

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ 2016

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

При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР)

Авторы/члены рбочей группы: Alberico L. Catapano* (Председатель) (Италия), Ian Graham* (Председатель) (Ирландия), Guy De Backer (Бельгия), Olov Wiklund (Швеция), M. John Chapman (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Catriona S. Jennings (Англия), Ulf Landmesser (Германия), Terje R. Pedersen (Норвегия), Željko Reiner (Хорватия), Gabriele Riccardi (Италия), Marja-Riitta Taskinen (Финляндия), Lale Tokgozoglu (Турция), W. M. Monique Verschuren (Нидерланды), Charalambos Vlachopoulos (Греция), David A. Wood (Англия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Дополнительный уч стник: Marie-Therese Cooney (Ирландия)

Рецензенты: Lina Badimon (CPG координатор рецензентов) (Испания), Christian Funck-Brentano (CPG координатор рецензентов) (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Jan Borén (Швеция), Eric Bruckert (Франция), Alberto Cordero (Испания), Alberto Corsini (Италия), Pantaleo Giannuzzi (Италия), François Gueyffier (Франция), Goran Krstajić (Хорватия), Maddalena Lettino (Италия), Christos Lionis (Греция), Gregory Y.H. Lip (Англия), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Davor Milicic (Хорватия), Juan Pedro-Botet (Испания), Massimo F. Piepoli (Италия), Angelos G. Rigopoulos (Германия), Frank Ruschitzka (Швейцария), José Tuñón (Испания), Arnold von Eckardstein (Швейцария), Michal Vrablik (Чехия), Thomas W. Weiss (Австрия), Bryan Williams (Англия), Stephan Windecker (Швейцария) и Reuven Zimlichman (Израиль).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Автор, ответственный за переписку: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, Multimedica IRCCS (MI), Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, Email: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland., Tel: +353 87 2622946, Email: ian@grahams.net

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Рабочие группы ESC: Атеросклероз и Сосудистая биология, Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сосудистая Патопфизиология и Микроциркуляция, Е-кардиология, Заболевания миокарда и перикарда, Периферийная циркуляция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия

письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отк з от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и EAS и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский к рдиологический журн л 2017, 5 (145): 7–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Ключевые слов : дислипидемии, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, апобелок В, общий кардиоваскулярный риск, лечение, образ жизни, лекарства, приверженность.

Оригин льн я публик ция: European Heart Journal (2016), 37 (39): 2999-3058, doi:10.1093/eurheartj/ehw272

Ад птиров нный перевод н русский язык: Российское кардиологическое общество.

Н учное ред ктиров ние перевод выполнено: Ежовым М р том Вл - дисл вовичем, д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ.

2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 7–77

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Key words: dyslipidaemias, cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, apolipoprotein B, lipoprotein remnants, total cardiovascular risk, treatment, lifestyle, drugs, adherence.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	10
Предисловие	12
1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	13
1.1. Определение и обоснование.....	13
1.2. Разработка рекомендаций совместной рабочей группой	13
1.3. Экономическая эффективность профилактики.....	14
2. Общий риск сердечно-сосудистых заболеваний	15
2.1. Общая оценка сердечно-сосудистого риска	15
2.1.1. Обоснование для оценки общего риска ССЗ.....	15
2.1.2. Как использовать диаграммы оценки риска	20
2.2. Уровни риска.....	22
2.2.1. Стратегии вмешательства на основе оценки рисков	23
3. Лабораторное исследование липидного спектра.....	23
3.1. Исследование в состоянии натощак или после приема пищи?	24
3.2. Индивидуальные различия.....	25
3.3. Анализ уровня липидов и липопротеидов	25
3.3.1. Общий холестерин.....	26
3.3.2. Холестерин липопротеидов низкой плотности.....	26
3.3.3. Холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности	26
3.3.4. Холестерин липопротеидов высокой плотности	26
3.3.5. Триглицериды	27
3.3.6. Апобелки	27
3.3.7. Липопротеид(а).....	27
3.3.8. Размер частиц липопротеидов	28
3.3.9. Генотипирование	28
4. Цели терапии	29
5. Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля	30
5.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности	32
5.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов	33
5.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности	33
5.4. Рекомендации по образу жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови	34
5.4.1. Масса тела и физическая активность	34
5.4.2. Пищевые жиры	35
5.4.3. Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон	35
5.4.4. Алкоголь.....	35
5.4.5. Курение	35
5.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемии.....	35
5.5.1. Фитостеролы	35
5.5.2. Монаколин и красный дрожжевой рис	36
5.5.3. Пищевые волокна.....	36
5.5.4. Соевый белок.....	36
5.5.5. Поликозанол и берберин.....	36
5.5.6. n-3 ненасыщенные жирные кислоты	36
5.6. Другие особенности здорового питания, способствующие предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний.....	37
6. Лекарственные препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии.....	37
6.1. Статины	37
6.1.1. Механизм действия	37
6.1.2. Эффективность профилактики ССЗ в клинических исследованиях.....	38

6.1.3. Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия	39
6.1.4. Лекарственные взаимодействия	40
6.2. Секвестранты желчных кислот	41
6.2.1. Механизм действия	41
6.2.2. Эффективность в клинических исследованиях	41
6.2.3. Побочные эффекты и взаимодействие	41
6.3. Ингибиторы всасывания холестерина	42
6.3.1. Механизм действия	42
6.3.2. Эффективность в клинических исследованиях	42
6.3.3. Побочные эффекты и взаимодействие	42
6.4. Ингибиторы PCSK9	42
6.4.1. Механизм действия	42
6.4.2. Эффективность в клинических исследованиях	43
6.4.3. Побочные эффекты и взаимодействие	43
6.5. Никотиновая кислота	43
6.6. Комбинации препаратов	43
6.6.1. Статины и ингибиторы всасывания холестерина	43
6.6.2. Статины и секвестранты желчных кислот	43
6.6.3. Другие комбинации	43
7. Препараты для лечения гипертриглицеридемии	44
7.1. Триглицериды и риск развития сердечно-сосудистой патологии	44
7.2. Определение гипертриглицеридемии	44
7.3. Стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы	44
7.4. Статины	45
7.5. Фибраты	45
7.5.1. Механизм действия	45
7.5.2. Эффективность в клинических исследованиях	45
7.5.3. Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие	46
7.6. Никотиновая кислота	46
7.6.1. Механизм действия	46
7.6.2. Эффективность в клинических исследованиях	46
7.7. n-3 жирные кислоты	47
7.7.1. Механизм действия	47
7.7.2. Эффективность в клинических исследованиях	47
7.7.3. Безопасность и лекарственное взаимодействие	47
8. Лекарственные препараты, влияющие на уровень липопротеидов высокой плотности (табл. 20)	47
8.1. Статины	48
8.2. Фибраты	48
8.3. Никотиновая кислота	48
8.4. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина	48
8.5. Дальнейшие перспективы	49
9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях	49
9.1. Наследственные дислипидемии	49
9.1.1. Комбинированная наследственная гиперлипидемия	49
9.1.2. Наследственная гиперхолестеринемия	49
9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия	49
9.1.2.2. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	51
9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей	51
9.1.3. Наследственная дисбеталипопротеидемия	52
9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии	52
9.1.4.1. Меры по предотвращению развития острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии	52
9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеидов (табл. 23)	53
9.2. Дети	53
9.3. Женщины	53
9.3.1. Первичная профилактика	54
9.3.2. Вторичная профилактика	54
9.3.3. Другие лекарственные препараты, снижающие уровень липидов	54
9.3.4. Гормональная терапия	54
9.4. Пациенты пожилого возраста	55
9.4.1. Первичная профилактика	55
9.4.2. Вторичная профилактика	55
9.4.3. Побочное действие, лекарственное взаимодействие и приверженность к лечению	56
9.5. Диабет и метаболический синдром	56
9.5.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и СД 2 типа (табл. 25)	57
9.5.2. Гиполипидемическая терапия	57
9.5.2.1. ХС-ЛНП	57
9.5.2.2. ТГ и ХС-ЛВП	57

9.5.3. Стратегии лечения пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом	58
9.5.4. СД 1 типа	58
9.6. Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства.....	59
9.6.1. Особенности лечения дислипидемии при ОКС	59
9.6.2. Особенности лечения дислипидемии при плановом ЧКВ.....	59
9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца	60
9.7.1. Профилактика развития СН у пациентов с коронарной патологией.....	60
9.7.2. Хроническая СН.....	60
9.7.3. Пороки сердца	60
9.8. Аутоиммунные заболевания	60
9.9. Хроническая болезнь почек	61
9.9.1. Липидный профиль при хронической болезни почек.....	61
9.9.2. Данные в пользу гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	61
9.9.3. Безопасность проведения гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	62
9.9.4. Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП	62
9.10. Пациенты, перенесшие трансплантацию (табл. 31).....	63
9.11. Заболевания периферических артерий	64
9.11.1. Оклюзионные заболевания артерий нижних конечностей	64
9.11.2. Атеросклероз сонных артерий.....	64
9.11.3. Атеросклероз артерий сетчатки.....	64
9.11.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.....	64
9.11.5. Атеросклероз почечных артерий.....	65
9.12. Инсульт.....	65
9.12.1. Первичная профилактика	65
9.12.2. Вторичная профилактика.....	65
9.13. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека	66
9.14. Расстройства психики.....	67
10. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты (табл. 36).....	68
11. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и назначенной лекарственной терапии.....	71
11.1. Приверженность здоровому образу жизни	71
11.2. Приверженность к терапии	71
12. Основные позиции настоящих рекомендаций	75
13. Приложение.....	76
Список литературы: http://www.escardio.org/guidelines	77

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

АНА — (American Heart Association) Американская ассоциация сердца
 ACCA — (Acute Cardiovascular Care Association) Ассоциация неотложной сердечно-сосудистой помощи
 ACC — (American College of Cardiology) Американский колледж кардиологов
 СТТ — (Cholesterol Treatment Trialists) — объединенная группа исследователей лечения гиперхолестеринемией
 DLCN — (Dutch Lipid Clinic Network) Голландские липидные клиники
 EACPR — (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation) Европейская ассоциация профилактики ССЗ и реабилитации
 EMA — (European Medicines Agency) Европейское медицинское агентство
 FDA — (US Food and Drug Administration) Администрация продуктов питания и лекарственных средств США
 NICE — (National Institute for Health and Care Excellence) Национального института здравоохранения
 NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 EMA — (European Medicines Agency) Европейское медицинское агентство
 ЕОК, ESC — (European Society of Cardiology) Европейское общество кардиологов

ЕОА, EAS — (European Atherosclerosis Society) Европейское общество атеросклероза
 КПП — комитет ЕОК по практическим руководствам

Клинические исследования, программы, регистры

GWAS — genome-wide association studies
 SEAS — Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
 IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
 SHARP — Study of Heart and Renal Protection
 AIM-HIGH — Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
 HPS2-THRIVE — Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
 REVEAL — Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification
 REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial
 STRENGTH — Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
 REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
 FACE-BD — Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders
 HHS — Helsinki Heart Study
 VA-HIT — Veterans Affairs Highdensity lipoprotein Intervention Trial

BIP — Bezafibrate Infarction Prevention
 FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
 ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
 FATS — Familial Atherosclerosis Treatment Study
 HATS — HDL-Atherosclerosis Treatment Study
 ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
 ACCELERATE — Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes
 Dal-OUTCOMES — Dalcetrapib Outcomes
 AFCAPS-TEXCAP — Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention
 JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
 PROSPER — Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
 SAGE — Studies Assessing Goals in the Elderly
 4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study
 HPS — Heart Protection Study
 LIPID — Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
 CARE — Cholesterol and Recurrent Events
 TNT — Treatment to New Targets
 SALTIRE — Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
 ASTRONOMER — Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin
 IDEAL — Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial
 SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
 4D — Die Deutsche Diabetes Dialyse studie
 AURORA — A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events
 KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes
 UMPIRE — Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events
 FOCUS — Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention

Сокр щения

АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 apo(a) — апобелок (a)
 apoA1 — апобелок A1
 apoB — апобелок B
 apoCIII — апобелок CIII
 apoE — апобелок E
 АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВИЧ — вирусом иммунодефицита человека
 ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
 ГТГ — гипертриглицеридемия
 ДГАТ-2 — диацилглицерол ацилтрансфераза-2
 ДИ — доверительный интервал
 ЕС — Европейский союз
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМ — инфаркт миокарда
 ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности
 ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности
 Лп(a) — липопротеид (a)
 ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
 ЛПЛ — фермент липопротеинлипазы
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОР — относительный риск
 ОХС — общий холестерин
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 СГХС — семейная гиперхолестеринемия
 СД — сахарный диабет
 СД 1 типа — сахарный диабет 1 типа
 СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа
 СН — сердечная недостаточность
 СРБ — С-реактивный белок
 СС — сердечно-сосудистый
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССР — сердечно-сосудистый риск
 ТГ — триглицериды
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТИМ — толщина комплекса интима-медиа сонных артерий
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС-нелВП — холестерин, не связанный ЛВП
 ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности
 ЧБНЛ — число пролеченных для предотвращения одного исхода
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 СЕТР — (cholesteryl ester transfer protein) — ингибитор транспортного белка эфиров холестерина
 FDC — (fixed-dose combination) — лекарство с фиксированной комбинацией
 HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
 LAL — (lysosomal acid lipase) — лизосомная липаза
 PPAR — peroxisome proliferator-activated receptor
 PPAR-α — (peroxisome proliferator-activated receptor-α)
 PCSK9 — (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — кодирующий фермент пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9

Предисловие

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

Большое количество рекомендаций было издано Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом атеросклероза (ЕОА) в последние годы. Вследствие влияния клинической практики, были изданы критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы сделать все решения переносимыми в практику использующему врачу. Рекомендации по формулировке и составлению руководств ЕОК представлены на его сайте (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют официальное мнение ЕОК на соответствующую тему и регулярно обновляются.

Члены данной рабочей группы выбирались ЕОК, включая EACPR, и ЕОА из числа профессионалов, занятых в лечении пациентов с соответствующей патологией. Выбранные эксперты провели детальный обзор опубликованных данных в области диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с данной нозологией в соответствие со стратегией комитета ЕОК по практическим руко-

водствам (КПР). Выполнена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая исследование соотношения риска/пользы. По имеющимся данным были изучены ожидаемые эффекты на общее состояние здоровья населения в большой популяции. Уровень доказательности и убедительность рекомендаций по каждому пункту лечения были взвешены и расположены по степеням в соответствии с предопределенными шкалами, как показано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании данных рекомендаций заполняли формы, отражающие конфликт интересов, относительно любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, их можно найти на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в соглашениях, представляющих интерес одной из сторон и возникшие во время написания Руководства должны быть поданы в ЕОК и ЕОА и обновлены. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК и ЕОА без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

Издание нового Руководства, подготавливаемого рабочей группой, группой экспертов или советами, курируется и координируется КПР. Комитет также отвечает за процесс одобрения Руководства, которое проходит тщательный анализ КПР и независимыми экспертами. После получения рецензий, документ одобряется всеми экспертами рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal* и в *Atherosclerosis*. Руководство разработано с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент написания.

