинических исследований со статинами. По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС. В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 препаратов этого класса: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин и флувастатин. Лова-, симва- и правастатин получены в результате ферментации грибов, флувастатин, аторвастатин, розувастатин – полностью синтетические препараты.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Все статины ингибируют активность ГМГ-КоА редуктазы в разной степени. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с частью рецептора коэнзима А, с которой взаимодействует этот фермент. Ингибирование активности ГМГ-КоА редуктазы приводит к серии реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС и происходит компенсаторное повышение активности ЛНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС ЛНП. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, к которым относят противовоспалительное, антипролиферативное и антиоксидантное действие. Снижение уровня ХС ЛНП зависит от дозы статина. Каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 6 % (правило шести). Эффективность разных статинов по снижению уровня ХС ЛНП не одинакова (табл. 11). Однако нужно учитывать, что у каждого пациента ответ на терапию статинами может быть различным.

Влияние статинов на уровни ТГ и ХС ЛВП зависит от их исходных значений. Это связано с тем, что наряду со снижением уровня ХС ЛНП статины интенсифицируют процесс катаболизма ЛОНП и ЛПП, в составе которых есть ТГ.

Таблица 11

Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR (адаптировано с изменениями Р. Jones et al., 2003)

Доза статина, мг	Розувастатин, %	Аторвастатин, %	Симвастатин, %	Правастатин, %
ХС ЛНП				
10	-46	-37	-28	-20
20	-52	-43	-35	-24
40	-55	-48	-39	-30
80	Нет данных	-51	-46	Нет данных
Триглицериды				
10	-20	-20	-12	-8
20	-24	-23	-18	-8
40	-26	-27	-15	-13
80	Нет данных	-28	-18	Нет данных
ХС ЛВП				
10	+8	+6	+5	+3
20	+10	+5	+6	+4
40	+10	+4	+5	+6
80	Нет данных	+2	+7	Нет данных

Статины снижают уровень ТГ в среднем на 15–20 %.

Влияние статинов на уровень ХС ЛВП до конца не изучено. Оно может быть связано как с ингибированием активности белка, переносящего эфиры холестерина, так и с уменьшением пула частиц ЛОНП и ЛНП в плазме крови вследствие их усиленного катаболизма. В сравнительных исследованиях показано, что розува-, симва- и флувастатин в большей степени повышают уровень ХС ЛВП, чем другие статины. В целом, статины в низких и средних дозах повышают уровень ХС ЛВП на 6–10 % (см. табл. 11). Статины не влияют на уровень Лп(а).

Фармакокинетика статинов. Основное место фармакологического действия всех статинов – печень. Статины активно связываются с белками плазмы (> 95 %), за исключением правастатина (50 %). Правастатин и розувастатин являются гидрофильными статинами, остальные – липофильными. Липофильность характеризует способность лекарства проникать в клетки с помощью пассивной диффузии. Минимальная экскреция статинов почками отмечается у аторвастатина и флувастатина. Это обстоятельство необходимо учитывать при назначении статинов больным с хроническими заболеваниями почек.

Максимальный период полураспада в плазме крови у розувастатина (19 часов) и аторвастатина (14 часов) объясняет их более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с другими статинами.

Влияние терапии статинами на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Результаты рандомизированных клинических исследований со статинами продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности как в исследованиях по первичной, так и вторичной профилактике. В этих исследованиях, которые длились не менее 5 лет, принимали участие свыше 100 000 пациентов. Снижение уровня ХС ЛНП на монотерапии статинами сопровождалось достоверным уменьшением частоты осложнений атеросклероза, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный и фатальный ИМ, МИ, периферический атеросклероз. Достоверное снижение общей смертности на терапии статинами было документировано в исследованиях по вторичной профилактике: 4S (симва 20–40), LIPID (права 40), HPS- (симва 40), ASCOT-LLA (аторва 10), CARDS (аторва 10) PROVE –IT-TIMI 22 и TNT (аторва – 80) и по первичной профилактике – JUPITER – (розува 20), WOSCOPS – (права 20–40).

Переносимость статинов и побочные эффекты. Аторвастатин, симвастатин и ловастатин и более 30 % современных лекарственных средств метаболизируются через изоформу цитохрома P450 CYP3A4, флувастатин – через изоформу 2C9, розувастатин – через изоформу 2C19. Побочные эффекты при лечении статинами редки и связаны главным образом или с повышением активности сывороточных трансаминаз, или с развитием миопатии.

Статины и печень. Биохимический мониторинг ферментов АСТ/АЛТ остается основным критерием оценки функции печени во время терапии статинами. В настоящее время для оценки дисфункции печени также рекомендуется определять прямой билирубин. Если активность АСТ/АЛТ ≥ 3 ВПН – статины нужно отменить. Если активность АСТ/АЛТ ≤ 3 ВПН – лечение можно продолжить с периодическим (один раз в 3 месяца) контролем ферментов. Если установлена четкая причинно-следственная связь повышения ферментов с приемом статина, тогда препарат нужно отменить и перейти на альтернативную терапию (эзетимиб). Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана.

Статины и мышечная система. В исследованиях 4S, LIPID, PROSPER, LIPS, HPS, ASCOT-

LLA частота повышения КФК >10 ВПН с миопатиями или без них на фоне приема статинов встречалась в 0,17–0,27 % случаев. По данным мета-анализа среди 875 000 пациентов, получавших статины, рабдомиолиз был зарегистрирован у 42 больных (0,005 %). Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у лиц пожилого возраста, женщин, больных с почечной/печеночной недостаточностью, гипотиреозом, а также в случаях сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и антибиотиками – макролидами. С точки зрения особенности фармакокинетики статинов, миопатии чаще наблюдаются у лиц, принимающих статины, которые метаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P-450.

Предупреждение миопатии.

– Если у пациента на терапии статинами повысилась активность КФК и появились мышечные симптомы, необходимо исключить другие причины повышения фермента: интенсивные физические нагрузки, травма, ушибы, лихорадка, гипотиреоз, инфекции, отравление СО, полимиозиты, дерматомиозиты, злоупотребление алкоголем, наркотики (кокаин, амфетамин, героин).

– Перед назначением статинов необходимо провести анализ на уровень КФК. У лиц пожилого возраста с гипотиреозом, СД 2-го типа, субтильным телосложением, ХПН, получающих комбинированную терапию статинов с фибратами, определение КФК рекомендуется повторять через каждые 3 месяца в течение первого года терапии. Мониторинг КФК у больных без симптомов миопатии, получающих терапию статинами, не требуется.

– Если у пациента появляются симптомы миопатии и исключены ее вторичные причины, независимо от уровня КФК, статин следует отменить. Если при повторном назначении того же статина симптомы возвращаются, необходимо назначить другой статин (например, заменить липофильный статин на гидрофильный) или же другое гиполипидемическое средство.

– Если у пациента появляется бессимптомное повышение КФК < 5 ВПН, терапия статинами может быть продолжена с последующим мониторингом уровня КФК каждый месяц до его нормализации.

Особую осторожность при назначении статинов необходимо соблюдать у больных, принимающих антибиотики – макролиды, у лиц, перенесших тяжелую травму или большую полостную операцию.

На фоне приема статинов возможны побочные явления со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, неприятные ощущения в области печени, запоры) и нервной системы (бессонница, головные

боли и т.д.). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2—3 недель лечения или после снижения дозы.

Итак, перед назначением статинов необходимо взять анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4—6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ). При титровании дозы в первую очередь надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз печени более трех ВПН необходимо повторить анализ крови. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии.

Пациентам с очень высоким риском, а также тем, у кого возможны побочные эффекты на фоне приема высоких доз статинов (одновременный прием препаратов, конкурирующих со статинами за систему цитохрома P450 изоформа 3A4: антагонисты кальция, тиазидные диуретики, антибиотики-макролиды, цитостатики, фибраты, никотиновая кислота), целесообразно начать терапию с комбинации гиполипидемических средств, действующих на разные метаболические пути повышения уровня холестерина: статин + эзетимиб 10 мг, статин + никотиновая кислота, статин + СЖК.

Если ЦУ на фоне терапии высокими дозами статинов достигнуть не удастся, то к статину следует добавить эзетимиб 10 мг/сут, что должно сопровождаться дополнительным снижением уровня ХС ЛНП на 20—25 %.

Противопоказания. Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ > 3 ВПН, КФК > 5 ВПН). Статины не рекомендуется назначать детям, а также пациентам с повышенной чувствительностью (аллергией) к ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы.

Статины абсолютно противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Предостережения. С осторожностью нужно назначать статины лицам с заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с умеренной гиперферментемией, декомпенсированным СД 2-го типа, а также субгильным женщинам старше 65 лет, получающим много препаратов (риск миопатии и развития СД).

6.2.1.2. Ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб)

Регуляция уровня ХС в крови зависит от трех механизмов метаболизма: абсорбции пище-

вого ХС, синтеза эндогенного ХС и экскреции/реабсорбции билиарного ХС. Однако при повышении продукции и/или снижении катаболизма ХС происходит его избыточное накопление. Недавно появился принципиально новый класс гиполипидемических средств — селективные ингибиторы абсорбции экзогенного и билиарного ХС. В России из указанного класса препаратов зарегистрирован эзетимиб.

Механизм действия эзетимиба. Ингибирующий эффект эзетимиба на абсорбцию ХС и растительных стеролов происходит за счет блокирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. При этом препарат не оказывает влияния на абсорбцию в кишечнике жирорастворимых витаминов. Мишенью для эзетимиба является белок типа Ньюмана — Пика (the Niemann — Pick C1 like 1), который играет важную роль в транспорте ХС в эпителии тонкой кишки. Эзетимиб ингибирует абсорбцию пищевого и билиарного ХС, в результате чего снижается содержание ХС в печеночной клетке, что в свою очередь ведет к компенсаторному увеличению числа рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцита и снижению концентрации ХС в плазме крови.

Влияние эзетимиба на липопротеины плазмы. Монотерапия. В минимальной дозе 5 мг в сутки эзетимиб снижает уровень ХС ЛНП на 15,7 %, в терапевтической дозе 10 мг в сутки — на 18,5 %. Эзетимиб снижает уровень ТГ на 6—8 % и повышает уровень ХС ЛВП на 2—4 %. Эзетимиб применяют главным образом в комбинированной терапии со статинами больным с ИБС и ГЛП, а также лицам с высоким риском осложнений атеросклероза, которые нуждаются в значительном снижении уровня ХС ЛНП.

Комбинированная терапия со статинами. Эзетимиб можно комбинировать с любым из статинов во всем диапазоне доз. Комбинация эзетимиб + симвастатин существенно повышает возможность достижения целевого уровня ХС-ЛНП. Комбинация эзетимиба и статина особенно показана больным, которые не переносят высокие дозы статинов.

Наличие почечной недостаточности значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Такие пациенты относятся к категории очень высокого риска. Им целесообразно начинать гиполипидемическую терапию с комбинации статин + эзетимиб 10 мг. В рандомизированном, многоцентровом исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) показано, что комбинированная терапия статин/эзетимиб ведет к снижению ССР у боль-

ных с ХПН (в том числе находящихся на гемодиализе) на 17 %.

Предостережение и противопоказания. Терапия эзетимибом не рекомендуется детям, а также лицам, принимающим циклоспорин, холестирамин и имеющим повышенный уровень ферментов АСТ, АЛТ и КФК.

Взаимодействие с другими препаратами. Клинически значимых взаимодействий между эзетролом и препаратами, метаболизирующимися через изоформы цитохрома Р450 СYP 1A2, 2C9 и 3A4, нет.

6.2.1.3. Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)

К СЖК относятся: холестирамин, колестипол, колесевелам.

Механизм действия. Механизм действия СЖК заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника и выведении их с фекальными массами. В результате частично блокируется энтеропеченочный путь рециркуляции ХС в составе желчных кислот. Снижение поступления ХС в печеночную клетку сопровождается увеличением числа ЛНП рецепторов на ее поверхности и снижением уровня ХС ЛНП в плазме на 5–30 %. СЖК могут повышать уровень ТГ. Повышение уровня ТГ обусловлено компенсаторным повышением синтеза в печени эндогенных ЛОНП. *СЖК противопоказаны больным с выраженной ГТГ (ТГ > 4,0 ммоль/л).*

Место СЖК в терапии нарушений липидного обмена. Так как в РФ СЖК в настоящее время отсутствуют в аптеках, то в рекомендациях отражены общие положения по месту этих препаратов в коррекции ГХС. **Холестирамин**, первый препарат из группы СЖК. Это полимер, содержащий аммониевые группы, в просвете кишечника обменивает ионы хлора на ионы желчной кислоты. Препарат применяют в дозе 8–24 г в сутки, разделяя ее на 2–3 приема. Холестирамин уменьшает уровень ОХС в среднем на 20 %. **Колестипол** – высокомолекулярный, нерастворимый сополимер диэтилентриамин и 1-хлор-2,3-эпоксипропана. Подобно холестирамину, колестипол является нерастворимым анионообменным соединением, но с несколько меньшей способностью связывания солей желчных кислот. Высшая доза колестипола составляет 30 г/сут. Влияние на липопротеиды и побочные эффекты колестипола такие же, как и у холестирамина. **Колесевелам**, за счет алкилированных аминов в его составе, повышает связывающую способность по отношению к солям желчных кислот. Основным преимуществом этого препарата является отсутствие взаимодействия с другими лекарствами и меньшее количество

побочных явлений со стороны ЖКТ. СЖК изучались в исследованиях с ангиографическими конечными точками, в которых была показана возможность замедления прогрессирования атеросклероза по данным коронарографии.

СЖК можно назначать детям, а также беременным женщинам.

Побочные эффекты. Холестирамин и колестипол часто вызывают запоры, метеоризм, диспепсию и неприятные вкусовые ощущения. Колесевелам имеет меньшее количество побочных явлений.

Противопоказания. СЖК абсолютно противопоказаны пациентам с выраженной ГТГ (III, IV, V типы ГЛП).

Лекарственные взаимодействия. Холестирамин препятствует всасыванию железа и фолиевой кислоты. Детям, принимающим холестирамин, рекомендовано добавлять препараты железа и фолиевой кислоты при длительной терапии. При приеме СЖК нарушается всасывание дигоксина, L-тироксина, варфарина, гидрохлортиазида, правастатина и флувастатина. Во избежание нарушения всасывания этих препаратов СЖК рекомендуется применять с интервалом 60–90 мин после приема основных препаратов. В табл. 12 суммированы рекомендации по медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии.

Таблица 12

Рекомендации по медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии*

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначить один из статинов до максимально рекомендуемой дозы, или до максимально переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП	I	A
В случае непереносимости статина назначить эзетимиб	IIb	C
Если целевой уровень ХС ЛНП не удается достичь на монотерапии статинами, следует прибегнуть к комбинированной терапии, добавляя к статинам эзетимиб	IIb	C

* Адаптировано из «ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia» с разрешения.

6.2.2. Терапия пациентов с гипертриглицеридемией

6.2.2.1. Дериваты фибровой кислоты (фибраты)

Дериваты фибровой кислоты (фибраты) применяют в клинической практике более 60 лет. Фибраты преимущественно снижают уровень ТГ, умеренно повышают уровень ХС ЛВП

и обладают рядом плейотропных эффектов. Фибраты влияют на активацию ядерных рецепторов PPAR α (альфа-рецепторы, активация которых ведет к пролиферации пероксисом – органелл, вырабатывающих ферменты, усиливающие активность, в частности липопротеинлипазы). В Российской Федерации зарегистрированы два препарата из класса фибратов: фенофибрат и ципрофибрат. В табл. 13 представлены основные характеристики фибратов.

Таблица 13

Дериваты фибровой кислоты (суточные дозы)

Торговое название	Действующее вещество	Период полураспада, ч	Суточные дозы, мг
Фенофибрат	Фенофибриковая кислота 200 мг	22	145–400
Ципрофибрат	Ципрофибриковая кислота 1–2 х	82	100–200

Механизм действия и фармакологические эффекты. Фибраты снижают концентрацию ТГ, повышают уровень ХС ЛВП и умеренно снижают ХС ЛНП. Фибраты назначают главным образом при ДЛП IIb, IV, V типов в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП у пациентов с МС, СД 2-го типа, семейной комбинированной гиперлипидемией и семейной эндогенной ГТГ. Фибраты влияют на состав частиц ЛНП, переводя их из мелких и плотных в более крупные и менее атерогенные частицы. Фибраты снижают активность белка, переносящего эфиры ХС, что сопровождается повышением уровня ХС ЛВП. Фибраты стимулируют обратный транспорт ХС и повышают синтез желчных кислот в печени. Фибраты третьей генерации (фено- и ципрофибрат) не повышают литогенность желчи. Фенофибрат можно комбинировать с симва-, аторва-, флува- и розувастатином.

Плейотропные эффекты фибратов. Фибраты, так же как и статины, обладают плейотропными эффектами, которые проявляются снижением медиаторов воспаления. В рандомизированных исследованиях **FIELD** и **ACCORD**, в которых участвовало свыше 20 000 пациентов с СД 2-го типа, показано положительное влияние фенофибрата на снижение частоты микроциркуляторных осложнений, присущих СД. В частности, в группе, принимавшей фенофибрат, статистически значимо снижалось количество ампутаций, операций по коррекции диабетической ретинопатии, микроальбуминурии по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Переносимость и побочные эффекты. Фибраты противопоказаны при переносимости препарата, печеночной недостаточности, циррозе печени, тяжелой почечной недостаточности (при клиренсе креатинина <20 мл/мин), лицам в возрасте < 18 лет, наличии в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности.

С осторожностью фибраты назначаются при печеночной и/или почечной недостаточности, желчно-каменной болезни, гипотиреозе; пациентам, злоупотребляющим алкоголем, лицам пожилого возраста, при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Во время беременности и в период кормления грудью назначать фибраты не рекомендуется.