Т блиц 1

Кл ссы рекоменд ций

Кл ссы рекоменд ций	Определение	Предл г ем я формулировк
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимуществ .	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Кл сс IIa	Большинство д нных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Кл сс IIb	Д нные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Т блиц 2

Уровни док з тельности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Задача разработки Руководства ЕОК и ЕОА охватывает не только интеграцию наиболее актуальных исследований, но, так же создание образовательных инструментов и реализацию программ по рекомендациям. Для реализации принципов Руководства производятся компактные формы рекомендаций, обобщающие презентации, буклеты с основными тезисами, брошюры для пациентов, а также электронная версия для цифровых приложений (смартфонов и т.п.). Перечисленные версии рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на веб-сайте ЕОК. Национальным кардиологическим обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрить Руководства ЕОК. Реализация программы необходима, так как соблюдение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Обзоры и регистры необходимы для подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием руководств и внедрением их в клиническую практику.

В своей практической деятельности, а также при проведении и внедрении превентивных, диагностических и терапевтических стратегий, врачам предлагается учитывать рекомендации Руководства ЕОК и ЕОА. Тем не менее, приводимые Рекомендации не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного случая, включая обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении назначения лекарственных препаратов или использования медицинских изделий, действующим на момент назначения лечения.

1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

1.1. Определение и обоснование

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает >4 миллионов человек. Из них большую часть составляют женщины (2,2 млн, 55%), чем мужчины (1,8 млн, 45%), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин (490 тыс против 193 тыс) [1]. Профилактика определяется как скоординированная схема действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. ССЗ занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов для данных заболеваний. Большинство пациентов

выживают после первого эпизода ССЗ и находятся в группе с высоким риском рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, в частности диабета и ожирения, увеличивается. Важность профилактики ССЗ сложно переоценить, и она должна проводиться на разных уровнях: (1) в общей популяции путем поощрения здорового образа жизни [2] и (2) на индивидуальном уровне у пациентов с средним и высоким риском развития ССЗ или у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, путем устранения вредных привычек (например, неправильное питание, отсутствие физической активности, курение), а также за счет сокращения факторов риска ССЗ, таких как увеличение липидов в плазме крови или повышение артериального давления (АД). Профилактика эффективна в снижении влияния ССЗ; устранение факторов риска способно предотвратить по меньшей мере 80% ССЗ и даже 40% раковых заболеваний, обеспечивая тем самым нишу для других хронических заболеваний [3, 4].

1.2. Роль ботк рекомендаций совместной рабочей группы

Настоящие рекомендации представляют собой основанный на фактических данных консенсус рабочей группы ЕОК и ЕОА.

При оценке текущих данных и выявлении оставшихся пробелов в знаниях в управлении профилактикой дислипидемий, рабочая группа разработала рекомендации по мерам предотвращения ССЗ в клинической практике, контролируя повышенные уровни липидов в плазме крови. В ходе разработки рекомендаций, рабочая группа следовала критериям качества, которые могут быть найдены на сайте <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>. Рекомендации разбиты на классы рекомендаций (табл. 1) и уровни доказательности (табл. 2).

Этот документ был разработан для специалистов в области здравоохранения, чтобы облегчить информирование отдельных лиц о риске ССЗ и пользе от принятия и поддержания здорового образа жизни, а, следовательно, и раннего изменения их риска ССЗ. Кроме того, рекомендации предоставляют возможности для медицинских работников продвигать новейшие стратегии вмешательства и интегрировать эти стратегии на национальном или региональном уровне профилактики, и перевести их на местный уровень, в соответствии с рекомендациями доклада о состоянии неинфекционных заболеваний 2010 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5].

К коррекции сердечно-сосудистого риска (ССР) предлагается подход по профилактике на протяжении всей жизни [6]. Это означает, что помимо улучшения образа жизни и коррекции факторов риска у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, и у тех,

кто в группе повышенного риска развития ССЗ, следует поощрять здоровых людей всех возрастов на принятие или поддержание здорового образа жизни. Медицинские работники играют важную роль в достижении этой цели в своей клинической практике.

1.3. Экономическая эффективность профилактики

Ключевые моменты

- Профилактика ССЗ либо путем изменения образа жизни, или медикаментозно, является экономически выгодной во многих сценариях, как на популяционном уровне, так и у лиц с высоким риском.
- Экономическая эффективность зависит от нескольких факторов, в том числе от исходного уровня ССР, стоимости лекарственных препаратов или других мер, процедур материальной компенсации, а также превентивных стратегий.

В 2009г расходы на здравоохранение, связанные с ССЗ в Европе составили 106 млрд евро, что составляет ~9% от общих расходов на здравоохранение во всех странах Европейского союза (ЕС) [8]. В США прямые годовые затраты на ССЗ по прогнозам утроятся в период между 2010 и 2030гг [9]. Таким образом, ССЗ представляют собой значительное экономическое бремя для общества, что требует эффективного подхода к профилактике ССЗ. Существует консенсус в пользу подхода, сочетающего стратегии для улучшения сердечно-сосудистого (СС) здоровья среди населения в целом и у детей, руководствуясь действиями по улучшению СС здоровья у лиц с повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ.

Большинство исследований по оценке экономической эффективности профилактики ССЗ объединяют доказательства клинических исследований с подходами моделирования, в то время как данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) относительно скудны [7, 10, 11]. Результаты эффективности затрат сильно зависят от таких параметров, как возраст целевого населения, общий популяционный риск ССЗ и стоимость вмешательств. Таким образом, результаты, полученные в одной стране, могут быть неприменимы в другой. Более того, меры, такие как внедрение дженериков, могут значительно изменить экономическую эффективность [12]. В целом, изменение образа жизни может быть более экономически выгодным на популяционном уровне, чем медикаментозное лечение (табл. 3).

Более чем наполовину снижение смертности от ССЗ за последние три десятилетия было обусловлено изменениями факторов риска на популяционном уровне, в первую очередь снижением уровня холестерина, АД и курения [13-16]. Эта благоприятная тенденция частично нивелируется за счет увеличения других основных факторов риска, таких как ожирение и диабет 2 типа [13-16]. Старение населе-

Таблица 3

Предложения по реализации здорового образа жизни

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
На популяционном уровне меры, направленные на внедрение здорового образа жизни, являются экономически более эффективными, чем медикаментозное вмешательство.	IIa	B	7

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

ние также вносит свой вклад в повышение абсолютного количества ССЗ [17].

Некоторые мероприятия на популяционном уровне оказали эффективное влияние на образ жизни людей, что привело к успеху: осведомленность и знание того, как образ жизни влияет на риск ССЗ, увеличились в последнее десятилетие и, несомненно, способствовали снижению частоты курения и уровня холестерина. Кроме того, легализация пропаганды здорового образа жизни, например, снижение потребления соли и запреты на курение, является экономически эффективной в предотвращении ССЗ [18-22].

Снижение уровня холестерина в крови на фоне статинов [10, 11, 23-25] и контроль АД также экономически эффективны [26, 27]. Важно отметить, что значительная часть пациентов, принимающих гиполлипидемические или антигипертензивные препараты не в состоянии принимать их адекватно или в дозе, необходимой для достижения своих терапевтических целей [28, 29] с клиническими и экономическими последствиями [30]. Меры, направленные на улучшение приверженности к лечению, являются экономически выгодными [31, 32].

Было высказано предположение о том, что предписание всей популяции старше 55 лет одной таблетки, содержащей комбинацию СС препаратов (поли-) может предотвратить 80% ССЗ [33] и быть экономически эффективным [34]. Часть экономической эффективности составной таблетки связана с улучшением приверженности к лечению, но какая комбинация препаратов является наиболее экономически выгодной, в которой целевое население нуждается, должна быть исследована [35].

Определена доказательная база усилий и затрат в отношении влияния на здоровье. Они могут быть представлены в виде пирамиды (рис. 1), в основании которой находятся вмешательства на уровне популяции, а на вершине — на индивидуальном уровне [36].

Экономическая эффективность профилактики ССЗ была рассчитана исходя из различных условий. По данным ВОЗ, социально-средовые изменения могут стоить <1\$ на человека в год, в то время как вмешательства на индивидуальном уровне значи-

тельно более дорогостоящие [37]. В докладе Национального института здравоохранения (NICE) подсчитано, что национальная программа Великобритании, направленная на снижение популяционного ССР на 1% способна предотвратить 25000 случаев ССЗ и сэкономить 40 млн евро в год [38]. Показатели смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) можно сократить вдвое даже при умеренной модификации факторов риска [39], и было высказано предположение, что лишь изменения приоритетов в питании могли бы сократить вдвое смертность от ССЗ [40].

Существует консенсус, что все уровни пирамиды должны служить целью, но акцент должен быть сделан на втором уровне. Нацеливание на более низкие уровни пирамиды воздействия на здоровье является социально-экономической задачей и поможет ликвидировать разрыв в СС здоровье, который не уменьшается, несмотря на значительные улучшения в лечении ССЗ в последние десятилетия [9, 10].

Имеющиеся пробелы в данных

- Большинство исследований эффективности затрат полагаются на моделирование. Дополнительные данные необходимы из рандомизированных контролируемых исследований.
- Эффективность полипипулолы в первичной профилактике ожидает дальнейшего изучения.

2. Общий риск сердечно-сосудистых заболеваний

2.1. Оценка общего сердечно-сосудистого риска

В данном руководстве под ССР понимают вероятность возникновения у пациента ССЗ, обусловленного развитием атеросклероза в течение определенного периода.

2.1.1. Основания для оценки общего риска ССЗ

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике рекомендуют оценку общих рисков заболевания коронарных артерий или ССР, так как атеросклеротические ССЗ являются итогом целого ряда факторов риска, и профилактика ССЗ у конкретного пациента должна быть адаптирована к его/ее общему риску: чем выше риск, тем более активными должны быть действия по профилактике.

Доступны многие системы оценки рисков, в том числе модели Framingham [41], SCORE [42], ASSIGN [43], Q-риск [44], PROCAM [45], Reynolds [46, 47], CUORE [48], Pooled Cohort equations [49] и Globorisk [50]. Большинство рекомендаций используют одну из этих систем оценки риска [50-52].

Одним из преимуществ системы SCORE является то, что она может быть откалибрована для использования в различных популяциях с учетом различий



Рис. 1. Пирамида воздействия на здоровье.

в смертности от ССЗ и распространенности факторов риска. Существуют специфические версии для отдельных стран: Бельгии, Кипра, Чехии, Германии, Греции, Польши, Словакии, Испании, Швейцарии и Швеции, и электронные версии для Боснии и Герцеговины, Хорватии, Эстонии, Франции, Румынии, России и Турции, которые можно найти на сайте <http://www.heartscore.org>. Другие системы оценки риска также могут быть пересчитаны, но это сделать проще для смертности, чем суммарных СС событий. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике (версия 2012) [6] рекомендуют использовать систему SCORE, поскольку она основана на большом наборе европейских данных.

Диаграммы риска SCORE предназначены для облегчения оценки риска у практически здоровых лиц, не имеющих задокументированных ССЗ. Пациенты, у которых в анамнезе острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, подвержены очень высокому риску повторного события и автоматически квалифицируются для ведения (табл. 6).

Принципы оценки риска, разработанные для данных рекомендаций, могут быть определены, как следующие:

(1) Пациенты:

- с наличием ССЗ;
- страдающие сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа;
- с очень высоким уровнем отдельных факторов риска;
- страдающие хронической болезнью почек (ХБП) (относится к Разделу 9.9) автоматически относятся к группе очень высокого или высокого общего риска развития ССЗ и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

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

По системе SCORE оценивается вероятность развития в ближайшие 10 лет первого фатального события, обусловленного атеросклеротическим поражением артерий, будь то инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или другое окклюзионное поражение сосудов, включая внезапную сердечную смерть. В соответствии с этой системой в Европе выделяют регионы с высоким и низким риском развития фатальных ССЗ, что нашло отражение в двух вариантах шкал оценки риска в этих регионах (рис. 2 и 3). Учитываются все нозологические единицы, согласно международной классификации болезней, которые можно обоснованно отнести к атеросклеротическим. В большинстве других систем оценивается только риск развития ишемической болезни сердца.

Причиной внедрения системы, которая оценивает фатальные события в противоположность к сумме фатальных и нефатальных событий, является то, что нефатальные события различаются по дефиниции, зависят от диагностических тестов и методов обследования, которые очень варьируют, приводя к широкому разбросу коэффициентов для преобразования фатальных в общие события. Кроме того, шкалы общих событий в отличие от тех, которые основаны на смертности, не могут быть откалиброваны для оценки различных популяций.

Естественно, что риск фатальных и нефатальных событий выше, и клиницисты часто просят провести именно эту оценку. Данные SCORE показывают, что общий риск ССЗ примерно в три раза выше, чем риск фатального ССЗ у мужчин, так что 5% риск по шкале SCORE переводится в ~15% риск ССЗ от общего (фатальный + нефатальный); коэффициент равен ~4 для женщин и ниже у пожилых людей.

Клиницисты часто просят пороговые значения для определенных вмешательств. Это проблематично, так как риск представляет собой непрерывный процесс, и не существует никакого порога в котором, например, лекарство может автоматически быть определено. Это верно для всех непрерывных факторов риска, таких как уровень холестерина или систолическое АД. Таким образом, цели, которые предлагаются в этом документе отражают эту концепцию.

Конкретная проблема относится к молодым людям с высоким уровнем факторов риска; низкий абсолютный риск может скрывать очень высокий относительный риск, требующий интенсивной коррекции образа жизни. Для того, чтобы мотивировать молодых людей к этому, может быть полезна оценка их относительного риска, иллюстрирующего, что

изменение образа жизни может существенно снизить относительный риск (рис. 4).

Другим подходом в решении этой проблемы у молодых людей является использование возрастных рисков. Возрастным риском человека с несколькими факторами риска становится возраст человека с тем же уровнем риска, но с идеальным профилем по другим факторам риска. Таким образом, 40-летний человек с несколькими факторами риска может иметь возрастной риск ≥ 60 лет. Возрастной риск — легкий способ, иллюстрирующий вероятное сокращение средней продолжительности жизни, которому подвергается молодой человек с низким абсолютным и высоким относительным риском ССЗ, если превентивные меры не принимаются. Возрастной риск оценивается по SCORE (как показано на рисунке 5). На этом графике, возрастной риск какого-либо пациента оценивается по сравнению с человеком с идеальными уровнями факторов риска, которые были приняты у как некурящего, с общим холестерином 4 ммоль/л (155 мг/дл) и систолическим АД 120 мм рт.ст. Возрастной риск также автоматически рассчитывается с помощью HeartScore (<http://www.heartscore.org>).

Возрастной риск, как было показано, не зависит от ССЗ [51, 52] или использования системы оценки риска, основанную на смертности от ССЗ или общего числа СС событий. Возрастной риск может быть использован для любой популяции независимо от исходного риска или глобальных изменений смертности, и, следовательно, исключает необходимость пересчета. В настоящий момент, возрастной риск рекомендуется учитывать при обсуждении риска особенно у молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском. Не рекомендуется в настоящее время принимать решения для лечения по возрастному риску.

Пожизненный риск является еще одним подходом, иллюстрирующим влияние факторов риска, который может быть применим у молодых людей [53]. Чем больше нагрузка факторов риска, тем выше пожизненный риск. Этот подход формирует более высокие показатели риска у молодых людей из-за их более длительного воздействия в течение жизни. Поэтому является более полезным в качестве способа, иллюстрирующего риски, но не в качестве рекомендаций для лечения, так как терапевтические вмешательства основаны на фиксированном периоде времени, а не пожизненном, и такой подход, вероятно, приведет к чрезмерному употреблению лекарств молодыми людьми.

Другая проблема связана с пожилыми людьми. В некоторых возрастных категориях, особенно у мужчин, риск смерти от СС патологии оценивается на уровне 5-10% на основании возраста, даже когда другие уровни СС факторов риска являются относительно низкими. Это может привести к чрезмерному

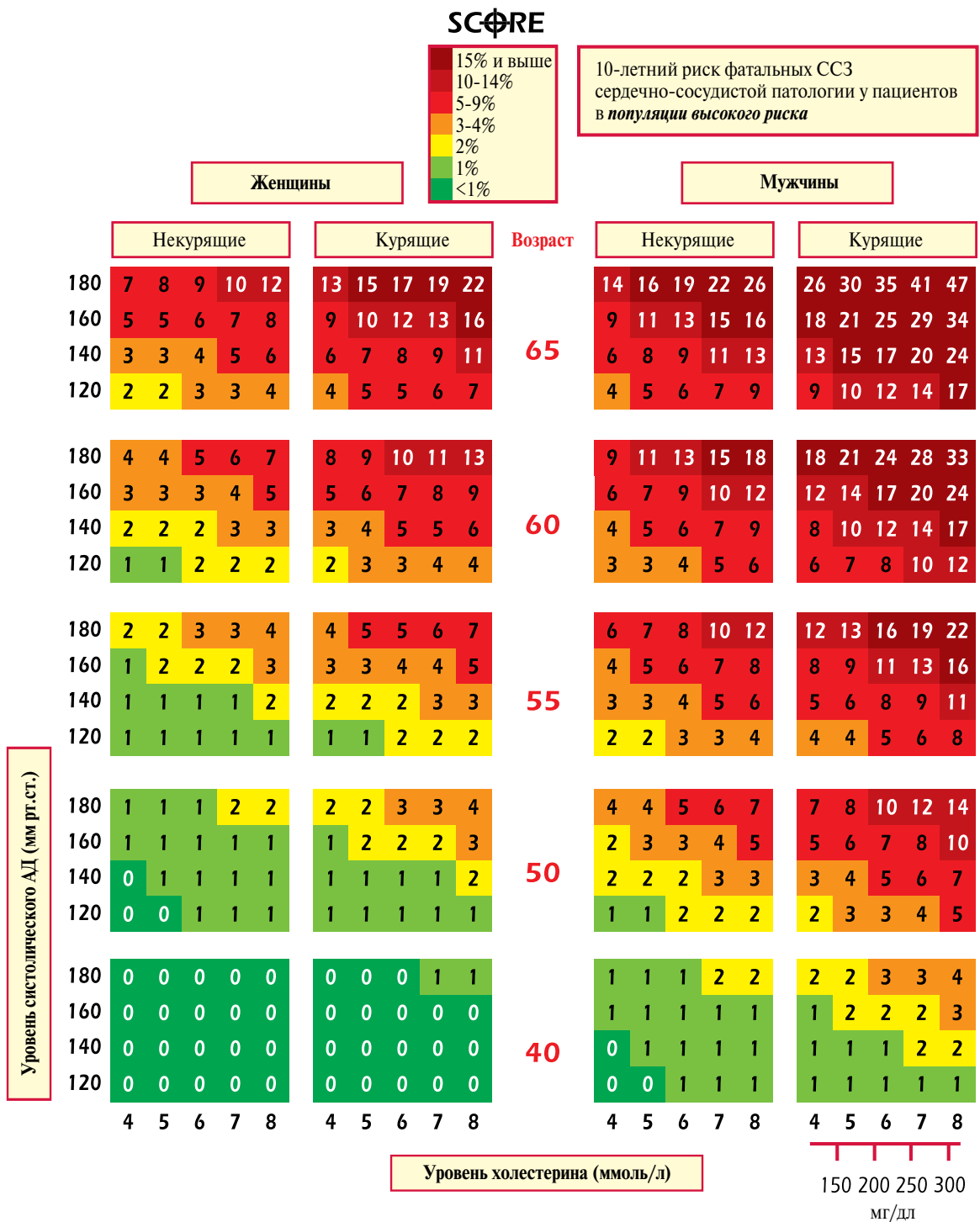


Рис. 2. Таблица оценки риска SCORE.

Примечание: Риск развития фатальной сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет у пациентов в популяции высокого риска на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и общего холестерина. Для перевода фатального риска в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо полученное значение умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у пациентов пожилого возраста. Внимание: таблицы SCORE используются у пациентов без диагностированных ССЗ, диабета, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или очень высоких уровней индивидуальных факторов риска, т.к. такие пациенты уже находятся в группе высокого риска и требуют интенсивного ведения.

употреблению лекарственных препаратов пожилыми людьми, поэтому уровень риска должен тщательно оцениваться клиницистом. Недавние исследования показали, что бета-коэффициенты не являются

постоянными с увеличением возраста, и система SCORE завышает риск у пожилых людей [54]. Эта статья включает в себя графики, касающиеся лиц старше 65 лет. В то время как они получают пользу

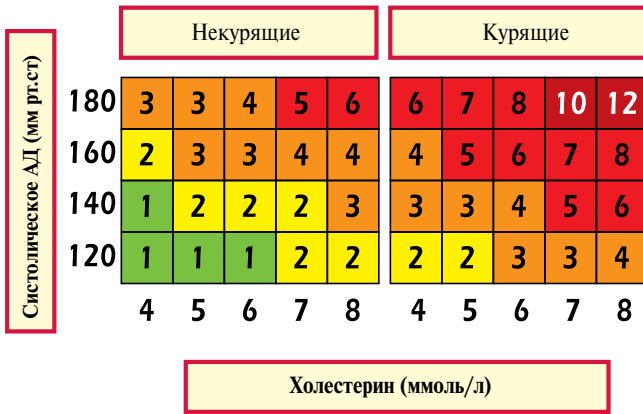


Рис. 4. Таблица относительного риска 10-летней смертности.
Примечание: Следует еще раз обратить внимание на то, что в данной таблице представлен ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ, а не абсолютный риск. Риск соотносится с 1 в нижнем левом углу таблицы. Таким образом, у человека, который попадает в значения таблицы в верхнем углу справа, риск в 12 раз выше, чем у человека, который попадает в значения таблицы в нижнем углу слева.

ных SCORE показала, что ХС-ЛВП может вносить большой вклад в оценку риска, если ввести его уровень как отдельный показатель, а не в составе соотношения. Например, уровень ХС-ЛВП модифицирует риск развития ССЗ при использовании таблицы SCORE [55] вне зависимости от возраста, пола, включая женщин пожилого возраста. Это особенно важно при уровнях риска чуть ниже 5% порога для интенсивной модификации риска; если у таких лиц уровень ХС-ЛВП снижен, то это означает, что реальный риск гораздо выше, и им необходимо начать активное вмешательство по коррекции дислипидемии. Материалы с диаграммами, включающими в себя ХС-ЛВП, доступны на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Дополнительное влияние ХС-ЛВП при оценке риска показано на рисунках 6 и 7, где используются данные ХС-ЛВП. Электронная версия SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>) была изменена с учетом включения ХС-ЛВП в постоянную основу; мы рекомендуем его использова-

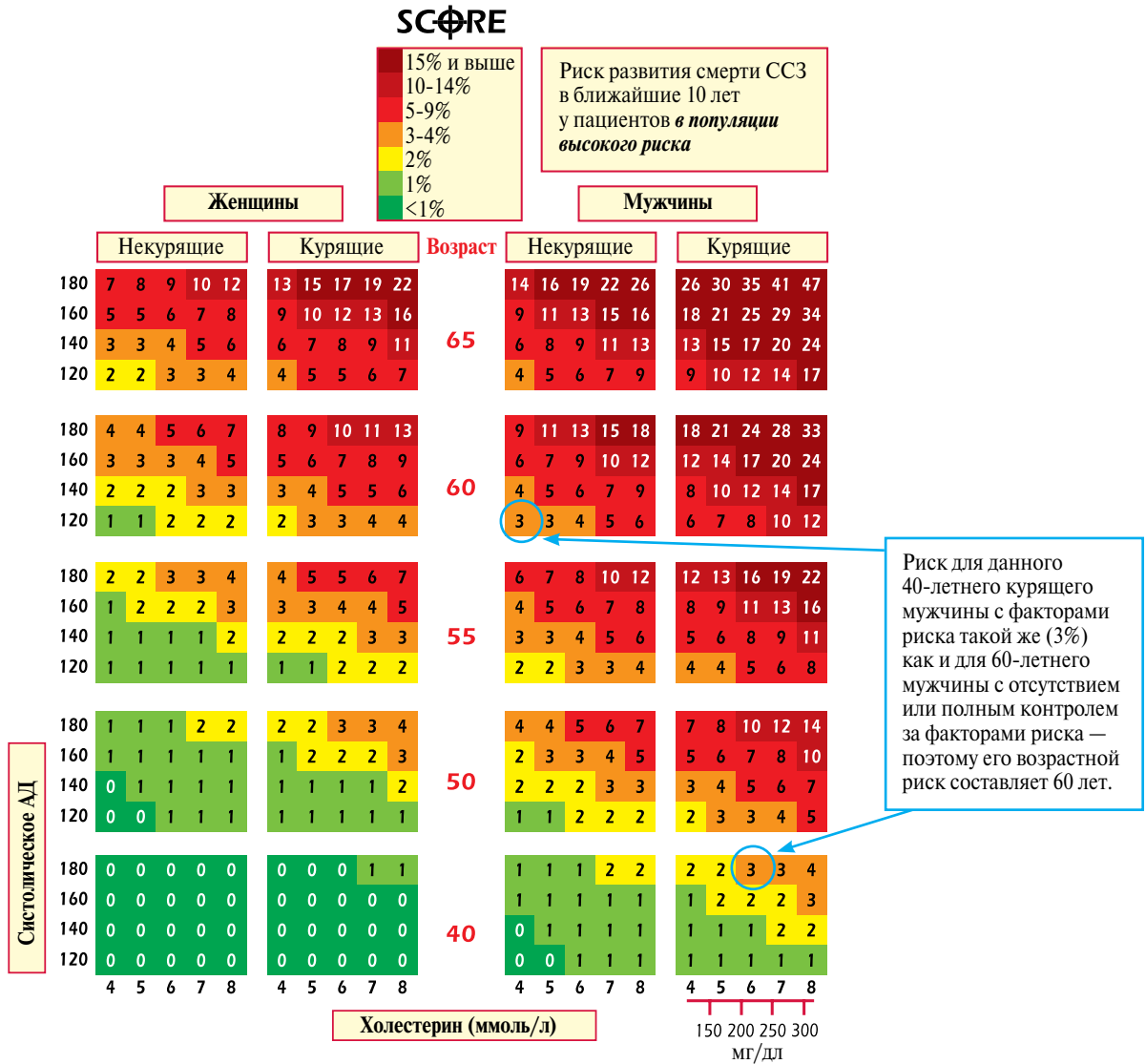


Рис. 5. Иллюстрация к концепции возрастного риска.

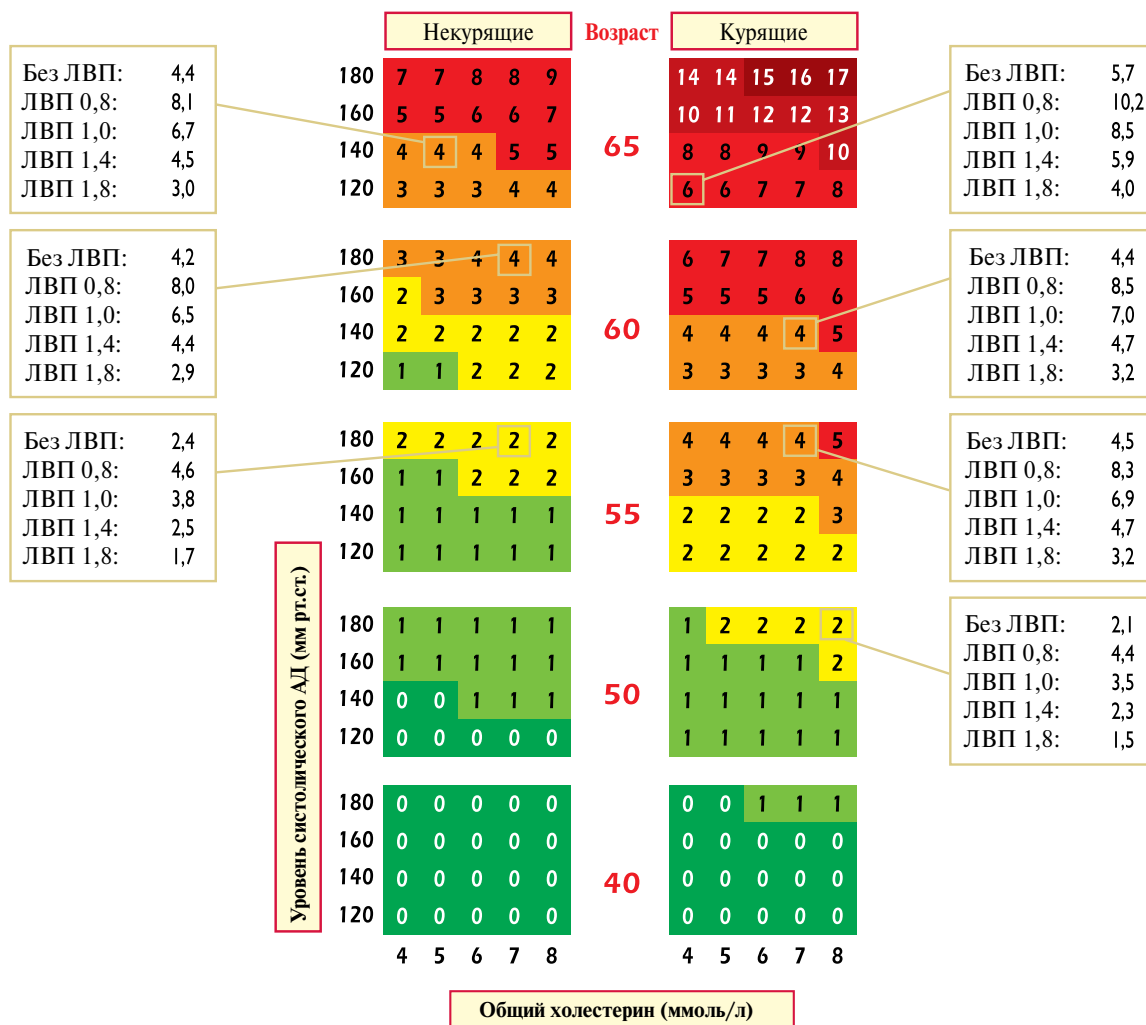


Рис. 6. Оценка риска без учета уровня ХС-ЛВП у женщин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях ХС-ЛВП.

ние в целях повышения точности оценки риска. В целом, ХС-ЛВП вносят скромный, но важный вклад в оценку риска [56], который не может быть универсальным, поскольку не проявлялся в некоторых группах низкого риска, в частности с относительно высоким средним популяционным уровнем ХС-ЛВП [57].