6.2.2.2. Никотиновая кислота и ее производные

В клинической практике для коррекции нарушений липидного обмена применяют как саму никотиновую кислоту (ниацин), так и формы замедленного высвобождения (ниаспан, эндурацин).

Механизм действия и фармакологические эффекты. Основной эффект НК заключается в ингибировании синтеза ЛОНП в печени. Ингибирование синтеза ЛОНП приводит к снижению уровня ХС ЛНП. По сравнению с другими гиполипидемическими препаратами НК максимально повышает уровень ХС ЛВП. Повышение уровня ХС ЛВП происходит в основном за счет фракции ЛВП-2. НК в суточной дозе 2,0–4,0 г приводит к снижению уровня общего ХС на 8–20 %, ХС ЛНП – на 25 %, ТГ – на 20–55 %; Лп(а) – на 30 %; повышению уровня ХС ЛВП на 25–30 %. Снижение уровня ТГ проявляется в первые 4 дня, а уровня общего ХС и ХС ЛНП гораздо позднее – через 3–5 недель от начала лечения. *НК – единственный препарат, снижающий уровень Лп(а).* Формы НК замедленного высвобождения лучше переносятся, но обладают меньшей гиполипидемической активностью.

Место НК в терапии дислипидемии. Основным показанием для назначения НК является ГТГ. Ее также назначают при умеренно повышенном уровне ХС ЛНП, низком уровне ХС ЛВП и при повышенных значениях Лп(а). При выраженной ГХС НК может комбинироваться с небольшими дозами статинов, фибратов или СЖК. НК показана при лечении больных дислипидемией и атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Влияние терапии НК на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Влияние терапии НК на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность изучено в рандомизированных кли-

нических исследованиях Coronary Drug Project (CDP), Stockholm Ischemia Heart Study (SIHS), HATS, HDL Atherosclerosis Treatment Study. В этих исследованиях наблюдали достоверное снижение случаев нефатальных ИМ на 25 %, снижение смертельных исходов от ИБС — на 36 %, общей смертности — на 11 %.

Побочные эффекты НК. При лечении НК основной проблемой является плохая переносимость и выраженные побочные эффекты: покраснение, сухость и зуд кожи, акантоз (acantosis nigrans), гастрит, гепатит, повышение мочевой кислоты.

Дилятация сосудов, сопровождающаяся покраснением кожных покровов, приливами, обусловлена выбросом в кровоток простаглицлина и простаглицлинов D2 и E2 сразу после приема НК. Побочные эффекты со стороны печени проявляются в повышении трансаминаз. В редких случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Неблагоприятные метаболические эффекты включают ухудшение углеводного обмена (10 % пациентов), гиперурикемию (5–10 % пациентов). Миопатия может развиваться на фоне комбинированной терапии НК со статинами и фибратами. Боли в животе возможны в 20 % случаев.

Для минимизации побочных эффектов и улучшения приверженности к терапии НК рекомендуется:

- Начинать терапию с малых доз и постепенно увеличивать дозу с 0,25–0,5 до 2–4 г с интервалом в одну неделю.
- Применять аспирин за 30 мин до приема НК для подавления высвобождения простаглицлина D2.
- Принимать НК только во время еды.
- Не принимать НК с горячими напитками, алкоголем.
- Начинать терапию с короткодействующих препаратов.

В настоящее время в РФ зарегистрировано соединение, состоящего из НК 1000 мг и ларо-пипранта — препарата нивелирующего побочные эффекты НК за счет конкурентного ингибирования рецепторов к простаглицлину D.

Противопоказания и предостережения. Лечение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность при назначении НК соблюдать пациентам с рабдомиолизом в анамнезе, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом. Относительными противопоказаниями являются гипотония, подагра, СД 2-го типа. НК не рекомендуется назначать беременным и кормящим женщинам.

В настоящее время нет убедительных данных о хорошей переносимости и безопасности приема НК у детей младше 16 лет. Формы замедленного высвобождения НК (ниаспан, эндурацин) не должны назначаться пациентам моложе 18 лет. У пожилых пациентов эффективность и переносимость НК в форме замедленного высвобождения одинакова по сравнению с больными молодого возраста. НК следует назначать с осторожностью лицам, злоупотребляющим алкоголем, больным с нестабильной стенокардией, острым ИМ, получающим нитраты, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы. *При необходимости перехода с кристаллической формы НК на форму замедленного высвобождения следует сделать недельный перерыв, чтобы избежать возможного осложнения в виде печеночной недостаточности.*

6.2.2.3. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 ПНЖК [эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты] выделены из рыбьего жира. Гипотриглицеридемическим действием обладает препарат, если содержание в нем Омега-3 ПНЖК (сумма ЭПК и ДГК) составляет не менее 80 %. Пищевые добавки, которые обозначаются как омега ПНЖК, такого количества ЭПК/ДГК не содержат и их эффективность гораздо ниже, чем у препарата, или же вообще отсутствует.

Механизм действия. Омега-3 ПНЖК снижают уровень ТГ плазмы. Однако точный механизм действия до конца не ясен.

Эффективность в клинических исследованиях. Омега-3 ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30 %, существенно не влияя на уровень других ЛП. В исследовании GISSI — Prevenzione назначение Омега-3 ПНЖК больным, перенесшим ИМ, на 42 % снижало число случаев внезапной смерти по сравнению с контрольной группой. Препарат назначали в дозе 1 г в день. Наблюдаемый эффект не был связан с прямым воздействием на уровни липидов и его объяснили возможным антиаритмическим действием испытуемого препарата, хотя в последующем в других исследованиях антиаритмический эффект омега-3 ПНЖК не был доказан.

Рекомендуемые дозы Омега-3 ПНЖК для снижения уровня ТГ составляют 2–4 г/день.

Безопасность и лекарственное взаимодействие. Омега-3 ПНЖК является безопасным препаратом и лишен какого-либо значимого взаимодействия с другими препаратами, хотя его антитромботическое действие может увеличивать риск кровотечений, особенно у лиц, принимающих варфарин.

Таблица 14

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Фибраты наиболее эффективно снижают уровень ТГ	I	B
При непереносимости фибратов применять никотиновую кислоту	IIa	B
Никотиновая кислота + ларопипрант показаны лицам с выраженной реакцией в виде приливов на кристаллическую форму НК	IIa	C
Омега-3 жирные кислоты назначать при непереносимости фибратов или НК или при противопоказаниях к их применению	IIa	B
Статины + никотиновая кислота показаны в случаях ГТГ с низким уровнем ХС ЛВП	IIa	A
Статины + фибраты эффективны для профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных с СД и МС с ГТГ и низким уровнем ХС ЛВП	IIa	C
Возможно использование комбинаций препаратов с n-3 жирными кислотами ^c	IIb	B

В табл. 14 представлены классы и уровень доказанности различных подходов по медикаментозной коррекции ГТГ.

7. ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

7.1. Дети

Лечение статинами у детей (речь идет, как правило, о наследственных нарушениях липидного обмена) может проводиться только по строгим показаниям (см. Приложение 5). Терапия статинами в большинстве случаев назначается мальчикам старше 10 лет, девочкам старше 14–15 лет. Максимальные дозы статинов у детей: ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин – 40 мг/сут, розувастатин – 20 мг/сут. Возможна комбинация статинов с ионнообменными смолами (холестирамин 4–16 г/сут) или ингибиторами абсорбции ХС (эзетимиб 5–10 мг/сут) (табл. 15).

7.2. Женщины

В исследовании HPS не было найдено гендерных различий по конечным результатам в течение 5 лет наблюдения. В исследовании по первичной профилактике JUPITER (розувастатин 20 мг/сут) участвовало 20 % женщин, у которых результаты терапии также ничем не от-

Таблица 15

Рекомендации по выявлению СГХС и принципы наблюдения и терапии

Рекомендации	Класс	Уровень
Наличие наследственной гиперхолестеринемии (СГХС) следует заподозрить в случае развития в семье ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 60 лет	I	C
Рекомендуется подтвердить диагноз клиническими критериями или, при возможности, результатами генетического обследования	I	C
При выявлении случая гетерозиготной СГХС следует обследовать других членов семьи; при возможности рекомендуется провести обследование в форме каскадного скрининга	I	C
Для лечения гетерозиготной СГХС рекомендуется использовать статины в максимально переносимых дозах, при необходимости в комбинации с ингибиторами всасывания ХС и/или СЖК	I	C
Детям родителей с СГХС рекомендуется провести раннюю диагностику для выявления возможной СГХС	I	C
Детям с гомозиготной СГХС может быть назначена медикаментозная терапия и иммуносорбция ЛНП до достижения 10 лет под наблюдением врача-педиатра и специалиста по экстракорпоральной терапии	I	C
Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов из группы высокого риска – < 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 следует добиваться снижения уровня ХС ЛНП на 40–50 % от исходного значения при помощи комбинированной лекарственной терапии	IIa	C

личались от мужчин. Терапия статинами у женщин противопоказана в период беременности и лактации (табл. 16).