2.1.2. Как использовать эти данные для оценки риска

Таблицы для регионов с низким риском развития ССЗ применяют в Австрии, Бельгии, на Кипре, в Чехии, в Дании, Финляндии, Франции, Германии, Греции, Исландии, Ирландии, Израиле, Италии, Люксембурге, Мальте, Нидерландах, Норвегии, Португалии, Сан-Марино, Словении, Испании, Швеции, Швейцарии и Англии. В этих рекомендациях пункты отбора стран для группы “низкого риска” основаны на скорректированных по возрасту показателям смертности от ССЗ 2012 года (<225/100000 у мужчин и <175/100000 у женщин) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Для всех остальных регионов следует пользоваться таблицей для стран с высоким риском ССЗ. Некоторые из них относятся к очень высокому риску и могут недооцениваться. Это страны, имеющие уровень смертности ССЗ более чем в два раза превышающий таковой в странах с низким уровнем риска согласно статистике ВОЗ 2012 года (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): ≥450/100000 для мужчин или ≥350/100000 для женщин (Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизия, Латвия, Македония, Молдавия, Россия, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан). Страны с высоким риском развития ССЗ — Босния и Герцеговина, Хорватия, Эстония, Венгрия, Литва, Черногория, Марокко, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Тунис и Турция. В некоторых странах были разработаны национальные системы оценки риска, которые максимально соответствуют местным тенденциям причин смертности. Вероятнее всего, такие

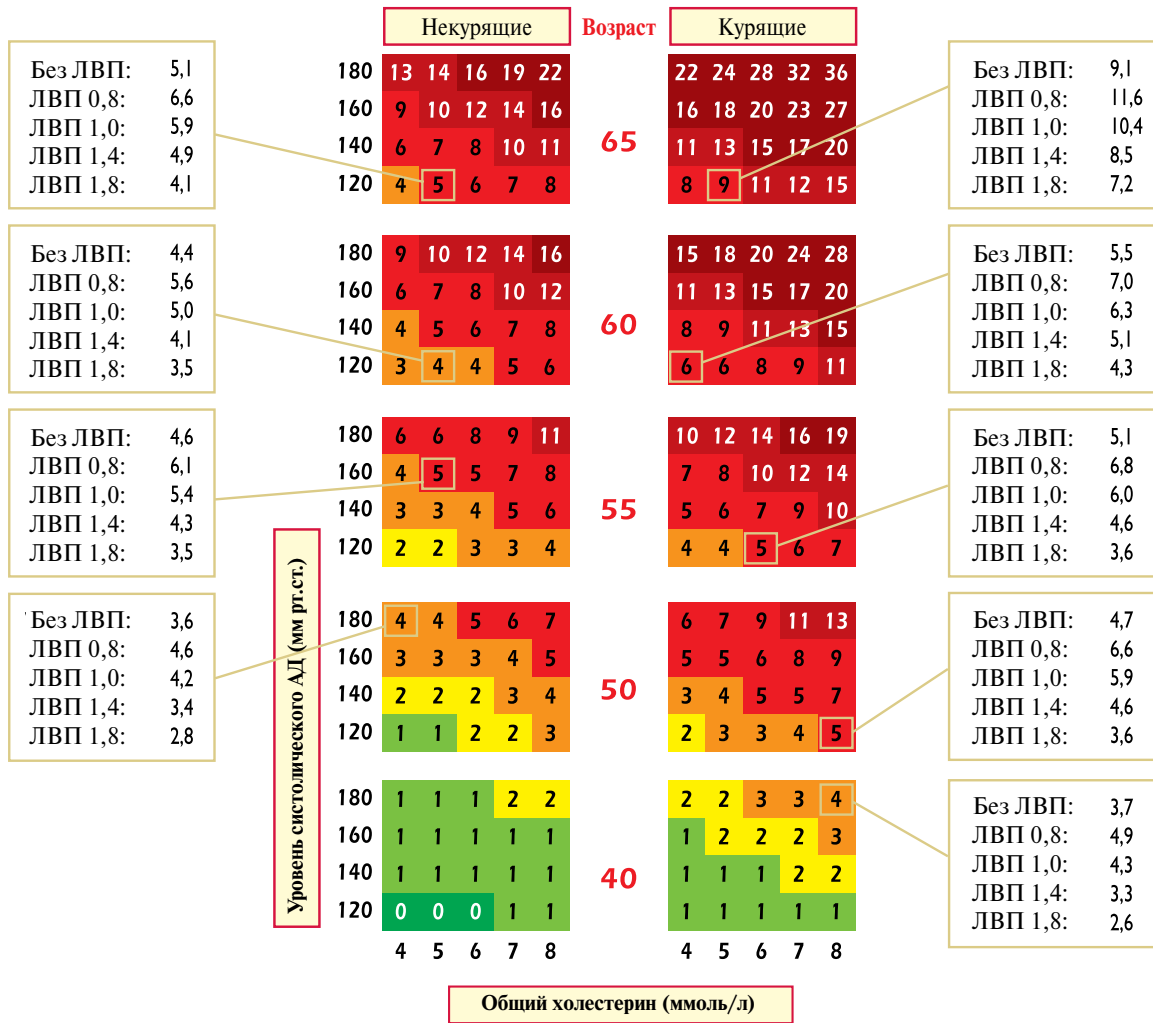


Рис. 7. Оценка риска без учета уровня холестерина ХС-ЛВП у мужчин из популяции высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры соответствующей оценки риска при различных уровнях ХС-ЛВП.

системы наилучшим образом позволяют оценить реальный риск развития ССЗ в этих странах.

К к пользов тья т блиц ми оценки риск

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

Первоначально риск оценивается на уровне общего холестерина и систолического артериального давления до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше лечение и чем эффективнее, тем больше снижение риска, но в целом не более одной трети от исходного. Например, у человека, принимающего гипотензивные лекарственные препараты, с неизвестным исходным артериальным давлением, общий риск SCORE — 6%, тогда как риск до начала терапии может быть 9%.

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

Диаграммы могут быть использованы для представления о пользе коррекции факторов риска, учитывая, что пройдет время, прежде чем риск уменьшится, и что результаты рандомизированных контролируемых исследований в целом дают более точную оценку пользы коррекции факторов риска. Например, у быстро прекратившего курение риск снижается наполовину.

Специфик

Таблицы могут оказать помощь в оценке риска и лечении пациента, однако, окончательное решение о мерах воздействия на факторы риска во многом зависят от знаний и опыта лечащего врача, а также предварительной оценки вероятности наличия ССЗ у пациента.

Риск будет завышен в странах с низкой смертностью от ССЗ и недооценен в тех странах, где смертность высокая. Это установлено при помощи пересчета (www.heartscore.org).

В любой возрастной группе уровень риска ниже у женщин, чем у мужчин. При детальном изучении таблицы можно заметить, что для женщин риск лишь несколько отсрочен во времени, он одинаков для 60-летних женщин и 50-летних мужчин. В целом, больше женщин умирают от ССЗ, чем мужчин.

Относительный риск может быть высоким у молодых людей, даже если абсолютные уровни риска низкие. Диаграммы относительного риска (рис. 4) и возрастного риска (рис. 5) могут быть полезны при консультировании таких пациентов.

Факторы, модифицирующие риски SCORE

Социальные лишения — частая причина ССЗ.
Ожирение и центральное ожирение, определенные с помощью ИМТ и окружности талии, соответственно.
Малоподвижный образ жизни.
Психосоциальный стресс.
Семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).
Аутоиммунные и другие воспалительные заболевания.
Психические расстройства.
Лечение ВИЧ.
Фибрилляция предсердий.
Гипертрофия левого желудочка.
Хроническая болезнь почек.
Синдром обструктивного апноэ во сне.

Социальная депривация и психологический стресс являются важными причинами для повышения риска [57]. Для тех, кто находится в стадии промежуточного риска, другие факторы, в том числе метаболические, такие как увеличение апоБелка В (апоВ), липопротеида(а), триглицеридов (ТГ) или высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), или наличие альбуминурии, могут повлиять на классификацию риска. Многие другие биомаркеры также связаны с повышенным риском ССЗ, хотя лишь немногие из них вносят свой вклад в реклассификацию риска. Общий ССР также будет выше, чем указано в таблицах SCORE у бессимптомных лиц с проявлениями субклинического атеросклеротического сосудистого повреждения, установленного с помощью кальциевого индекса в коронарных артериях, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорости распространения пульсовой волны или ультрасонографии сонных артерий. В исследованиях, сравнивающих эти маркеры, кальциевый индекс представляет наилучшую возможность для реклассификации [58–60].

Лица, подлежащие реклассификации, принадлежат к группе умеренного риска ССЗ. Поэтому использование инструментальных методов для определения этих маркеров целесообразно в данной группе (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Пороговые значения, которые используются при рассмотрении этих маркеров в качестве модификаторов общего ССР, следующие: кальциевый индекс >400 (индекс Agatston), ЛПИ <0,9 или >1,40, скорость распространения пульсовой волны — 10 м/с, и наличие бляшек по данным ультрасонографии сонных артерий. Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС-ЛВП или апоБелок A1 (апоA1) и семейный анамнез долголетия могут снизить риск.

Ключевые моменты

У здоровых лиц риск ССЗ чаще всего является результатом нескольких, взаимодействующих факторов риска. Это основа для оценки и контроля общего кардиоваскулярного риска.

Скрининг факторов риска, включая липидный профиль, следует рассматривать у мужчин >40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.

Система оценки риска, такая как SCORE, может помочь в принятии стратегических решений, а также избежать избыточной или недостаточной терапии.

Некоторые люди относятся к высокому и очень высокому риску ССЗ, при этом шкала SCORE неприменима и требуется безотлагательная коррекция факторов риска.

Это касается пациентов с подтвержденными ССЗ, СД или ХБП.

Все системы оценки риска являются неполными и не заменяют квалифицированного клинического подхода.

Дополнительные факторы, влияющие на риск, могут оцениваться в других шкалах, например, HeartScore (www.heartscore.org).

Подход к оценке общего риска должен быть гибким.

2.2. Уровни риск

Оценка общего ССР является частью континуума. Пороговые значения, которые используются для определения высокой степени риска, обязательны и полезны, исходя из данных клинических исследований. В клинической практике следует рассматривать практические вопросы в рамках местного здравоохранения и медицинского страхования. Не только пациенты из группы высокого риска должны выявляться и лечиться, но и пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, в некоторых случаях может также потребоваться проведение лекарственной терапии для нормализации уровня липидов крови.

У таких пациентов необходимо принять все возможные меры для:

- предотвращения дальнейшего увеличения общего риска развития ССЗ;
- повышения осведомленности пациента об опасности развития ССЗ;
- улучшения информирования о риске;
- проведения оптимальной первичной профилактики.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по поддержанию их профиля риска. Таким образом, интенсивность профилактических мероприятий должна быть адаптирована к общему СС риску пациента. Самое сильное значение для общего ССР имеет возраст, который можно рассматривать как “время экспозиции” факторам риска. В связи с этим возникает проблема, что большинство курящих, пожилых людей в странах с высоким уровнем риска являются кандидатами для гиполипидемической терапии, даже если у них нет гипертонии. Клиницистам настоятельно рекомендуется использовать клиническую оценку при определении тактики лечения у пожилых людей, с приверженностью мерам по изменению образа жизни, в первую очередь отказ от курения.

С учетом всего вышесказанного различают следующие уровни риска (табл. 4).

К тегории риск

Очень высокий риск	<p>Любой пункт из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> Зарегистрированное клиническое ССЗ. Наличие в анамнезе ИМ, ОКС, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических сосудов. ССЗ, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стресс-эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий. СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или основным фактором риска — курением, гипертонзией, дислипидемией. ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥10%.
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> Уровень одного из факторов риска заметно повышен, в частности, холестерин >8 ммоль/л (>310 мг/дл) (например, наследственная гиперхолестеринемия) или АД ≥180/110 мм рт.ст. Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1-го типа могут быть с низким или умеренным риском). Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥5% и <10%.
Средний риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥1% и <5%
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE <1%

Сокр щения: ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

2.2.1. Стр тегии вмеш тельств н основе оценки рисков

В таблице 5 представлены рекомендации по стратегии вмешательства в зависимости от общего ССР и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП). Этот дифференцированный подход основан на данных нескольких мета-анализов и РКИ, которые доказывают уменьшение риска ССЗ в ответ на снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛНП [61-71]. Чем выше исходный уровень ХС-ЛНП, тем больше снижение абсолютного риска, в то время как снижение относительного риска остается постоянным при любом исходном уровне ХС-ЛНП. Советы по индивидуальному подбору лечения даны в Разделе 6.

3. Л бор торное исследов ние липидного спектр

Скрининг на дислипидемию всегда показан у пациентов с ССЗ, при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным ССР. Хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз связаны с повышенным риском развития СС патологии. Кроме того, индикаторами риска у женщин являются СД или гипертония во время беременности, а у мужчин — эректильная дисфункция. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо обследовать для выявления дислипидемии. Также следует обращать внимание на клинические проявления наследственных дислипидемий, такие как появление ксантом, ксантелазм или липоидной дуги роговицы (<45 лет), которые могут свидетельствовать о наличии серьезного нару-

шения липидного обмена, например, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), которая является наиболее распространенным моногенным заболеванием, связанным с ранним развитием ССЗ. Проведение антиретровирусной терапии может вызывать прогрессирование атеросклероза. Детальное обследование для выявления дислипидемии также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий и в случае обнаружения бляшек или увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Скрининговую оценку факторов риска, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте ≥40 лет и женщин в возрасте ≥50 лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска (см. Раздел 2.2). Кроме того, все пациенты с клиническими признаками атеросклероза или страдающие СД 2 типа (СД 2 типа) независимо от возраста относятся к группе высокого риска; им рекомендуется провести исследование липидного профиля. Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС также нуждаются в проведении скринингового обследования (см. Раздел 10) (табл. 7).

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда, за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ (>4,5 ммоль/л или >400 мг/дл), или прямым методом, и уровня холестерина, не связанного с ЛВП (ХС-неЛВП). Для дополнительного анализа липидов плазмы можно использовать уровень липопротеида(а) (Лп(а)), соотношение апоВ/апоА1 и соотношение ХС-неЛВП/ХС-ЛВП (табл. 7 и 8).

Прямые методы для анализа ЛВП и ЛНП в настоящее время широко используются и являются надеж-

Р зличные стр тегии вмеш тельств в з висимости от общего риск р звития сердечно-сосудистой п тологии и уровня холестерин ЛНП

Общий риск р звития ССЗ (SCORE), %	Уровень холестерин ЛНП				
	<70 мг/дл, <1,8 ммоль/л	70 до <100 мг/дл, 1,8 до <2,6 ммоль/л	100 до <155 мг/дл, 2,6 до <4,0 ммоль/л	155 до <190 мг/дл, 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл, ≥4,9 ммоль/л
<1	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия
Кл сс /Уровень ^б	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия
Кл сс /Уровень ^б	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 до <10 или высокий риск	Вмеш тельство в липидный обмен не требуется	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии
Кл сс /Уровень ^б	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Изменение обр з жизни, при необходимости — лек рственн я тер пия	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии	Изменение обр з жизни и немедленное н ч ло лек рственной тер пии
Кл сс /Уровень ^б	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примеч ние: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — пациентам с ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС-ЛНП.

Сокр щения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

Т блиц 6

Рекоменд ции по оценке риск

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^б
Общая оценка риска с помощью системы SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.	I	C
Высокий и очень высокий риск при доказанном ССЗ, СД, умеренной и тяжелой ХБП, очень высоком уровне индивидуальных факторов риска, СГХС или высоком риске по SCORE, при этом приоритет отдается интенсивной профилактике в отношении всех факторов риска.	I	C

Примеч ние: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокр щения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

ными у пациентов с нормальным липидным спектром [72]. Тем не менее, при гипертриглицеридемии (ГТГ) эти методы, было установлено, что не надежны, с различными результатами и вариациями между коммерческими доступными методами. Поэтому, в соответствии с этим условиями, значения, полученные прямыми методами, могут быть пере- или недооценены. Использование ХС-нелВП может пре-

одолеть некоторые из этих проблем, но он зависит от корректного анализа ХС-ЛВП.

В качестве альтернативы ХС-нелВП можно анализировать апоВ. Оценка апоВ точна, с малыми вариациями, и рекомендуется как альтернативная, если нужно. У пациентов также возможно использование сухих химических методов. Эти методы могут дать грубую оценку, но должны быть подтверждены анализом в сертифицированной лаборатории.

3.1. Исследов ние в состоянии н тощ к или после прием пищи?

Традиционно образцы крови для анализа липидов берутся в состоянии натощак. Как недавно было показано, на голодный желудок и нет выборки дают аналогичные результаты для ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Уровень ТГ зависит от пищевых продуктов, в результате чего, в среднем, повышается примерно на 0,3 ммоль/л (27 мг/дл), в зависимости от состава и времени последнего приема пищи. Для оценки риска, исследование после приема пищи имеет такую же силу, как натощак, также уровень липидов не натощак может использоваться в качестве скрининга и для оценки общего риска [73-76]. Следует подчеркнуть, однако, что риск может быть недооценен у больных СД, так как в одном исследовании,

Т блиц 7

Рекомендации по проведению анализа липидов для скрининга риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендация	Класс	Уровень ^b
Рекомендуется исследовать уровень ОХС для оценки общего риска развития ССЗ при использовании SCORE.	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС-ЛНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки сердечно-сосудистого риска, диагностики, лечении. Уровень ХС-ЛВП является независимым фактором риска и рекомендуется к применению в алгоритме HeartScore.	I	C
Уровень ТГ дополняет информацию о степени сердечно-сосудистого риска, его определение показано для оценки риска.	I	C
ХС-нЛВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	I	C
АпоВ должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	Ila	C
Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска или у пациентов с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ, а также для реклассификации у пациентов с пограничным риском.	Ila	C
Соотношение апоВ/апоА1 может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании.	Ilb	C
Соотношение ХС-нЛВП/ХС-ЛВП может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска при скрининговом обследовании, но ХС-ЛВП в контексте HeartScore дает лучшую оценку риска.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ХС-нЛВП — холестерин, не связанный с ЛВП, апоВ — апобелок В, апоА1 — апобелок А1, ХБП — хроническая болезнь почек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Лп(а) — липопротеид (а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

Т блиц 8

Рекомендации по проведению анализа липидов для характеристики дислипидемий перед началом лечения

Рекомендация	Класс	Уровень ^b
Рекомендуется проверять уровень ХС-ЛНП при проведении первичной оценки профиля липидов.	I	C
Уровень ХС-ЛВП рекомендуется проверять перед началом лечения.	I	C
Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, и определение ТГ рекомендуется при постановке диагноза и выборе метода лечения.	I	C
Уровень ХС-нЛВП рекомендуется оценивать, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.	I	C
При возможности, апоВ может использоваться в качестве альтернативного метода определения риска вместо ХС-нЛВП	Ila	C
Уровень Лп(а) можно рекомендовать исследовать в отдельных случаях, при наличии высокого риска или у пациентов с семейным анамнезом раннего развития ССЗ (см. Раздел 3.3.7).	Ila	C
Уровень ОХС также можно определять, однако этого показателя недостаточно для характеристики дислипидемии перед началом лечения.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, апоВ — апобелок В, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Лп(а) — липопротеид (а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, SCORE — Systemic Coronary Risk Estimation.

пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС-ЛНП после приема пищи [77]. Для дальнейшей характеристики тяжелых дислипидемий, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натощак.

3.2. Индивидуальные различия

У одного и того же человека уровень липидов и липопротеидов может в значительной степени различаться. Для ОХС диапазон колебаний составляет 5-10%, а для уровня ТГ >20%, особенно у пациентов с ГТГ. В некоторой степени эти вариации объясняются использованием различных методик определения, а также факторами окружающей среды, например, диетой и степенью физической активности; кроме того, имеют место сезонные колебания — уровень ОХС и ХС-ЛВП выше зимой [78].

3.3. Анализ уровня липидов и липопротеидов

Следует отметить, что в большинстве систем оценки риска и при проведении практически всех исследований лекарственных средств используются показатели уровня ОХС и ХС-ЛНП, клинические преимущества использования других показателей, таких как апоВ, ХС-нЛВП и разнообразные соотношения, хотя и кажутся логичными, не были подтверждены. Уровень ХС-ЛВП был недавно предложен местными рекомендациями, такими как NICE с использованием QRISK2 калькулятора [79-80]. Роль этих показателей пока изучается, в то время как значение традиционных показателей оценки риска, таких как ОХС и ХС-ЛНП, остается устойчивым, что подтверждено многочисленными данными. Более того, в многочисленных клинических исследованиях было установлено, что по крайней мере у пациентов

из группы высокого риска снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП связано со статистически и клинически значимым снижением риска смерти от СС патологии. Именно поэтому уровни ОХС и ХС-ЛНП остаются основными рекомендуемыми терапевтическими мишенями в данных рекомендациях.

3.3.1. Общий холестерин

В программах проведения скринингового обследования рекомендуется определять уровень ОХС для оценки ССР по шкале SCORE. В то же время, в отдельных случаях уровень ОХС может вводить в заблуждение. Это в особенности касается женщин, у которых часто повышен уровень ХС-ЛВП, и больных СД или пациентов с метаболическим синдромом, у которых часто снижен уровень ХС-ЛВП. Для адекватной оценки риска следует, как минимум, анализировать уровень ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Необходимо помнить, что приведенная система оценки риска не относится к пациентам с наследственными гиперлипидемиями (включая СГХС и комбинированную гиперлипидемию), а также к пациентам, у которых уровень ОХС $>7,5$ ммоль/л (290 мг/дл). Эти пациенты уже относятся к группе высокого риска и требуют особого внимания.

3.3.2. Холестерин липопротеидов низкой плотности

В большинстве клинических исследований уровень ХС-ЛНП определяют с использованием формулы Фридвальда (в ммоль/л): $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{TГ}/2,2)$; (в мг/дл): $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{TГ}/5)$.

Определяемый уровень ХС-ЛНП основывается на ряде допущений:

- Могут накапливаться погрешности методик анализа, так как в формуле присутствуют три независимо определяемых величины: уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛВП.

- Константа отношения холестерин/ТГ в ЛОНП является допустимой. При высоких уровнях ТГ ($>4,5$ ммоль/л или >400 мг/дл) ее использовать нельзя.

- Расчет по формуле Фридвальда не надежен, если забор крови для определения липидного спектра проводился не натощак. В таких условиях можно определять уровень ХС-неЛВП.

Несмотря на существующие ограничения, такой метод расчета ХС-ЛНП все еще широко используется. В то же время, при наличии возможности следует использовать методы прямого определения уровня ХС-ЛНП. В настоящее время появилось много коммерчески доступных методов прямого определения уровня ХС-ЛНП [81]. Для методов нового поколения характерны высокая воспроизводимость и специфичность. Их преимуществом также является проведение анализа в один этап, поэтому

точность таких методов не зависит от колебаний уровня триглицеридов. Сравнение результатов расчетных и прямых методов определения уровня ХС-ЛНП указывает на их схожесть [72]; однако, учитывая ограничения, существующие для расчетного метода, следует отдавать предпочтение прямым методам определения уровня ХС-ЛНП.

3.3.3. Холестерин, не связанный с липопротеид ми высокой плотности

Уровень ХС-неЛВП используется для оценки общего числа атерогенных частиц в плазме (липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) + липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) + ЛНП), Лп(а) этот показатель в значительной степени связан с уровнем апоВ. Уровень ХС-неЛВП легко вычисляется путем вычитания из уровня ОХС значения ХС-ЛВП. Последние рекомендации советуют использовать уровень ХС-неЛВП как более надежный индикатор, чем уровень ХС-ЛНП [82].

Некоторые данные анализа этой вариабельности в алгоритмах оценки риска были опубликованы, но определенного заключения не предъявили. В нескольких докладах большая роль принадлежит ХС-неЛВП, однако в других, ХС-ЛНП и ХС-неЛВП значительно не отличаются в воздействии на риски [83-85].

Было показано, что ХС-неЛВП имеет высокую предсказательную силу, и хотя научные основы рандомизированных исследований слабее, существуют практические аспекты использования ХС-неЛВП вместо ХС-ЛНП в определенных ситуациях. ХС-неЛВП прост для расчета и не требует дополнительных анализов. И формула Фридвальда и прямые оценки ХС-ЛНП имеют ограничения у пациентов с гипертриглицеридемией и с очень низким уровнем ХС-ЛНП. ХС-неЛВП также включает в себя атерогенные липопротеиды, насыщенные ТГ, что имеет важное значение с учетом последней информации из исследований генома (GWAS) и с Менделевской рандомизацией [76, 86-89].

Так, как во всех исследованиях используется уровень ХС-ЛНП, мы все же рекомендуем использовать его как основную цель лечения. Тем не менее, ХС-неЛВП следует использовать в качестве вторичной цели при достижении нужного уровня ХС-ЛНП. Значения для ХС-неЛВП легко вычисляются как ХС-ЛНП плюс 0,8 ммоль/л (30 мг/дл).

3.3.4. Холестерин липопротеидов высокой плотности

Низкий уровень ХС-ЛВП, как было показано, является сильным и независимым фактором риска в нескольких исследованиях и включается в схему оценки риска, доступную в том числе в HeartScore. Не было установлено, что очень высокие уровни ХС-ЛВП, чтобы ассоциироваться с атеропротек-

цией [90]. На основе эпидемиологических данных, уровни ХС-ЛВП, связанные с повышенным риском для мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) и для женщин <1,2 ммоль/л (48 мг/дл). Причинная роль ХС-ЛВП как защитного фактора при ССЗ была поставлена под сомнение в нескольких исследованиях с использованием Менделевского рандомизации [87, 89, 91, 92]. Недавние исследования предполагают, что ЛВП имеют сложную роль в атерогенезе, и что наличие дисфункциональных ЛВП может иметь большее отношение к развитию атеросклероза, чем уровень ХС-ЛВП [93-95]. Большинство доступных методов количественного анализа являются высококачественными, однако следует провести сравнение используемого метода с другими доступными методиками и проверить его соответствие международным программам качества [72].

3.3.5. Триглицериды

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

Высокий уровень ТГ обычно сочетается с низким уровнем ХС-ЛВП и высоким уровнем мелких и плотных частиц ЛНП. В некоторых мета-анализах ТГ обозначаются как независимый фактор риска [96, 97]. Более того, последние генетические исследования подтвердили мнение, что повышенный уровень ТГ является прямой причиной развития ССЗ [76, 88].

Недавно были опубликованы результаты исследований, указывающие на то, что уровень ТГ не только может отражать информацию о ремнантах липопротеидов, связанных с повышенным ССР [76, 86, 98, 99]. Возможность использования этого показателя в клинической практике пока обсуждается.

3.3.6. Апобелки

С технической точки зрения, определение уровня апоВ и апоА1 обладает некоторыми преимуществами. Доступны качественные иммунохимические методики, которые легко применяются на традиционных автоматических анализаторах. Качество проводимого анализа высокое. Метод не требует взятия крови натощак и не чувствителен к умеренно высоким уровням ТГ.

Апобелок В. АпоВ является основным апобелком из группы атерогенных липопротеидов, включающей ЛОНП, ЛПП и ЛНП. Концентрация апоВ в значительной степени отражает количество этих частиц в плазме. Это особенно важно в случае высокой концентрации в крови мелких плотных частиц ЛНП. В нескольких проспективных исследованиях было показано, что уровень апоВ является прогностиче-

ским показателем риска, эквивалентным уровню ХС-ЛНП. В исследованиях со статинами уровень апоВ не изучался в качестве основной мишени, однако при проведении ретроспективного анализа результатов некоторых исследований было установлено, что уровень апоВ является не только маркером риска, но и целью воздействия при проведении лечения, даже лучшей чем ХС-ЛНП [100]. Основным недостатком этого показателя является то, что он не был включен в алгоритм определения общего ССР и не фигурировал в контролируемых клинических исследованиях в качестве основной мишени терапии. Данные мета-анализа, недавно проведенного группой изучения факторов риска [83, 90], указывают на отсутствие каких-либо преимуществ апоВ перед ХС-неЛВП или традиционными соотношениями липидных фракций [101]. Также не было выявлено каких-либо преимуществ изучения уровня апоВ по сравнению с изучением традиционных липидных маркеров у больных СД в исследовании FIELD [102]. Однако, в другом мета-анализе и апоВ, в большей степени, чем ХС-ЛНП, ХС-неЛВП, был связан с риском развития ССЗ [103].

Апобелок А1. АпоА1 является основным белком ХС-ЛВП и хорошо отражает уровень ХС-ЛВП в крови. Каждая частица ЛВП может нести на себе от 1 до 5 молекул апоА1. Плазменный уровень апоА1 <120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин соответствуют низкому содержанию ХС-ЛВП. Соотношения между атерогенными липопротеидами и ХС-ЛВП (ОХС/ХС-ЛВП, ХС-неЛВП/ХС-ЛВП, апоВ/апоА1) дают в целом сходную информацию, являются ценными показателями для оценки степени риска, но в диагностических целях и при выборе мишеней терапии они должны оцениваться по отдельности.

Апобелок СIII. Апобелок СIII (апоСIII) был идентифицирован как потенциально важный новый фактор риска [104-106]. АпоСIII является ключевым регулятором метаболизма ТГ, а высокие уровни в плазме апоСIII связаны с высоким уровнем ЛОНП и ТГ в плазме крови. Кроме того, мутации с утратой функции связаны с низким уровнем ТГ, а также со снижением риска ССЗ [106, 107]. АпоСIII был идентифицирован как новая потенциальная терапевтическая цель, которая в настоящее время изучается, но не известна ее роль в клинической практике, и необходимость измерения не оценена [108].

3.3.7. Липопротеид()

В нескольких исследованиях было установлено, что Лп(а) является дополнительным маркером ССР; генетические исследования доказали его причинную роль в патофизиологии атеросклероза и аортального стеноза [109-111].

Рекоменд ции, к с ющиеся н лиз уровня липидов при выборе цели воздействия для профил ктики сердечно-сосудистых з болев ний

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Уровень ХС-ЛНП рекомендуется в качестве основной цели терапии.	I	A	64, 68
Уровень ОХС следует рассматривать в качестве цели лечения, если другие анализы не доступны.	IIa	A	64, 123
Уровень ХС-нелВП следует рассматривать в качестве вторичной цели терапии.	IIa	B	103
Уровень апоВ следует рассматривать в качестве дополнительной цели терапии, когда это возможно.	IIa	B	103, 124
Уровень ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	A	92, 93
Соотношения апоВ/апоА1 и ХС-нелВП/ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	B	103

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щения: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нелВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, апоВ — апобелок В, апоА1 — апобелок А1, ОХС — общий холестерин.

Лп(а) обладает общими свойствами с ЛНП, однако содержит в своем составе уникальный белок апобелок (а) (апо(а)), который структурно отличается от других апобелков. Плазменный уровень Лп(а) в значительной степени генетически предопределен. В настоящее время доступны несколько методов определения уровня Лп(а), однако необходимо проведение стандартизации методик [112]. Определение уровня Лп(а) в плазме крови для скрининговой оценки ССР в общей популяции не рекомендуется; хотя уровень этой частицы следует определять у пациентов из группы высокого риска или людей с наследственным анамнезом развития ранних ССЗ [109]. Риск рассматривается как значительный, когда Лп(а) выше 80-й перцентили (50 мг/дл) [109]. Предполагается, что у лиц, находящихся в пределах высокого и умеренного ССР, включение Лп(а) для оценки риска, дает точную реклассификацию [113, 114].