Таблица 16

Лечение дислипидемий у женщин

Для первичной профилактики ИБС у женщин из группы высокого риска рекомендуется применение статинов	IB
Применение статинов для вторичной профилактики показано женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам	IA
Применение липидснижающих препаратов не показано при планировании беременности, во время беременности и в процессе грудного вскармливания	IIIa

7.3. Пожилые пациенты

У пожилых пациентов период выведения статинов замедлен. Поэтому потенциальный риск развития осложнений у них выше. В исследовании PROSPER с правастатином 40 мг/сут (средний возраст больных — 78 лет) за 3 года лечения наблюдали снижение числа сердечно-сосудистых событий на 15 %. С точки зрения безопасности назначать статины лицам пожилого возраста нужно с минимальной дозы, причем предпочтение следует отдать гидрофильным статинам (правастатин и розувастатин). Следует учитывать, что у пожилых женщин субтильного телосложения, получающих много препаратов, риск развития миопатии, рабдомиолиза и СД при приеме статинов повышен (табл. 17).

Таблица 17

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение статинов показано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ, так же как и пациентам молодого возраста	I	B
У пациентов пожилого возраста часто встречаются сопутствующие заболевания, которые могут влиять на фармакокинетику лекарств, поэтому липидснижающую терапию рекомендуется начинать с низких доз, с постепенным увеличением дозы до достижения целевого уровня	I	C
Назначение статинов возможно пациентам пожилого возраста, не страдающих ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного выраженного фактора риска помимо возраста	IIa	C

7.4. Больные с сахарным диабетом и метаболическим синдромом

СД и МС, как правило, сопровождаются выраженными нарушениями липидного обмена. Для СД 2-го типа и МС более характерна ГТГ, которая также сочетается с низким уровнем ХС ЛВП и преобладанием мелких, плотных, легко окисляющихся частиц ХС ЛНП. Все эти изменения способствуют развитию атеросклероза. Более того, в сочетании с другими ФР, такими как инсулинорезистентность, гипергликемия, АГ и абдоминальное ожирение, они способствуют патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая осложнения, типичные для диабета, — диабетическая ретинопатия, нейропатия, поражение артерий нижних конечностей. Адекватная терапия пациентов с СД

и МС должна проводиться под наблюдением эндокринологов и кардиологов. Ряд многоцентровых, рандомизированных исследований показал несомненную эффективность статинов в коррекции ДЛП и существенном снижении числа сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД (4S, CARDS). Исследования по влиянию фибратов на коррекцию ДЛП и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений не показали очевидной эффективности для большинства пациентов (FIELD, ACCORD), за исключением группы лиц, имеющих выраженную ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП. У них наблюдали значимое уменьшение как макро-, так и микрососудистых осложнений СД. Именно в когорте больных с МС и СД, наряду с оценкой достижения целевого уровня ХС ЛНП, следует при уровне триглицеридов > 2,25 ммоль/л применять дополнительный показатель целевого уровня — ХС, не связанный с ХС ЛВП (ХС не ЛВП) (см. табл. 7). Сахарный диабет 1-го типа, особенно если ему сопутствует микроальбуминурия, обычно сочетается с гиперхолестеринемией и требует терапии статинами до снижения уровня ХС ЛНП как минимум на 30 %. Основные принципы по оценке липидного профиля и его коррекции у больных МС и СД приведены в табл. 18 и 19.

Таблица 18

Характеристика дислипидемии при МС и СД 2-го типа

Дислипидемия при МС проявляется повышенными уровнями ТГ, апоВ, мелких ЛНП, а также низким уровнем ХС ЛВП и апоА1

ХС не-ЛВП или уровень апоВ являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии

Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ является простым маркером, позволяющим выявить пациентов с МС из группы высокого риска

7.5. Больные с острым коронарным синдромом

Результаты исследований и мета-анализов подтверждают целесообразность раннего назначения статинов у больных с ОКС. Стадины рекомендуется назначать в высоких дозах (аторвастатин 80 мг/день) в течение первых 4 дней госпитализации при любой форме ОКС. Если известен исходный уровень ХС ЛНП, дозу препарата следует подбирать до достижения уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Менее интенсивная терапия показана пациентам с риском развития побочных явлений (например, пациентам пожилого возраста при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможной

Таблица 19

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеванием почек рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП независимо от исходной концентрации как минимум на 30 % назначением статинов (в некоторых случаях показана комбинированная терапия)	I	C
У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ или ХЗП, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более ФР или с признаками поражения органов-мишеней, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии является уровни Хс неЛВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и апоВ100 < 80 мг/дл	I	B
У пациентов с СД 2-го типа без других ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня Хс неЛВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апоВ < 100 мг/дл	I	B

метаболической конкуренции статинов с другими лекарственными препаратами). Уровень липидов в крови следует повторно проверить через 4–6 недель, чтобы убедиться в достижении целевого значения ХС ЛНП и отсутствии повышения сывороточных ферментов; в зависимости от полученных результатов принимается решение о дальнейшей дозировке статинов.

Таким образом, пациенту, поступившему с подтвержденным диагнозом ОКС, нужно назначить терапию статинами. Если в силу каких-то обстоятельств это не удастся сделать в первые дни от начала заболевания, то начать прием статина больной должен до выписки из стационара, что существенно повышает его приверженность к дальнейшей терапии вне стационара и значительно снижает риск повторных сердечно-сосудистых осложнений (ишемический инсульт, повторный ОКС, внезапная смерть).

Особенности назначения статинов больным, которым планируется чрескожное коронарное вмешательство. Показано, что кратковременное назначение аторвастатина до выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в

дозе 40–80 мг снижает риск развития ИМ во время процедуры и в ближайшее время после нее у пациентов со стабильной стенокардией и ОКС. Позднее в исследовании ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) это наблюдение было подтверждено. Таким образом, кратковременное (3–4 дня) назначение статинов в высоких дозах оправдано перед выполнением ЧКВ у всех пациентов (класс рекомендаций и уровень доказанности Па,В).

7.6. Больные с сердечной недостаточностью и пороками сердца

Развитие СН увеличивает риск смерти в 3–4 раза. Результаты рандомизированных исследований показали, что на фоне интенсивной терапии статинами снижается частота госпитализации по поводу обострения СН у пациентов с хронической и острой формами ИБС в среднем на 27 %. В то же время нет достоверных свидетельств того, что статины могут предотвращать развитие СН у пациентов с кардиопатией не ишемической этиологии.

Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень ОХС и ХС ЛНП обычно ниже, чем у пациентов без СН. Хотя в неконтролируемых исследованиях у больных с СН наблюдали положительный эффект от приема статинов, результаты рандомизированных исследований это наблюдение не подтвердили. В исследовании CORONA (The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) у пациентов с СН, получавших статины, не наблюдали каких-либо преимуществ в снижении смертности от ССЗ по сравнению с теми, кто их не получал. В рандомизированном исследовании GISSI-HF показано небольшое, но статистически достоверное влияние Омега-3 ПНЖК на конечные точки лечения (снижение смертельных исходов от всех причин и числа госпитализации по поводу СН) у больных с СН различной этиологии. Эти результаты позволяют рекомендовать больным с СН Омега-3 ПНЖК в качестве средства вторичной профилактики в дозе 1 г/день.

Пороки сердца. Существует взаимосвязь между развитием аортального стеноза и уровнем ХС ЛНП и Лп(а). Также существует предполагаемая взаимосвязь между уровнем ХС и повышенным риском кальцификации клапанов – биопротезов. В ранних неконтролируемых исследованиях наблюдали положительное влияние агрессивной липидснижающей терапии на предотвращение прогрессирования аортального стеноза. Однако это наблюдение не под-

твердилось в рандомизированном исследовании. Тем не менее у больных с аортальными пороками или перенесших операцию по имплантации клапана — биопротеза, терапия статинами оправдана в случаях сопутствующей ИБС или высокого риска ее развития (табл. 20).

Таблица 20

Рекомендации (класс и уровень доказанности) по лечению дислипидемией у пациентов с СН и пороками сердца

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
n-3 ПНЖК в дозе 1 г/день целесообразно добавлять к терапии пациентов с СН (класс II–IV по NYHA)	IIb	B
Использование статинов с целью снижения уровня ХС не показано пациентам с умеренной и выраженной СН (класс III–IV по NYHA)	III	A
Проведение липидоснижающей терапии не показано пациентам с пороками сердца без коронарной патологии	III	B

Примечание. NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

7.7. Больные с аутоиммунными заболеваниями

В последних Европейских рекомендациях по коррекции дислипидемии нет указаний на целесообразность проведения профилактической липидоснижающей терапии у пациентов только на том основании, что у них имеется аутоиммунное заболевание. Вместе с тем при сочетании аутоиммунного заболевания с ИБС терапия статинами показана (табл. 21).