Кому пок з н скрининг н липопротеид ()

Пациенты с:
• Ранним развитием ССЗ
• Семейной гиперхолестеринемией
• Семейным анамнезом раннего развития ССЗ и/или повышенного уровня Лп(а)
• Рецидивом ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию
• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥5%.

Снижение уровня Лп(а) было показано при применении некоторых гиполипидемических препаратов. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9) и никотиновая кислота уменьшают уровень Лп(а) приблизительно на 30% [115-117]. Препараты, нацеленные на ген Лп(а), снижают уровень Лп(а) до 80%. Разумным выбором для пациентов с ССР и высоким уровнем Лп(а) является интенсивная коррекция модифицируемых факторов риска, включая ХС-ЛНП.

3.3.8. Р змер ч стиц липопротеидов

Липопротеиды представляют собой гетерогенный класс частиц; различные подклассы ЛНП и ЛВП несут различный риск развития ССЗ [118]. Определение уровня мелких и плотных частиц ЛНП может рассматриваться как фактор риска в ближайшем будущем, но в настоящее время это не рекомендуется для оценки степени риска [119].

3.3.9. Генотипиров ние

Некоторые гены связаны с ССЗ. Крупные геномные исследования (GWAS) проводились для изучения ИБС и ассоциированных с ней биомаркеров и факторов риска. В настоящее время использование генотипирования для оценки риска не рекомендуется, так как известные локусы объясняют очень малую часть рисков [120]. Для диагностики специфических генетических дислипидемий может использоваться генотипирование апобелка Е (апоЕ) и генов, связанных с развитием СГХС (рецепторов липопротеидов низкой плотности, апоВ и PCSK9). Для СГХС генетическая диагностика важна в контексте семейного скрининга, для установления диагноза у пациента с пограничными значениями ХС-ЛНП и улучшения приверженности к терапии [121].

АпоЕ представлен в трех изоформах (апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4). Генотипирование апоЕ в основном используется для диагностики дисбеталипопротеидемии (гомозиготность по апоЕ2) и показано в случае наличия тяжелой комбинированной гиперлипидемии. По мере расширения знаний об общем полиморфизме и липопротеидах, важность генотипирования для наследственных гиперлипидемий возрастает [67, 122].

В таблице 7 приведены рекомендации для липидного анализа в оценке риска ССЗ, в таблице 8 приведены рекомендации для липидного анализа для характеристики дислипидемии до лечения, и в таблице 9 перечислены рекомендации для липидного анализа в качестве мишеней лечения в профилактике ССЗ.

4. Цели тер пии

В руководствах ЕОА/ЕОК 2011г по дислипидемиям [125] и Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов (АНА/АСС) по уменьшению холестерина в крови для снижения атеросклеротического ССР у взрослых [71], подчеркивается важность коррекции уровня ХС-ЛНП для предотвращения ССЗ. Подходы, которые предлагаются для снижения ХС-ЛНП, различны. Рабочая группа ЕОК/ЕОА рекомендаций по дислипидемиям 2016г изучила эти вопросы детально. Было признано, что группа американских экспертов базировала свое руководство на результатах РКИ. Однако не было РКИ в поддержку рекомендаций по использованию высоких доз статинов у пациентов высокого риска, независимо от исходного уровня ХС-ЛНП. Европейская рабочая группа считает, что сведения имеющихся знаний по предотвращению ССЗ только к результатам РКИ снижает имеющийся потенциал для профилактики ССЗ. Согласование данных различных подходов (от фундаментальной науки, клинических наблюдений, генетики, эпидемиологии, РКИ и т.д.) способствует пониманию причины ССЗ и их профилактике. Рабочая группа признает, что выбор любого нового целевого уровня ХС-ЛНП открыт для обсуждения с учетом неуклонной связи между снижением уровня ХС-ЛНП и снижением риска. Особое внимание было уделено результатам систематических обзоров, подтверждающих дозозависимое снижение риска ССЗ с снижением ХС-ЛНП; чем больше снижение ХС-ЛНП, тем больше снижение ССР [65, 66]. Преимущества, связанные с снижением ХС-ЛНП не являются специфическими для терапии статинами [63]. Нет уровня ХС-ЛНП, ниже которого польза или вред уже определены.

Существует значительная вариабельность ответа на диетическое и лекарственное воздействие [61], которое принято для поддержки индивидуального подхода к ведению пациентов. Снижение общего ССР должно быть индивидуализировано, и может быть более точным, если цели определены. Взаимоотношение между врачом и больным также способствует достижению целей. Существуют также свидетельства того, что снижение уровня ХС-ЛНП до целевых значений, которые были представлены в предыдущих рекомендациях ЕОК/ЕОА, связано с меньшим количеством ССЗ [126]. Таким образом, представляется целесообразным уменьшение ХС-ЛНП до более низких уровней значения, по крайней мере, у пациентов с очень высоким ССР.

Целевые уровни липидов, являющиеся частью стратегии комплексного снижения ССР, обобщены в таблице 10. Предложения по нелипидной терапии приведено в рекомендациях по профилактике ССЗ ЕОК 2016 [485].

Цели лечения для профил ктики сердечно-сосудистых з болев ний

Курение	Не допускается употребление табака в любой форме.
Диет	Диета с низким содержанием насыщенных жиров с упором на зерновые, овощи, фрукты и рыбу.
Физическ я ктивность	2,5-5 часов умеренной физической активности в неделю или 30-60 минут в день.
М сс тел	ИМТ 20-25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины).
Артери льное д вление	<140/90 мм рт.ст. ^а
Липиды ХС-ЛНП к к первичн я мишень^а	Очень высокий риск: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% если нормальный уровень составляет 1,8-3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Высокий риск: ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% если нормальный уровень составляет 2,6-5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл). Умеренный и низкий риск: ХС-ЛНП <3 ммоль/л (115 мг/дл). Значения ХС-нЛВП, как дополнительные данные, <2,6, 3,4 и 3,8 ммоль/л (100, 130 и 145 мг/дл) для очень высокого, высокого и умеренного риска, соответственно. Уровень ХС-ЛВП не является целью, но >1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и >1,2 ммоль/л (48 мг/дл) у женщин определяет низкий риск. Уровень ТГ не является целью, но <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) определяет низкий риск, а высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска.
Ди бет	HbA _{1c} <7% (<53 ммоль/моль)

Примеч ние: ^а — АД может быть низким у пациентов с СД 2 типа и у пациентов с высоким риском без диабета, привычным к приему различных антигипертензивных средств, ^б — термин "исходный уровень ЛНП" относится к лицам, не принимающим никакой гиполипидемической терапии.

Сокр щения: ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный с ХС-ЛВП, ТГ — триглицериды.

Рекоменд ции по тер певтическим целям для ХС-ЛНП. Примеры

П циент А	Очень высокий риск, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л (>70 мг/дл) на статинах: цель — <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).
П циент В	Высокий риск, ХС-ЛНП >2,6 ммоль/л (>100 мг/дл) на статинах: цель — <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).
П циент С	Очень высокий риск, ХС-ЛНП 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) не на фармакотерапии: цель как минимум 50% снижение.
П циент D	Высокий риск, ХС-ЛНП 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл) не на фармакотерапии: цель как минимум 50% снижение.
П циент E	Очень высокий риск, ХС-ЛНП >3,5 ммоль/л (135 мг/дл) не на фармакотерапии: цель <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).
П циент F	Высокий риск, ХС-ЛНП >5,2 ммоль/л (200 мг/дл) не на фармакотерапии: цель <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).

Таким образом, уровень ХС-ЛНП остается основной мишенью терапии дислипидемий. Для пациентов из группы очень высокого ССР целью терапии является снижение уровня ХС-ЛНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение исход-

Рекоменд ции, к с ющиеся целевых зн чений уровня ХС-ЛНП при проведении лечения

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов из группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении ^e между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл).	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
У пациентов из группы ВЫСОКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении ^e между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл).	I	B	65, 129
У пациентов из группы УМЕРЕННОГО и НИЗКОГО ССР ^d целевой уровень ХС-ЛНП составляет <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл).	Ila	C	-

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — см. Раздел 2.2, ^e — термин “исходный уровень ЛНП” относится к лицам, не принимающим никакой гипوليцидемической терапии.

Сокр щения: ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. Термин “исходный” относится к уровню ХС-ЛНП в отсутствие липид-снижающей терапии.

ного уровня ХС-ЛНП на ≥50%. Для пациентов из группы высокого ССР подходит целевой уровень ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС-ЛНП на ≥50%. Если пациент находится в группе среднего риска, целью терапии является уровень ХС-ЛНП <3 ммоль/л (<115 мг/дл) (табл. 11).

Используются следующие рекомендации при достижении вторичных целей:

- ХС-неЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и <3,4 ммоль/л (<130 мг/дл) у пациентов с очень высоким и высоким общим ССР (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [100, 130].
- АпоВ <80 мг/дл и <100 мг/дл у пациентов с очень высоким и высоким общим ССР, соответственно, (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [100, 131].

ХС-неЛВП и апоВ определены как вторичные цели умеренной градации, так как они не были широко изучены в РКИ. Клиницисты, применяющие апоВ в своей практике, могут использовать целевые уровни <100 мг/дл и <80 мг/дл для пациентов высокого и очень высокого ССР, соответственно. Уровень ХС-неЛВП должен быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий для ХС-ЛНП; коррекция гипوليцидемической терапии в соответствии с этими вторичными целями может быть рассмотрена после достижения целевого уровня ХС-ЛНП у больных с очень высоким ССР, хотя клинические преимущества такого подхода еще предстоит определить. На сегодняшний день в клинических исследованиях не определено каких-либо конкретных целей для уровней ХС-ЛВП или ТГ, хотя повышение ХС-ЛВП ассоциируется с регрессией атеросклероза, а низкий уровень ХС-ЛВП связывают с увеличением риска СС осложнений и смертности у пациентов с ИБС, даже когда уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Однако клинических доказательств эффективности изменения этих показателей для дальнейшего снижения риска развития ССЗ недостаточно.

5. Изменение обр з жизни для улучшения липидного профиля

Роль питания в профилактике ССЗ хорошо известна [132-134]. Существуют достоверные доказательства того, что факторы питания влияют на атерогенез напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска (дислипидемия, АД или гипергликемия).

Были проанализированы результаты РКИ, нацеленных на изучение взаимосвязи факторов питания и развития ССЗ [132]. Некоторые меры приводили к значительному снижению частоты развития ССЗ, некоторые — нет. Большинство полученных данных, касающихся взаимосвязи питания и развития ССЗ, основываются на результатах наблюдательных исследований и оценок эффектов диеты на уровень липидов, разные мета-анализы показали неоднозначные выводы [135, 136]. Это связано не только с методологическими проблемами, в частности, с недостаточным объемом выборки или короткой продолжительностью многих исследований, включенных в систематический пересмотр, но и с трудностями оценки влияния одного диетического фактора независимо от любых других изменений в рационе питания. Эти ограничения предполагают, что необходима осторожность при интерпретации результатов мета-анализа РКИ по отношению к воздействию отдельного рациона на ССЗ, особенно там, где они вступают в противоречие с существующими глобальными исследованиями, включая клинические и эпидемиологические. В частности, мета-анализ взаимосвязи между улучшением профиля липидов плазмы и частотой СС событий показал, что уменьшение ХС-неЛВП приводит к снижению риска независимо от механизмов (статины, ионообменные смолы, диета и илеоподвздошное шунтирование) [131].

Таким образом, имеющиеся данные из РКИ, касающиеся вопроса, как изменить привычный рацион питания, с тем чтобы содействовать профилактике ССЗ, показывают, что схемой питания, которая была более широко оценена, являются Дие-

Влияние изменений образа жизни на уровень липидов

	Выраженность эффекта	Уровень ^b	Ссылки ^c
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП			
Снижение количества транс-жиров, поступающих с пищей	+++	A	136, 139
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++	A	136, 137
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A	140, 141
Прием пищи, обогащенной фитостеролами	++	A	142, 143
Употребление красного дрожжевого риса	++	A	144-146
Снижение избыточной массы тела	++	A	147, 148
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	+	B	149
Увеличение уровня регулярной физической активности	+	B	150
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+/-	B	151
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ			
Снижение избыточной массы тела	+++	A	147, 148
Снижение употребления алкоголя	+++	A	152, 153
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A	150, 154
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A	148, 155
Использование добавок, содержащих n-3 полиненасыщенные жиры	++	A	156, 157
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B	158, 159
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B	136, 137
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС-ЛВП			
Снижение потребления транс-жиров с пищей	+++	A	136, 160
Увеличение уровня регулярной физической активности	+++	A	150, 161
Снижение избыточной массы тела	++	A	147, 148
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A	148, 162
Умеренное употребление алкоголя	++	B	152
Отказ от курения	+	B	163
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+/-	C	164
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+/-	C	158, 159

Примечание: ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. Выраженность эффекта (+++ — эффект выражен, ++ — эффект менее выражен, + — эффект выражен слабо, - — нет эффекта) и уровень доказательности относятся к влиянию каждого фактора на уровень специфического класса липопротеидов в плазме крови.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

тические подходы для остановки гипертонии (DASH диета), особенно в отношении контроля АД, а также средиземноморская диета; обе диеты являются эффективными в снижении факторов ССР и, возможно, вносят свой вклад в предотвращение ССЗ [133]. Они характеризуются высоким уровнем употребления фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов; частое употребление бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, подслащенных напитков и красного мяса. DASH диета и средиземноморская диета содержат значительную долю диетических жиров из не тропических растительных масел, а не из животных источников; наиболее значимым различием между ними является акцент на оливковое масло в средиземноморской диете. Этот характер диеты, как было доказано в РКИ, является эффективным в снижении

ССЗ, в первичной и вторичной профилактике [137, 138]. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, проводимое в Испании, оценивало влияние средиземноморского типа диеты, дополненной либо оливковым маслом или смешанными орехами, на частоту основных СС осложнений (ИМ, инсульт или смерть от СС причин) у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ. Средиземноморская диета с добавлением оливкового масла или орехов значительно снижает частоту основных СС осложнений на 30% [137]. Тем не менее, несмотря на сильную поддержку изменения образа жизни для предотвращения ССЗ, которая идет от PREDIMED и других интервенционных исследований, большинство доказательств, связывающих питание с ССЗ, основано на наблюдательных исследованиях и исследованиях влияния изменения диеты на факторы риска развития ССЗ.

Рекоменд ции по диете для снижения холестерин липопротеидов низкой плотности и улучшения общего профиля липопротеидов

	Предпочтительно	Употреблять с огр ничениями	Употреблять редко и в огр ниченных количеств х
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Транс-жиры и твердые маргарины (их лучше избегать), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, сало
Орехи		Все, несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, варка, пропаривание	Обжаривание	Жарка

Влияние изменения образа жизни и продуктов питания на липопротеиды обобщено в таблице 12; в этой таблице величина эффектов и уровней доказательности относятся к воздействию диетических изменений по определенному классу липопротеидов, а не к СС осложнениям.