Таблица 21

Рекомендации по лечению дислипидемии при аутоиммунных заболеваниях

Рекомендации	Класс	Уровень
Проведение профилактической липидоснижающей терапии только на основании наличия у пациента аутоиммунного заболевания не показано	III	C

Больные с остеопорозом. Терапия статинами не повышает риск развития остеопороза. У больных с клиническими признаками остеопороза и сопутствующими ИБС и ГХС показана терапия статинами (IIaC).

7.8. Больные с хронической почечной недостаточностью

Больные с ХПН, получающие монотерапию статинами, имеют повышенный риск миопатии и рабдомиолиза. У лиц со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин рекомендуют назначать аторвастатин, так как лишь 2 % препарата выводится почками. Альтернативная терапия — назначение флувастатина в дозе 40 мг/сут. В рандомизированных исследованиях [4D (аторвастатин 20), AURORA (розувастатин 10)] у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, не наблюдали снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании SHARP комбинация симвастатина с эзетимибом у больных с различной степенью (ХПН) на 16 % снижала частоту сердечно-сосудистых осложнений и не вызывала серьезных побочных явлений (табл. 22).

Следовательно, в арсенале врача есть три варианта назначения статинов у больных с ХПН: аторвастатин в дозе 10–20 мг, флувастатин в дозе 40 мг, симвастатин (20 мг) в комбинации с эзетимибом (10 мг). Естественно, что в этих случаях терапию нужно начинать с минимальных доз перечисленных препаратов при тщательном контроле уровня ферментов АСТ, АЛТ, КФК.

Таблица 22

Рекомендации по проведению липидоснижающей терапии у пациентов с умеренными и тяжелыми хроническими заболеваниями почек (стадии 2–4)

Рекомендации	Класс	Уровень
ХБП являются фактором риска развития ССЗ, поэтому основной целью терапии является снижение уровня ХС ЛНП	I	A
Статины замедляют прогрессирование почечной дисфункции и отодвигают время терминальной стадии ХБП, требующей проведения диализа	IIa	C
Статины показаны при выраженной протеинурии (> 300 мг/день), так как они снижают ее уровень	IIa	B
Гиполипидемическая терапия у больных с ХБП должна сопровождаться достижением уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (менее 70 мг/дл)	IIa	C

7.9. Больные, перенесшие операцию по трансплантации сердца и почек

С учетом того, что ловастатин, симвастатин и аторвастатин катаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P450, их необходимо назна-

чать с осторожностью больным, перенесшим трансплантацию органов и получающим цитостатики. При вторичной ГЛП рекомендуется назначать флувастатин (40–80 мг) или розувастатин (5–10 мг) в сутки. В табл. 23 приведены рекомендации по коррекции ДЛП у больных, перенесших трансплантацию органов.

Таблица 23

Рекомендации по лечению ДЛП у пациентов, перенесших трансплантацию органов

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов, перенесших трансплантацию, необходимо контролировать основные ФР развития ССЗ (АГ, ДЛП, курение, СД и МС, избыточная масса тела)	I	C
В качестве средства первой линии терапии показаны статины. Лечение нужно начинать с низких доз, постепенно повышая дозу до достижения целевого уровня ХС ЛНП. Контроль ферментов в начале терапии не реже 1 раза в месяц (опасность миопатии из-за сопутствующего приема циклоспорина!)	IIa	B
У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии тяжелой ДЛП и высокого остаточного риска, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах, показана комбинированная терапия: добавление эзетимиба при ГХС, фибратов или НК при ГТГ и/или низком уровне ХС ЛВП	IIb	C

Больные, перенесшие операции на сосудах сердца. Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на коронарных сосудах. Рекомендуется достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л (IC).

7.10. Больные с заболеваниями 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 атеросклероза коронарных артерий. В то же время больные не всегда получают адекватное лечение.

В Европейских рекомендациях приведены следующие указания по коррекции нарушений

липидного обмена в зависимости от той или иной локализации атеросклероза.

Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей. Гиполипидемическая терапия замедляет прогрессирование атеросклероза в сосудах нижних конечностей. Недавний анализ результатов 18 исследований с участием более 10 000 пациентов показал, что снижение уровня ХС у них было связано с уменьшением частоты развития ССЗ на 20 %.

Атеросклероз сонных артерий. В ряде исследований продемонстрирована положительная динамика показателя ТИМ сонных артерий под влиянием гиполипидемической терапии. Метаанализ результатов 10 исследований с участием 3443 пациентов выявил значительное замедление темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов, получавших статины, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Метаанализ исследований, в которых участвовало более 90 000 пациентов, показал, что прием статинов сопровождался снижением на 21 % частоты развития ишемических инсультов; при этом наблюдалась отчетливая взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением показателя ТИМ сонных артерий.

Аневризма абдоминального отдела аорты. Несмотря на то что аневризма абдоминального отдела аорты является эквивалентом ИБС, в настоящее время нет результатов исследований, целенаправленно изучавших возможности гиполипидемической терапии у пациентов с этой патологией. По мнению экспертов, терапия статинами при аневризме абдоминального отдела аорты необходима.

Атеросклероз абдоминального отдела аорты и ее ветвей. В 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 операции. Результаты по проведению липидоснижающей терапии у пациентов с атеросклерозом почечных артерий практически отсутствуют. Тем не менее эксперты считают, что статины показаны пациентам с атеросклерозом абдоминального отдела аорты и ее ветвей (класс и уровень доказанности IIaC).

В литературе и рекомендациях практически не освещаются особенности атеросклеротического поражения непарных висцеральных ветвей аорты. Вместе с тем атеросклероз брюшной аорты (БА) и ее непарных висцеральных ветвей ведет к ишемии органов пищеварения. При ангиографическом исследовании атеросклероз непарных висцеральных ветвей выявляется у 54 %

больных, изолированный стеноз чревного ствола в общей популяции встречается в 45 % случаев, верхней брыжеечной артерии – в 18,4 %, гастродуоденальной артерии – в 1,2 %, общей печеночной артерии – в 1 %, селезеночной артерии – в 1 %, нижней брыжеечной артерии – в 15,4 % случаев.

У 66,3 % больных с ангиографически подтвержденным окклюзионным поражением непарных висцеральных ветвей отмечается бессимптомное течение, хроническая абдоминальная ишемия диагностируется у 3,2 % больных, находящихся на стационарном лечении по поводу хронического панкреатита. Терапия дислипидемии при атеросклеротическом поражении висцеральных ветвей в принципе мало чем отличается от таковой, которая проводится у пациентов высокого риска. Однако необходимо учитывать, что при нарушении функции печени и поджелудочной железы, что возможно при атеросклерозе чревного ствола и при повышении печеночных ферментов, назначение статинов требует более частого контроля за безопасностью терапии (табл. 24).

Таблица 24

Рекомендации по проведению липидоснижающей терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий

Рекомендации	Класс	Уровень
Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с высоким риском развития ССЗ, поэтому пациентам рекомендуется проведение липидоснижающей терапии	I	A
Использование статинов рекомендуется для снижения темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий	I	A
Использование статинов рекомендуется для предотвращения прогрессирования аневризмы аорты и атеросклеротического поражения ее периферических ветвей	I	C

7.11. Больные с инсультом

Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта. Между наличием ДЛП и развитием ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки существует тесная взаимосвязь. Назначение статинов (аторвастатин 10) у больных с АГ и с повышенным уровнем ХС ЛНП снижает риск развития ишемического инсульта. У пациентов с атеротромботической природой инсульта статины эффективны, в то же время при геморрагическом инсульте назна-

чение статинов не дает положительных результатов (табл. 25).

Таблица 25

Рекомендации по проведению липидоснижающей терапии в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с высоким общим риском развития ишемического инсульта рекомендуется назначать статины до достижения терапевтического уровня ХС ЛНП	I	A
Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт и ТИА, обусловленные атеросклерозом мозговых артерий	I	A
Статины не эффективны при геморрагическом инсульте	IIb	C

7.12. Больные с ВИЧ-инфекцией

У ВИЧ-инфицированных пациентов обычно снижены уровни ОХ, ХС ЛНП и ХС ЛВП и повышен уровень ТГ. Активная антиретровирусная терапия (ААТ) вызывает повышение уровня ХС ЛНП с превалированием в составе липопротеидов мелких плотных частиц ЛНП, что удваивает риск сердечно-сосудистых осложнений у этих больных. Изменение в рационе питания, регулярная физическая активность и перевод на другой режим ААТ положительно влияют на состав липопротеидов плазмы, однако многие пациенты нуждаются в назначении гиполипидемических препаратов. Существует опасность лекарственного взаимодействия между липидоснижающими препаратами и антиретровирусными средствами. Препаратами выбора в случаях ГХС являются статины (табл. 26). Различные статины могут по-разному взаимодействовать с антиретровирусными препаратами; симвастатин противопоказан пациентам, получающим антиретровирусную терапию на основе ингибиторов протеазы; с осторожностью следует применять комбинацию розувастатина с лопинавиром/ритонавиром. Для пациентов, которые не переносят статины, препаратом выбора может быть эзетимиб.