5.1. Влияние образ жизни н уровень общего холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности

Насыщенные жирные кислоты пищевых продуктов оказывают наибольшее влияние на уровень ХС-ЛНП (увеличение на 0,02-0,04 ммоль/л или 0,8-1,6 мг/дл с каждым 1% дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров) [165]. Стеариновая кислота в отличие от других насыщенных жирных кислот (лауриновой, миристиновой и пальмитиновой) не вызывает повышения уровня ОХС. Трансненасыщенные жирные кислоты в ограниченном количестве (обычно <5% общего количества жиров) обнаруживаются в молочных продуктах и мясе жвачных животных. Частично гидрогенизированные жирные кислоты промышленного происхождения являются основным источником транс-жиров, поступающих с пищей. Среднее потребление трансненасыщенных жирных кислот составляет от 0,2 до 6,5% от общего поступления энергии [166]. В количественном отношении пищевые транс-жиры повышают уровень ХС-ЛНП в крови так же, как и насыщенные жирные кислоты [137]. Если 1% энергии

пищевого рациона, поступающей с насыщенными жирными кислотами, заменить на n-6 полиненасыщенные жирные кислоты, снижение уровня ХС-ЛНП достигнет 0,051 ммоль/л (2,0 мг/дл); если заменить такое же количество энергии на энергию углеводов уровень ХС-ЛНП снижается на 0,032 ммоль/л (1,2 мг/дл). Полиненасыщенные жирные кислоты n-3 типа не снижают напрямую уровень холестерина крови. При употреблении в фармакологических дозах (>3 г/день) n-3 полиненасыщенные жирные кислоты не влияют или слегка повышают уровень ХС-ЛНП и снижают ТГ [165].

Существует прямая зависимость между уровнем холестерина, поступающего с пищей, и смертностью от атеросклероза коронарных сосудов, которая частично не зависит от уровня ОХС. Несколько экспериментальных исследований с участием людей были нацелены на оценку влияния холестерина, поступающего с продуктами питания, на всасывание холестерина и метаболизм липидов; их результаты выявили значительные различия этих процессов у отдельных людей [167, 168]. Поступающие с пищей углеводы нейтрально влияют на уровень ХС-ЛНП; поэтому богатая углеводами диета является одним из возможных вариантов замены поступления насыщенных жиров в организм [165]. Пищевые волокна (особенно растворимого типа), присутствующие в бобовых, фруктах, овощах и цельных злаках, оказывают прямое гипохолестеринемическое действие. Поэтому углеводы, богатые пищевыми волокнами, оптимальны для замещения

насыщенных жиров в пищевом рационе для усиления влияния диеты на уровень ХС-ЛНП и снижения возможных нежелательных эффектов богатой углеводами пищи на уровень других липопротеидов крови [140]. И наоборот, богатые углеводами пищевые продукты и напитки не должны быть рекомендованы, для замещения насыщенных жиров, поскольку они могут способствовать повышению ТГ плазмы и снижению ХС-ЛНП.

Снижение массы тела также влияет на уровень ОХС и ХС-ЛНП, однако выраженность этого эффекта относительно незначительная. У пациентов с выраженным ожирением происходит снижение концентрации ХС-ЛНП на $\sim 0,2$ ммоль/л (~ 8 мг/дл) на каждые 10 кг потери массы тела [147, 148]. Регулярная физическая нагрузка вызывает снижение уровня ХС-ЛНП в еще меньшей степени [150, 169]. Тем не менее, положительный эффект от снижения веса и физических упражнений на профиль ССР выходят за рамки снижения ХС-ЛНП и включают не только другие классы липопротеидов, но и другие факторы риска.

В таблице 13, суммированы вмешательства в образ жизни для снижения ТС и ХС-ЛНП. Учитывая культурные различия европейских народов, они должны быть внедрены в практику с учетом местных привычек и социально-экономических факторов.

5.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов

Диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров в значительной степени повышает чувствительность к инсулину по сравнению с диетой, богатой насыщенными жирами [170]. Этот процесс идет параллельно с процессом снижения уровня ТГ, особенно в период после приема пищи (постпрандиальный) [171]. Снижение уровня ТГ наблюдается также при поступлении в организм длинно-цепочечных n-3 полиненасыщенных жирных кислот в высоких дозах; в то же время, изменение диеты, основанное только на естественных продуктах питания, вряд ли позволит достичь клинически значимого эффекта. В этих целях можно использовать фармакологические добавки или принимать пищу, искусственно обогащенную n-3 полиненасыщенными жирными кислотами [172]. Людям с тяжелой гипертриглицеридемией, у которых хиломикроны определяются также в состоянии натощак, следует максимально снизить общее количество жиров, поступающих с пищей (<30 г/день). Таким пациентам подходит использование продуктов с ТГ, содержащими средне-цепочечные жирные кислоты, что позволяет избежать образования хиломикрон, которые напрямую транспортируются в печень и метаболизируются в ней.

Метаболизм глюкозы и липидов тесно взаимосвязан, поэтому любые изменения метаболизма углеводов, вызванные значительным поступлением глю-

козы с пищей, также будут вызывать повышение концентрации триглицеридов [148, 165]. Чем более выражены эти изменения и чем быстрее они наступают, тем более заметными будут метаболические последствия. Большинство вредоносных эффектов диеты с высоким содержанием углеводов можно свести к минимуму при замедлении поступления и всасывания углеводов. При помощи такого показателя, как гликемический индекс, можно выявить углеводы с быстрым и медленным всасыванием. Наиболее пагубное влияние на уровень ТГ в крови оказывает прием углеводов с высоким гликемическим индексом и низким содержанием пищевых волокон, в то время как вредные эффекты богатой углеводами пищи минимальны при использовании продуктов, богатых пищевыми волокнами и с низким гликемическим индексом [173, 174].

Поступающая с пищей фруктоза вызывает повышение уровня ТГ; этот эффект носит дозозависимый характер и приобретает клиническое значение при потреблении фруктозы, составляющем $>10\%$ от суточного объема получаемой энергии. На фоне привычного потребления фруктозы в объеме 15-20% от суточного количества получаемой энергии плазменный уровень ТГ увеличивается на 30-40%. Важным источником фруктозы является сахароза — дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу [158, 175].

Снижение веса повышает чувствительность к инсулину и способствует снижению уровня ТГ. В некоторых исследованиях на фоне снижения веса уровень ТГ уменьшался на 20-30%; этот эффект обычно сохранялся до повторного набора веса. Регулярные физические упражнения снижают уровень ТГ в плазме крови даже более, чем снижение веса [150, 169, 176].

Употребление алкоголя оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ. У пациентов с гипертриглицеридемией прием алкоголя даже в небольшой дозе может вызвать дальнейшее повышение концентрации ТГ. В то же время, в общей популяции пациентов алкоголь оказывает отрицательное влияние на уровень ТГ, только если его потребление превышает допустимый предел [152, 177].

5.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности

Насыщенные жирные кислоты способствуют повышению уровня ХС-ЛВП параллельно с ХС-ЛНП; в противоположность, транс-жиры уменьшают их [137]. Потребление мононенасыщенных жирных кислот вместо насыщенных жирных кислот оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на уровень ХС-ЛВП; n-6 полиненасыщенные жирные кислоты вызывают незначительное снижение уровня ХС-ЛВП. В целом, n-3 жирные кислоты

Определение центр льного ожирения

	Окружность т лии
Европейцы (европеоиды)	Мужчины ≥ 94 см; женщины ≥ 80 см.
Жители Южной Азии, Китая, Японии	Мужчины ≥ 90 см; женщины ≥ 80 см.
Жители Южной и Центральной Америки	Следует использовать рекомендации для стран Южной Азии до получения более специфических сведений.
Жители Африканских стран южнее Сахары	Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений.
Жители Восточного Средиземноморья и Среднего Востока (арабы)	Следует использовать рекомендации для стран Европы до получения более специфических сведений.

имеют ограниченное (<5%) влияние на уровень ХС-ЛВП [156, 172].

Увеличение потребления углеводов в качестве изокалорийной замены жиров связано со значительным снижением уровня ХС-ЛВП (0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) на 1% энергии). В то же время, если потребляемая углеводная пища богата волокнами и имеет низкий гликемический индекс, снижения уровня ХС-ЛВП не наблюдается или оно незначительно [178, 179]. Высокое потребление фруктозы/сахарозы обычно связано с более выраженным снижением уровня ХС-ЛВП [158, 159]. Умеренное потребление алкоголя вызывает повышение уровня ХС-ЛВП по сравнению с людьми, не употребляющими спиртные напитки. Снижение массы тела оказывает положительное влияние на уровень ХС-ЛВП: наблюдается повышение уровня ХС-ЛВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл) на каждый сброшенный килограмм массы тела при стабилизации веса. Аэробная физическая активность, соответствующая общим затратам энергии 1500-2200 ккал/нед. (например, быстрая ходьба на расстояние 25-30 километров в неделю (или любая физическая активность, эквивалентная по затратам энергии) может способствовать повышению уровня ХС-ЛВП на 0,08-0,15 ммоль/л (3,1-6 мг/дл) [176]. Прекращение курения также может способствовать повышению уровня ХС-ЛВП [163].

5.4. Рекоменд ции по обр зу жизни для улучшения липидного профиля пл змы крови

ХС-ЛВП представляет собой первичную мишень для снижения ССР и поэтому заслуживает особого внимания в оценке образа жизни. Тем не менее, диета, рекомендуемая для всего населения и особенно для людей с повышенным ССР, не должна понижать как ХС-ЛВП, так и ТГ плазмы и увеличивать уровень ХС-ЛВП (табл. 12). Данный раздел посвящен диете и другим факторам образа жизни, которые оказывают влияние на липиды. Необходимо иметь в виду, что пища, другие компоненты здорового образа жизни и потеря веса способствуют снижению общего ССР через их влияние на другие факторы риска, например, гипертонию, субклиническое

воспаление или нарушение чувствительности к инсулину.

5.4.1. М сс тел и физическ я ктивность

Так как избыточная масса тела, ожирение и центральное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточным весом или абдоминальным ожирением следует снизить потребление калорий и увеличить физическую нагрузку. Избыточная масса тела характеризуется значениями ИМТ от ≥ 25 до < 30 кг/м², при ожирении ИМТ ≥ 30 кг/м².

Абдоминальное ожирение определяется путем измерения длины окружности талии; должно быть выполнено у всех лиц с избыточным весом, дислипидемией или повышенным ССР. Окружность талии > 80 см для женщин любой этнической принадлежности и > 94 см для мужчин европейского происхождения или > 90 см для мужчин азиатского происхождения указывают на наличие абдоминального ожирения, даже у людей с нормальным весом (табл. 14) [180]. Даже умеренное (5-10%) снижение массы тела улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие факторы риска [147]. Еще больший гиполипидемический эффект возникает, когда снижение веса более актуально, как это наблюдается у больных с тяжелым ожирением, которые подвергаются бариатрической хирургии. Это лечение вызывает положительные эффекты не только на общий профиль факторов риска, но и СС события [181].

Снижения веса можно добиться путем уменьшения потребления калорийной пищи на 300-500 ккал/день. Для пользы в долгосрочной перспективе эти советы должны быть включены в структурированную, интенсивную образовательную программу, касающуюся образа жизни. Для поддержания нормальной массы тела следует посоветовать людям с дислипидемией заниматься регулярными физическими упражнениями умеренной интенсивности [150].

Снижение веса и регулярные физические упражнения умеренной интенсивности очень эффективны в предотвращении диабета 2 типа и для улучшения всех метаболических нарушений и профиля факторов

ССР, которые часто связаны с абдоминальным ожирением. Физическая активность должна поощряться в виде регулярных физических упражнений в течение по крайней мере 30 мин/день [169].

5.4.2. Пищевые жиры

Ограничение потребления транс-жиров является ключевой мерой диетической профилактики ССЗ. Ограничение употребления пищи, содержащей источники транс-жиров, является наиболее эффективной мерой ограничения поступления транс-жиров в организм до <1% потребляемой калорийности. Так как транс-жирные кислоты, полученные методом частичной гидрогенизации растительных масел, составляют >80% жиров, применяемых в пищевой промышленности, последняя может играть важную роль в сокращении содержания транс-жиров в продуктах питания. Для улучшения липидного спектра плазмы потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10% общего потребления калорий. При наличии гиперхолестеринемии потребление насыщенных жирных кислот следует снижать более интенсивно (<7% потребляемой калорийности). Для большинства людей приемлемым является широкий диапазон потребления жиров, который зависит от индивидуальных предпочтений и характеристик. Использование в пищу жиров, превышающее 35% калоража, в целом связано с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорий. В противоположность этому низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного поступления в организм витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может нежелательно отразиться на уровне ХС-ЛВП [165].

Основным источником поступления жиров должны быть пищевые продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, а также n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами. Прием n-6 полиненасыщенных жирных кислот следует ограничить до <10% потребляемой энергии, что позволит минимизировать риск перекисного окисления липидов и избежать клинически значимого снижения уровня ХС-ЛВП [182]. На данный момент нет данных относительно оптимального соотношения в рационе n-3/n-6 жирных кислот [182, 183]. В идеале поступление с пищей холестерина не должно превышать 300 мг/день.

5.4.3. Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон

На долю углеводов приходится от 45 до 55% калоража пищевого рациона. Пациентам особенно следует рекомендовать использовать в пищу овощи, бобовые, фрукты, орехи и цельнозерновые злаки, а также другие продукты питания, богатые пищевыми волокнами и имеющие низкий гликемический

индекс. Модифицированная диета, которая обеспечивает поступление 25-40 г пищевых волокон и минимум 7-13 г растворимых волокон, хорошо переносится и является эффективным средством контроля уровня липидов плазмы. В противоположность этому нет оснований рекомендовать диету с очень низким содержанием углеводов [164].

Прием сахаров не должен превышать 10% общей потребляемой калорийности (в дополнение к количеству сахара, содержащемуся в естественной пище, например, фруктах и молочных продуктах). Большинство рекомендаций, запрещающих употребление сахаров, относятся к пациентам с избыточным весом и высоким уровнем ТГ. Всем людям следует умеренно употреблять безалкогольные прохладительные напитки, а пациентам с повышенным уровнем ТГ следует значительно сократить их потребление [158, 159].

5.4.4. Алкоголь

Умеренное употребление алкоголя (до 20 г/сут. (2 единицы) для мужчин и 10 г/сут. (1 единица) для женщин) является приемлемым для тех, кто пьет алкогольные напитки, при условии, что уровень ТГ не повышен.

5.4.5. Курение

Отказ от курения имеет явные преимущества воздействия на общий ССР, и, в частности, на ХС-ЛНП, но особое внимание должно быть уделено на предотвращение увеличения веса у людей, которые бросают курить [163].

5.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты для коррекции дислипидемии

Инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии были разработаны. Они основаны либо на изменении некоторых “рискованных” пищевых компонентов или на поощрении потребления “здоровых” функциональных продуктов питания и/или биологически активных добавок; эти так называемые нутрицевтики могут быть использованы в качестве альтернативы или в дополнение к липидснижающим лекарствам [184]. Пищевая оценка функциональных продуктов включает в себя не только поиск благотворного воздействия на здоровье или заболеваемость, но и демонстрацию хорошей переносимости и отсутствия основных нежелательных эффектов. В целом, имеющиеся данные о функциональных продуктах питания до сих пор являются неполными.

5.5.1. Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол; они встречаются в природе в растительных маслах и в небольших количествах

вах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых культурах. Диетическое потребление растительных стеролов колеблется в среднем от 250 мг/сут. в северной Европе и до 500 мг/сут. в средиземноморских странах. Фитостеролы конкурируют с холестерином за всасывание в кишечнике, модулируя тем самым уровни ОХС.