Таблица 26

Рекомендации по проведению липидоснижающей терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов

Рекомендации	Класс	Уровень
ВИЧ-инфицированные пациенты с ДЛП относятся к категории высокого ССР и им рекомендуется проведение липидоснижающей терапии преимущественно статинами до достижения целевого уровня ХС ЛНП	IIa	C

8. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В настоящее время в мире для лечения тяжелых форм ДЛП применяются экстракорпоральные методы, такие как иммуносорбция ЛНП и Лп(а), каскадная плазмофильтрация (КПФ), плазмасорбция (ПС), гемосорбция (ГС), преципитация ЛНП гепарином.

Иммуносорбция ЛНП (аферез ЛНП). Во время этой процедуры плазма протекает поочередно через две иммуносорбционные колонки. Метод позволяет селективно удалять из плазмы крови атерогенные ЛНП, Лп(а), сохраняя при этом в плазме белки, ферменты, гормоны, витамины, ЛВП.

Процедуры проводят с интервалом 1 раз в неделю больным с гомозиготной ГХС и 2 раза в месяц больным с гетерозиготной ГХС. В результате длительного лечения (1,5–2 года) у этих больных уровень ХС ЛНП снижается на 50–75 %, уровень ХС ЛВП возрастает на 24 %, нормализуются уровни фибриногена и СРБ, снижается вязкость крови, восстанавливается функция эндотелия.

Наряду с улучшением биохимического профиля у больных возможна регрессия кожных ксантом, прекращение или существенное уменьшение числа приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. По результатам селективной коронарографии отмечена стабилизация, а в ряде случаев регрессия атеросклеротических бляшек. Больные хорошо переносят процедуры ЛНП афереза без каких-либо серьезных осложнений.

Отечественный опыт длительного лечения детей с гомозиготной формой СГХС методом ЛНП афереза показывает отсутствие каких-либо отклонений в их умственном и физическом развитии, изменений в гормональных, биохимических и гематологических показателях. Процедуры иммуносорбции ЛНП, как и все другие экстракорпоральные процедуры, проводятся в сочетании с медикаментозной гиполипидемической терапией, за исключением ряда случаев, о которых упоминается ниже.

КПФ выполняется путем отделения плазмы на сепараторе крови, которая затем протекает через плазменный фильтр, разделяясь на концентрат, содержащий крупномолекулярные ЛНП, Лп(а), ТГ, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая альбумин, ЛВП, IgG, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациенту.

Преципитация ЛНП гепарином (HELP-терапия). В основе метода лежит свойство гепарина

осаждать липиды и липопротеиды, фибриноген, СРБ. Метод особенно показан больным, страдающим ИБС, рефрактерной к общепринятой терапии, и имеющим высокую концентрацию фибриногена. Хороший эффект обусловлен удалением ХС ЛНП и фибриногена.

Прямая адсорбция ЛНП из крови (DALI). Этот метод, в отличие от предыдущих, не требует разделения крови на плазму и клеточные элементы; кровь непосредственно протекает через сорбент, который связывает ХС ЛНП, Лп(а), приводя к снижению их концентрации в крови в среднем на 60–70 % без изменения уровня ХС ЛВП. Показания к применению прямой адсорбции ЛНП те же, что у метода иммуносорбции ЛНП.

Плазмаферез (ПА). Метод ПА заключается в разделении крови на клеточные элементы и плазму с помощью специального плазмофильтра, либо центрифужного сепаратора клеток крови. Метод относительно прост и может выполняться в большинстве клиник. Показаниями для его проведения является семейная и вторичная ГТГ, осложнившаяся острым панкреатитом. Однако метод показан и при других нарушениях липидного обмена, например, у больных рефрактерных к медикаментозной терапии. Рабдомиолиз, тяжелое осложнение терапии статинами, является прямым показанием к проведению ПА. Метод ПА требует адекватного замещения удаляемой плазмы электролитным раствором, 5%-м раствором альбумина или донорской плазмой.

Особенности проведения афереза ЛНП у детей и беременных. Своевременное начало афереза ЛНП предотвращает развитие ИБС у детей, страдающих тяжелыми формами СГХС. Детям с СГХС до 10 лет не рекомендуется назначать статины из-за их системного действия, поэтому аферез ЛНП является у них безальтернативным видом лечения. Основное условие – ребенок должен иметь вес не менее 20 кг.

Аферез ЛНП остается главным видом лечения рефрактерной и наследственной ГХС у беременных, которым противопоказана терапия статинами.

Клиническая эффективность афереза ЛНП и Лп(а)-афереза в сочетании с лекарственной терапией у пациентов с СГХС, по данным литературы, проявляется в снижении на 70–90 % коронарных осложнений по сравнению с группой, получавшей только медикаментозную терапию. В исследовании LAARS показано улучшение перфузии миокарда у больных, получавших аферез ЛНП, но не в группе лекарственной терапии (табл. 27).

Таблица 27

Показания к ЛНП и Лп(а)-аферезу		
Показания	Класс	Уровень
Гомозиготная форма СГХС – абсолютное показание	I	C
Гетерозиготная форма СГХС – тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов	I	C
Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС	IIa	C
Гиперлиппротеинемия(а) (> 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС	IIa	C
Рефрактерные к терапии ДЛП у больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий или операцию АКШ, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов	IIa	C
Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови	IIb	C

Противопоказания к назначению экстракорпоральных процедур включают в себя:

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

Процедуры ЛНП-афереза проводятся только в специализированных отделениях больниц и клиник!

9. ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Несоблюдение пациентами рекомендаций к назначенной терапии является важной проблемой: ухудшается их здоровье, неэффективно используются ресурсы здравоохранения. В реальной практике приверженность к гиплипидемической терапии оказывается ниже, чем в клинических исследованиях. Через один год после начала терапии статинами от 15 до 60 % пациентов прекращают лечение.

Определение и оценка приверженности. Приверженность – это степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача. Наиболее часто приверженность в отношении лекарствен-

ной терапии определяется как прием, по крайней мере, 80 % препарата от должного. Примерами неприверженности к терапии являются прием несоответствующей дозы лекарственного препарата, перерывы, пропуски визитов к врачу.

Факторы, влияющие на приверженность. Неприверженность – это решение, принятое пациентом в результате анализа затрат/выгод, оценки соотношения стоимость+риск/польза вмешательства на основании собственных представлений и доступной информации. При хронических заболеваниях приверженность снижается с течением времени. Все причины, определяющие приверженность к рекомендациям, классифицируют как связанные с пациентом, врачом, характером самой терапии, организационные.

Приверженность к лечению, зависящая от пациента. Нездоровый образ жизни (курение, низкая физическая активность, чрезмерное употребление алкоголя) ассоциируется с низкой приверженностью. Индивидуальные социальные и культурные факторы, информированность о факторах риска также влияют на уровень приверженности. Социальное окружение больного во многом определяет приверженность пациента к терапии.

Врачу необходимо соотносить свою тактику со степенью готовности пациента следовать его рекомендациям. Вначале нужно выяснить, изменил ли пациент что-нибудь в своем образе жизни в связи с заболеванием. Если нет, то намеревается ли изменить? Пациент, который не собирается ничего менять, находится на стадии безразличия (наиболее трудный вариант для врача). У пациента, планирующего изменить образ жизни, следует выяснить, когда он реально готов к этому. Отсутствие определенных сроков соответствует стадии размышления, а намерение начать изменения в течение ближайшего месяца свидетельствует о стадии подготовки. Напротив, если пациент уже изменил образ жизни, важно определить, насколько ему удается поддерживать достигнутые изменения. Пациент, которому это удается в течение, по крайней мере, шести месяцев, находится на стадии удержания приверженности.

Приверженность к терапии, зависящая от врача. Для успешного контроля ФР необходима не только приверженность пациента к рекомендациям, но и приверженность врача предлагаемым принципам терапии. Нередко врач, зная, что пациент не достигает намеченной цели терапии, не предпринимает никаких попыток изменить ситуацию; это расценивается как *терапевтическая инертность*. Терапевтическая инерт-

тность наряду с обычным безразличием может быть связана с недостатком информированности врача, отсутствием у него обучающих материалов, убеждением в том, что пациент не будет следовать большинству рекомендаций. *Для врача важно выявить собственные барьеры к приверженности и попытаться свести их к минимуму.*

Проблемы приверженности, связанные с характером терапии. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии – один из основных факторов, определяющих приверженность лечению. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью. *Прием лекарственных препаратов один, максимум два раза в день значительно улучшает приверженность!* Исследования показывают, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного этому лечению.

Эффективные стратегии для улучшения приверженности. Существуют простые и эффектив-

ные пути для повышения приверженности пациентов к здоровому образу жизни и длительной терапии (табл. 28).

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

Помощь врачу и больному в мониторинге хронического заболевания и его лечения оказывает дневник пациента, который отражает достигнутый больным прогресс и помогает установлению партнерских отношений между врачом и пациентом. На каждом визите необходимо информировать пациентов об уровне липидов, интересоваться изменениями образа жизни, предоставлять пациенту рекомендации в письменном виде.

Взаимоотношения врача и пациента, основанные на доверии, уважении и понимании, спо-

Таблица 28

Пути повышения приверженности к лечению

Оценка готовности

- Оценить понимание заболевания пациентом, его последствий и осложнений.
- Обсудить имеющиеся сомнения и ответить на вопросы больного.
- Информировать пациента об уровне его липидов.
- Согласовать с пациентом целевые уровни липидов.
- Информировать пациента о терапевтическом изменении образа жизни, обеспечить его письменной информацией о назначениях.
- Выявить проблемы, которые беспокоят пациента, помочь ему разработать план выполнения рекомендаций.
- Разъяснить необходимость длительной терапии для достижения стойких положительных результатов.

Подбор индивидуального режима терапии

- Обсудить с пациентом смысл и цели назначаемой терапии.
- Определить вместе с пациентом реальные краткосрочные цели лечения.
- Обсудить с пациентом возможные побочные эффекты препаратов.
- Обучить пациента элементарным приемам самоконтроля за своим состоянием.
- Минимизировать стоимость терапии.

Закрепление достигнутого

- Обсуждать с пациентом результаты лечения во время каждого визита.
- Убедиться, что пациент понял рекомендации по терапии.
- Назначать пациенту дату следующего визита, прежде чем он покинет кабинет.
- Использовать памятки, напоминать пациенту о предстоящем визите по телефону, электронной почте.
- Планировать более частые визиты для пациентов, не приверженных к лечению.
- Выяснить причину пропуска очередного визита.

Обеспечение социальной поддержки

- При согласии пациента дать информацию его ближайшим родственникам о необходимости ежедневной поддержки в вопросах соблюдения предписанных назначений.
- При возможности организовать группы (школы) пациентов для взаимной поддержки, мотивации и обмена опытом.

Взаимодействие с другими специалистами

- Прибегать к помощи медсестер, фельдшеров, фармацевтов, диетологов.
- Направлять пациента к специалистам (диетолог, невролог, эндокринолог) при необходимости консультации по соответствующим проблемам.

способствуют повышению приверженности. Многие пациенты после первого визита не обращаются впоследствии за медицинской помощью, исходят из поля зрения врача и не контролируют уровень липидов. Необходимо активно выяснять у пациента, выполняет ли он рекомендации.

Напоминания по телефону, электронной почте помогают не забыть о приеме препарата. Использование особых упаковок препарата, например, применение коробочек для таблеток с индивидуальными отделениями для каждого дня недели позволяет не только не забыть о времени приема лекарства, но и заметить, когда прием был пропущен.

Для регулярного наблюдения за пациентом можно использовать персонал кабинета врачебного контроля или профилактики, что позволяет повысить эффективность вмешательств по формированию и поддержанию приверженности пациентов к здоровому образу жизни и терапии.

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения липидного обмена являются одним из важных ФР развития и прогрессирования ССЗ. Своевременная и правильная диагностика ГЛП – необходимый компонент рациональной профилактики и терапии атеросклероза.

Объектом особого внимания являются больные с ИБС, атеросклерозом мозговых, периферических артерий и аорты. Именно у них в процессе терапии необходимо стремиться достичь целевых уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в соответствии с требованиями настоящих Рекомендаций. Важным аспектом профилактики ССЗ и атеросклероза является выявление лиц с нарушенным обменом липидов и липопротеидов без клинических проявлений ИБС. У них уровень фатального риска оценивается по таблице «SCORE». В зависимости от установленной категории риска определяется терапевтическая стратегия, в которой не следует ограничиваться только назначением липидокорректирующих препаратов, но также принять все необходимые меры по коррекции других ФР, таких как курение, АГ, гипергликемия, избыточный вес. Только комплексный подход по профилактике и терапии перечисленных состояний может обеспечить ожидаемые результаты по эффективному предупреждению тяжелых осложнений атеросклероза, главным из которых является сердечно-сосудистая смерть.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что предлагаемые рекомендации носят общий характер и поэтому не снимают индивидуальной ответственности врача при принятии конкретного

решения по лечению пациентов, по согласованию с этими пациентами, а в случае необходимости с их родственниками или опекунами тактики и целей терапии. Также в обязанности лечащих врачей входит соблюдение правил и нормативов назначения лекарственных средств и других медицинских пособий в соответствии с существующими официальными стандартами лечения.

11. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 6. Приложение 3.
2. **Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М., Погорелова О.А., Моисеева Н.М., Сивакова О.А.** Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: Пособие для практикующих врачей. М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008.
3. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32, N 14, July.
4. Руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий (перевод на русский последних Европейских рекомендаций) // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 4; Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. 8(1)
5. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6, Приложение 2.
6. **Burge G., Nordestgaard M. John Chapman, Kausik Ray et al.** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31(23). P. 2844–2853.
7. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Stephane Laurent,* John Cockcroft, Luc Van Bortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannattasio, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, Charalambos Vlachopoulos, Ian Wilkinson and Harry Struijker-Boudier on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries // Eur. Heart. J. 2006. Vol. 27 (21). P. 2588–2605. Консенсус экспертов по артериальной жесткости: методологические проблемы и клиническое применение / Пер. на рус. под ред. А.Н. Рогозы и В.Э. Олейникова. М., 2011. 55 с.
8. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)* // Eur. Heart J. 2012 doi: 10.1093/eurheartj/ehs092 First published online: May 3, 2012

12. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Категории риска (адаптировано с изменениями из Европейских рекомендаций по дислипидемиям 2011 г.)

Категория риска	Какие пациенты относятся к категории риска	Риск SCORE, %
Очень высокий	ИБС и другие сердечно-сосудистые заболевания, документированные неинвазивными или инвазивными тестами (КАГ, ЯМР, ЭХОКГ, УЗДГ), перенесенный ИМ, ОКС, операция ревазуляризации миокарда (ангиопластика, АКШ), ишемический инсульт, периферический атеросклероз. Пациенты с СД 2-го типа или СД 1-го типа с органическими поражениями (микроальбуминурия). Пациенты с умеренной или выраженной почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	≥ 10
Высокий	Больные с существенно выраженным одним фактором риска (например, семейная гиперхолестеринемия или выраженная гипертензия)	≥ 5, < 10
Умеренный	Большинство пациентов среднего возраста с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, абдоминальным ожирением, низкой физической активностью, с низким уровнем ХС ЛВП, ГТГ, повышенными уровнями Лп(а), фибриногена, апо В-100, имеющие низкий социальный статус	≥ 1, < 5
Низкий	—	< 1

Приложение 2

Диетические рекомендации для снижения ОХС и ХС ЛПНП

Продукт	Употреблять предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко в ограниченных количествах
1	2	3	4
Хлеб, крупы	Из цельного зерна – 6 и более порций в день, количество зависит от ИМТ. 1 порция = 1 кусок хлеба, или 1 чашка (200 мл, 200 г) каши, или 100 г макаронных изделий или риса	Хлеб и макароны из рафинированной муки, белый рис, бисквит, кукурузные хлопья	Выпечка (булочки, круассаны)
Овощи и фрукты	Свежие и обработанные овощи, свежие и замороженные фрукты – не менее 5 порций в день. 1 порция: 1 чашка (200 г) свежих или вареных овощей, 1 яблоко, 1 банан, 1 апельсин, 1 груша, 2 киви, 2 сливы, 1 ломтик дыни или ананаса, 1 стакан сока	Сухофрукты, желе, джемы, консервированные овощи, фрукты, фруктовые чипсы	Овощи, приготовленные со сливочным маслом или соусами
Бобовые	Все (включая сою и соевый белок) – 3 – 4 порции в неделю. 1 порция: ½ чашки (100 г)		
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи – 100 г в день (рыбу желателно употреблять не менее двух раз в неделю, отдавая предпочтение рыбе северных морей)	Постная говядина, баранина, свинина и телятина, морепродукты, моллюски	Колбаса, сосиски, бекон, внутренние органы
Молочные продукты и яйца	Снятое (обезжиренное) молоко и кисломолочные продукты – 1 чашка (200 мл), 30 г творога или сыра (с низким содержанием жира) в день	Молоко, другие молочные продукты, сыр с низким содержанием жира	Сыр, сливки, яичные желтки, цельное молоко и молочные продукты
Яйца	Белок	Желток 2–3 раза в неделю	

1	2	3	4
Жиры, используемые для приготовления пищи, заправки к салатам	Уксус, кетчуп, горчица, заправки, не содержащие жиров	Растительные масла: подсолнечное, кукурузное – 2–3 чайные ложки, оливковое – не более 1 чайной ложки, мягкий маргарин (не более 5 г), майонез	Сливочное масло, твердый маргарин, транс-жиры, пальмовое и кокосовое масла, свиной и бараний жир, заправки с яичными желтками
Орехи, семечки		Все	Кокос
Сладости	Низкокалорийные	Сахар, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад, конфеты	Пирожное, мороженое
Приготовление пищи	Гриль, варка, приготовление на пару	Жарка, тушение	Приготовление во фритюре

Приложение 3

Изменение образа жизни и правила выбора продуктов для здорового питания для снижения риска ССЗ

Диетические рекомендации должны даваться с учетом национальных пищевых особенностей и индивидуальных привычек
Следует употреблять разнообразную пищу. Калорийность рациона должна быть достаточной для поддержания нормального веса, предупреждать развитие ожирения или избыточной массы тела
Предпочтение должно отдаваться потреблению фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельно-зерновых круп и хлеба, рыбы (особенно жирной)
НЖК следует заменить на МНЖК и ПНЖК, источниками которых служат растительные продукты и рыба, с целью снижения потребления общего жира <35 %, транс-жиров ниже 1 % от общей калорийности рациона, потребление ОХС менее 300 мг в день
Потребление соли снизить до 5 г в сутки: следует ограничить соль при приготовлении пищи, выбирать свежие и замороженные продукты, так как большинство готовых и консервированных продуктов содержат много соли
Возможно умеренное потребление алкоголя: до 20–30 г в день для мужчин и 10–20 г в день для женщин. У больных с ГТГ употребление алкоголя не рекомендуется
Потребление сладостей и продуктов, содержащих сахар, должно быть ограничено, особенно у лиц с ГТГ
Рекомендуются физические нагрузки: желательно не менее 30 минут ходьбы в умеренном темпе большинство дней в неделю
Отказ от курения

Приложение 4

Оценка значений инструментальных методов обследования при определении сердечно-сосудистого риска

В Методических рекомендациях РКНПК предложено использовать следующие пороговые величины ТИМ сонных артерий в зависимости от пола и возраста по данным ультразвукового дуплексного сканирования [2].

Пороговые величины ТИМ сонных артерий

Мужчины

Возраст, лет	Пороговые значения ТИМ, мм
<40	≤0,7
40–50	≤0,8
>50	≤0,9

Женщины

Возраст, лет	Пороговые значения ТИМ, мм
<40	≤0,7
40–60	≤0,8
>60	≤0,9

Превышение указанных значений ТИМ для каждой возрастной группы следует рассматривать как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях при проведении ультразвукового исследования автоматически переводит больного в категорию высокого риска. При решении вопроса о направлении пациента с низким и умеренным риском по шкале SCORE на проведение ультразвукового исследования сонных артерий рекомендуется пользоваться алгоритмом с учетом возраста, пола, наличия АГ и уровня ОХС (см. схему).

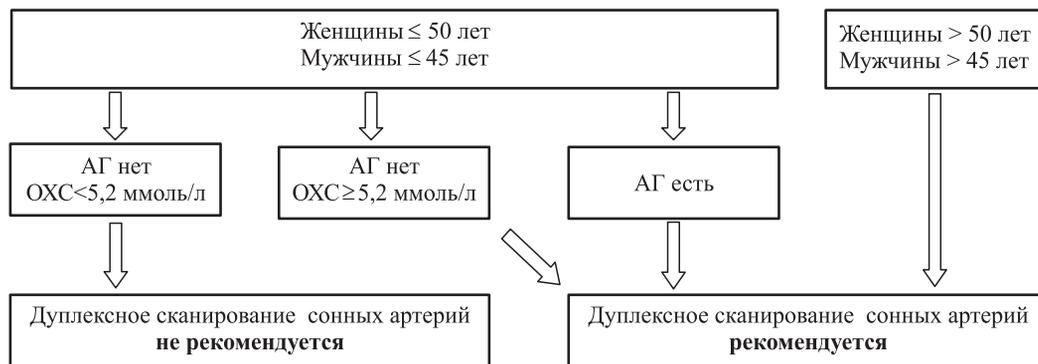


Схема. Алгоритм для выявления лиц, которым показано проведение ультразвукового исследования сонных артерий

**Значения лодыжечно-плечевого индекса САД,
как индикатора заболевания периферических артерий**

1,00 ≤ ЛПИ < 1,40	Норма
0,91 < ЛПИ < 0,99	Пограничное значение
0,00 < ЛПИ < 0,90	Стенозирующее поражение периферических артерий

**Рекомендации по интерпретации результатов МСКТ по исследованию кальциевого индекса (КИ)
у асимптомных пациентов [Rumberger et al.]**

КИ (ед.)	Тип выявляемых атеросклеротических бляшек	Степень изменения коронарного русла
0	Нет	Отрицательная предсказательная ценность >95 %. Наиболее вероятно – интактные артерии
1–10	Минимальное количество	Отрицательная предсказательная ценность >90 %. Маловероятно наличие изменений
11–100	Присутствуют в незначительном количестве	Возможно наличие незначимых стенозов
101–400	Присутствуют, степень их выраженности умеренная	Наличие гемодинамически незначимых стенозов очень вероятно, возможны гемодинамически значимые стенозы
>400	Выраженный атеросклероз коронарных артерий	Высоко вероятно (>90 %) наличие хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза

Приложение 5

Таблица П1

Некоторые наследственные (генетические) дислипидемии

Генетическое расстройство	Дефект гена	Повышение липидов или ЛП	Клинические признаки	Встречаемость
Синдром семейной гиперхиломикронемии	Липопротеиновая липаза, апоС-II	Хиломикроны	Эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, панкреатиты	1/1.000.000
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/100.000.
Семейная гиперхолестеринемия	ЛНП рецептор	ХС ЛНП	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/500 гетерозиготная 1/1.000.000 гомозиготная
Семейный дефект апоВ-100	АпоВ	ХС ЛНП	Сухожильный ксантоматоз, ИБС	1/1000
Бета-ситостеролемия	ABCG5 или ABCG8	ХС ЛНП	Ксантоматоз, ИБС	1/1.000.000
Семейная дисбеталипопротеинемия	АпоЕ	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/10.000
Гипобеталипопротеинемия	АпоВ	Снижение ЛНП	Мальабсорбция, спиноцеребральная дегенерация, стеатоз печени	—
Болезнь Tangier, семейная гипоальфа-липопротеинемия	ABCA-1	Снижение ХС ЛВП	Гепатоспленомегалия, увеличение небных миндалин, ИБС	—

Примечание. ABCA-1 – фермент, отвечающий за транспорт ХС из макрофагов к апоА-I; ABCG5 или ABCG8 – транспортеры стеролов; апоВ – апобелок В-100; апоА–апобелок А-I; апоС-II – апобелок С-II; апоЕ – апобелок Е.

Таблица П2

Основные причины вторичных дислипидемий (адаптировано с изменениями, P. Durrington et al., 2000) [2]

Причина	Заболевание или метаболические нарушения
Эндокринные	Сахарный диабет, болезни щитовидной железы, беременность
Болезни печени	Холестаз, гепатоцеллюлярная болезнь, холелитиаз
Болезни почек	Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность
Избыток иммуноглобулинов	Миелома, макроглобулинемия, системная красная волчанка
Препараты	Бета-блокаторы, тиазидные диуретики, стероидные гормоны, дериваты ретиноидной кислоты (изотретиноин), микросомальные энзимы (фенитоин, гризеофульвин)
Факторы, связанные с питанием	Ожирение, алкоголь, anorexia nervosa
Другие причины	Подагра, болезнь накопления гликогена, липодистрофия

Целевые уровни липидов у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией

Категория риска	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л, Первичная цель	Другие липидные показатели* (оптимальные значения) Факультативно
Очень высокий СС риск	ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л. Класс I, уровень А	ОХС $\leq 4,0$ ммоль/л Триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/** ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л (м), $> 1,2$ ммоль/л (ж) Лп(а) < 30 мг/дл ХС-неЛВП $< 2,6$ ммоль/л# Апо В < 80 мг/дл ## Апо А1 > 190 мг/дл (м), > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1
Высокий СС риск	ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л. Класс IIa, уровень А	ОХС $\leq 4,5$ ммоль/л Триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/** ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л (м), $> 1,2$ ммоль/л (ж) Лп(а) < 30 мг/дл ХС-неЛВП $< 3,3$ ммоль/л# Апо В < 80 мг/дл ## Апо А1 > 190 мг/дл (м), > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1
Умеренный СС риск	ХС ЛНП $\leq 3,0$ ммоль/л. Класс IIa, уровень С	ОХС $\leq 5,0$ ммоль/л Триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/** ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л (м), $> 1,2$ ммоль/л (ж) Лп(а) < 50 мг/дл ХС-не ЛВП $< 3,8$ ммоль/л Апо В < 100 мг/дл
Низкий риск	ХС ЛНП $\leq 3,5$ ммоль/л. Класс IIa, уровень С	ОХС $\leq 5,5$ ммоль/л Триглицериды $\leq 1,7$ ммоль/** ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л (м), $> 1,2$ ммоль/л (ж) Лп(а) < 50 мг/дл ХС-неЛВП $< 4,3$ ммоль/л

** При уровне ТГ > 10 ммоль/л сначала нужно нормализовать ТГ, потом добиться целевого уровня ХС ЛНП.

#, ## – рекомендовано измерять у лиц с семейной комбинированной дислипидемией и пациентов с СД 2-го типа.