Фитостеролы были добавлены к растительным маслам (функциональный маргарин, сливочное масло и кулинарные жиры), а также йогуртовым и другим продуктам; однако, пищевые матрицы существенно не влияют на эффективность фитостеролов в снижении уровня холестерина в эквивалентных дозах [142]. Ежедневное потребление 2 г фитостеролов может эффективно снизить уровень ОХС и ХС-ЛНП на 7-10%, в то время как они мало или вообще не влияют на ХС-ЛВП и ТГ [143]. Хотя влияние растительного стерола на ОХС доказано, исследования его эффекта на ССЗ не проводились. Однако, мета-анализ [131] указывает на то, что снижение ХС-ЛНП приносит пользу для уменьшения ССР, независимо от механизма. Долгосрочный контроль также необходим, чтобы гарантировать безопасность регулярного использования фитостеролов. Возможное снижение каротиноидов и жирорастворимых витаминов можно предотвратить с помощью сбалансированной диеты, богатой стеринами/станолами [185]. Для снижения ХС-ЛНП рекомендуются функциональные пищевые продукты с растительными стеринами/станолами (по крайней мере, 2 г/день с основным приемом пищи): (1) лицам с высоким уровнем холестерина и средним или низким общим ССР, которым не показана фармакотерапия; (2) в качестве вспомогательного средства к медикаментозной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска, которые не в состоянии достигнуть целевых значений ХС-ЛНП на статинах или статины противопоказаны; и (3) у взрослых и детей (>6 лет) с СГХС, в соответствии с действующими рекомендациями [142].

5.5.2. Мон колин и красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис является источником ферментированного пигмента, который используется в Китае как пищевой краситель и усилитель вкуса в течение многих столетий. Гипохолестеринемический эффект красного риса связан со статиноподобным механизмом через ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, монаколина, который представляет собой биоактивный ингредиент. Различные коммерческие препараты красного дрожжевого риса имеют разные концентрации монаколина и снижают ОХС и ХС-ЛНП в разной степени [145], но в долгосрочной перспективе безопасность регулярного потребления этих продуктов не полностью документирована. Однако побочные эффекты, похожие на эффекты статинов,

были зарегистрированы у некоторых людей при приеме этих нутрицевтиков. Кроме того, их качество может варьироваться.

В единственном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, частично очищенный экстракт красного дрожжевого риса снизил повторные СС события на 45% [144]. Гипохолестеринемический эффект (до снижения на 20%) наблюдается при ежедневной дозе ~2,5-10 мг монаколина К [146]. Нутрицевтики, содержащие очищенный красный дрожжевой рис, можно применять у людей с повышенным уровнем холестерина в плазме крови, которые не могут лечиться статинами, с учетом их ССР.

5.5.3. Пищевые волокна

Имеющиеся данные демонстрируют снижение ОХС и ХС-ЛНП на фоне водорастворимой клетчатки из овса и ячменя. Пищевые продукты, обогащенные этими волокнами, хорошо переносятся, эффективны и рекомендуются для понижения ХС-ЛНП в суточной дозе по меньшей мере 3 г/день [186, 187].

5.5.4. Соевый белок

Соевый белок вызывает некоторое снижение ХС-ЛНП при замене животного белка [151]. Однако это не подтвердилось, когда другие пищевые компоненты были приняты во внимание.

5.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол представляет собой природную смесь длинноцепочечных алифатических спиртов, извлеченных в основном из сахарного тростника [188]. Исследования показывают, что поликозанол из сахарного тростника, риса или зародышей пшеницы не оказывает существенного влияния на ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, апоВ, Лп(а), гомоцистеин, фибриноген или факторы свертывания крови [189].

Что касается берберина, недавний мета-анализ 6 исследований оценивал его влияние на липиды: группа берберина включала 229 пациентов, и группа контроля — 222 пациента [190]. Все исследования, показавшие значимую гетерогенность, были выполнены в Китае у людей азиатской расы. Берберин на фоне здорового образа жизни снижал уровни ХС-ЛНП и ТГ в плазме более эффективно, чем в контрольной группе. Тем не менее, из-за отсутствия высококачественных РКИ, эффективность берберина для лечения дислипидемии должна дополнительно подтверждаться.

5.5.6. n-3 ненасыщенные жирные кислоты

Наблюдательные данные подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы (по крайней мере два раза в неделю) и ω -3 жирных кислот в качестве добавки могут в низких дозах снижать риск СС смерти

и инсульта при первичной профилактике, но не имеют каких-либо серьезного влияния на метаболизм липопротеидов плазмы [183]. Фармакологические дозы ω -3 жирных кислот (2-3 г/день) снижают уровень ТГ до 30%, но более высокая доза может увеличить уровень ХС-ЛНП. Альфа-линоленовая кислота (со средней длиной цепи n-3 жирной кислоты, присутствует в каштанах, некоторых овощах и некоторых маслах из семян) является менее эффективной для уровня ТГ. Длинноцепочечные N-3 ПНЖК также снижают постпрандиальную липоэмию [156, 172].

5.6. Другие особенности здорового питания, способствующие предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты исследования PREDIMED поддерживают средиземноморскую диету в качестве эффективного способа образа жизни для профилактики ССЗ. Этот тип диеты характеризуется регулярным потреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и круп; умеренным потреблением рыбы и птицы, и низким потреблением молочных продуктов, красного мяса, обработанного мяса и конфет; вино потребляется в умеренных количествах [137]. Диетические выбор этой модели должны быть рекомендован как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.

Одной из важных особенностей этого типа диеты является потребление большого количества фруктов и овощей, обеспечивающее достаточное количество и разнообразие полезных минералов, витаминов и антиоксидантов, в частности, полифенолов. Накапливаются новые данные о возможных полезных эффектах этих соединений, которые также присутствуют в оливковом масле, красном вине, кофе, чае и какао.

Что касается потребления рыбы, по крайней мере две порции в неделю являются рекомендуемыми для населения в целом для профилактики ССЗ, а также регулярное потребление других источников n-3 ПНЖК (орехи, соя и льняное масло). Для вторичной профилактики ССЗ, использование n-3 ПНЖК в качестве пищевой добавки больше не рекомендуется в свете недавних доказательств, показывающих отсутствие пользы на ССЗ. Предыдущие РКИ, где пищевые добавки, содержащие ω -3, показали положительное влияние, не были заслеплены или недостаточно использовали стандартную СС препараты (такие как статины).

Потребление соли должно быть ограничено до <5 г/день, не только за счет снижения количества соли в пищевых приправах, но особенно за счет уменьшения потребления засоленных продуктов; эта рекомендация должна быть более строгой у людей, страдающих гипертонией или метаболическим синдромом [132-134].

В таблице 13 приведен выбор пищи для снижения ОХС и ХС-ЛНП. А таблице ниже, перечислены пункты по образу жизни и выбору здоровой пищи для управления общим ССР. Все люди должны быть проинформированы об образе жизни, связанном с более низким риском ССЗ. Лица из группы высокого риска, в частности с дислипидемией, должны получить по возможности консультацию диетолога.

Мероприятия по здоровому образу жизни и питанию для контроля общего сердечно-сосудистого риска

В рекомендациях по диете всегда следует учитывать местные пищевые привычки; тем не менее, следует поощрять интерес к выбору здоровой пищи из других культур.

Питание должно быть разнообразным. Следует контролировать калорийность потребляемой пищи, чтобы избежать появления избыточного веса и развития ожирения.

Следует использовать в пищу больше фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельных злаков и хлеба из них, рыбы (особенно жирной).

Насыщенные и транс-жиры следует заменить продуктами питания, перечисленными выше, а также продуктами, содержащими мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения для уменьшения уровня транс-жиров до <1% от общего потребления энергии, а насыщенных жиров — <10% (<7% при высоком уровне холестерина плазмы крови).

Потребление соли следует снизить до 5 г/день путем ограничения использования столовой соли и соли при приготовлении пищи. Необходимо выбирать свежие или замороженные несоленые продукты питания. Многие готовые продукты и полуфабрикаты быстрого приготовления, включая хлеб, богаты солью.

Людям, употребляющим алкогольные напитки, следует ограничить их потребление (<10 г/день для женщин и <20 г/день для мужчин). Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя.

Употребление продуктов питания и напитков с добавлением сахара, в частности безалкогольных прохладительных напитков, следует ограничить, особенно пациентам с гипертриглицеридемией.

Пациентам нужно рекомендовать регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день).

Следует избегать курения и другого воздействия табака.

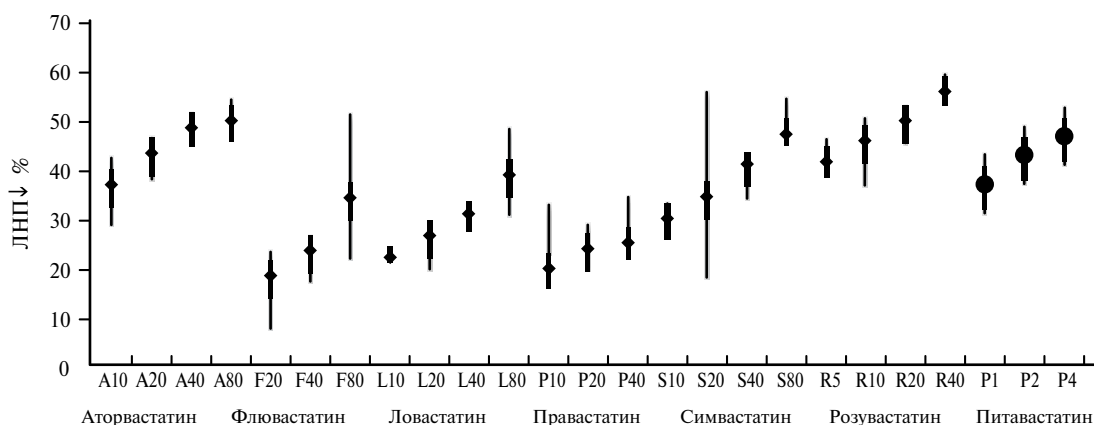
6. Лекарственные препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии

6.1. Статины

6.1.1. Механизм действия

Статины уменьшают синтез холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина повышает экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, снижая концентрации циркулирующего ХС-ЛНП и других липопротеидов, содержащих апоВ.

Степень снижения ХС-ЛНП дозозависимая и варьирует у различных статинами (Дополнительный рисунок А и Дополнительная таблица А) [191]. Существуют также значительные межиндивидуальные различия в степени снижения ХС-ЛНП при приеме одной и той же дозы статина [61]. Недостаточный



Weng TC, et al. J. Clin Pharm Ther. 2010; 35: 139-151
 Mukhtar RY, et al. Int J Clin Pract. 2005; 59(2): 239-252

Дополнительный рисунок А. Систематический обзор и мета-анализ терапевтической эквивалентности статинов.

Дополнительный таблиц А

Процентная доля снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) необходимая для достижения целей в зависимости от исходного значения

Исходный уровень ХС-ЛНП		Снижение для достижения целевого значения ХС-ЛНП, %		
ммоль/л	мг/дл	<1,8 ммоль/л (~70 мг/дл)	<2,6 ммоль/л (~100 мг/дл)	<3 ммоль/л (~115 мг/дл)
>6,2	>240	>70	>60	>55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	<10
2,3-2,9	90-110	22-35	<10	-
1,8-2,3	70-90	<22	-	-

ответ на лечение статинами в клинических исследованиях как правило связан с плохой приверженностью, но может быть связан с генетическими полиморфизмами, отвечающими за метаболизм холестерина и захват статинов печенью [192, 193]. Кроме того, условия, вызывающие высокий уровень холестерина (например, гипотиреоз) следует учитывать.

6.1.2. Эффективность профилактики ССЗ в клинических исследованиях

Статины являются одними из наиболее изученных препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают СС заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах обоих полов. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызвали регрессию атеросклероза коронарных артерий.

Результаты мета-анализа. Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований [64-66, 68, 129, 194-200] использования статинов

с участием >170000 пациентов [64], проведенный группой исследователей Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), указывает, что при уменьшении уровня ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л (40 мг/дл) отмеченное снижение смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, риск развития коронарных осложнений — на 23%, инсульта — на 17%. Пропорциональное снижение частоты развития крупных СС осложнений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП было сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов. Преимущества были значительными уже в первый год лечения, однако в последующие годы их выраженность только усиливалась. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска не-СС смертности, включая онкологические заболевания. В других мета-анализах эти выли подтверждены. Большинство мета-анализов включали исследования по первичной и вторичной профилактике. Абсолютное преимущество лечения статинами может быть менее значительным у пациентов для первичной профилактики, с низким риском. В некоторых мета-анализах специально

изучено применение статинов для первичной профилактики [66, 68, 199]. Самый большой из них был опубликован в обзоре Cochrane в 2013г [200]. Анализ включал 19 исследований с различными статинами и с несколькими различными критериями включения. В этом анализе, смертность от всех причин была снижена на 14%, СС событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% и инсульта на 22% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС-ЛНП. Относительное снижение риска при первичной профилактике примерно такое же, что наблюдаемое во вторичной профилактике. Также были получены аналогичные результаты при анализе лечения статинами у лиц с низким риском ССЗ [66]. Однако следует подчеркнуть, что у лиц с меньшим риском, снижение абсолютного риска также ниже.

Доступные данные мета-анализов позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени не зависит от типа статина, но зависит от степени понижения ХС-ЛНП, поэтому тип статина должен отражать целевые значения ХС-ЛНП у данного пациента.

Рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента.
- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ.
- Определить целевой уровень ХС-ЛНП в соответствии с категорией риска.
- Подсчитать в процентах степень снижения ХС-ЛНП, необходимого для достижения целевого значения.
- Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛНП.
- Так как ответ на терапию статинами может различаться, следует постепенно увеличивать дозу препарата до достижения целевого уровня.
- Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, следует рассмотреть вопрос о возможности назначения комбинированной терапии.
- У пациентов с высоким и очень высоким риском следует достигать снижения уровня ХС-ЛНП на $\geq 50\%$.

Конечно, эти общие критерии выбора препарата. Такие факторы как общее клиническое состояние, сопутствующие препараты, переносимость препаратов, местные особенности лечения и стоимость будут играть важную роль в определении окончательного выбора препарата и дозы.

Другие эффекты статинов. Помимо того, что снижение ХС-ЛНП является основным эффектом статинов, существует ряд других, потенциально важных эффектов, которые были предложены (плейотропные эффекты статинов) [201, 202]. Среди таких эффектов, которые могут иметь отношение к профилактике

ССЗ, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты лечения статинами. Эффекты были показаны *in vitro* и в экспериментальных системах, но их клиническая значимость остается спорной [203].

Кроме того, эффекты статинов по ряду других клинических условий были оценены, в их числе: слабоумие [204], стеатоз печени [205], рак [206, 207], венозная тромбоэмболия [208] и синдром поликистоза яичника [209]. Имеющиеся данные противоречивы, и до сих пор клинически значимых эффектов от этих условий не было продемонстрировано. Статины также снижают уровень ТГ на 30-50% и могут увеличить ХС-ЛВП на 5-10%. Для изучения показаний к применению статинов при гипертриглицеридемии, смотрите Раздел 7.4.

Предположительное влияние на болезнь Альцгеймера недавно было рассмотрено в отчете анализа в Cochrane, и никаких убедительных эффектов от статинов не выявлено. Кроме того, клинические данные о нейрокогнитивных побочных эффектах статинов не были подтверждены в анализах большой популяции пациентов или в мета-анализах [210].

6.1.3. Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют активную лекарственную форму. Всасывание препаратов этой группы варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома Р450 за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты в основной экспрессируются в печени и стенке кишечника. Хотя использование статинов в целом эффективно для профилактики ССЗ, ответ на лечение, как и частота развития нежелательных явлений, различаются у отдельных пациентов.

Скелетная мускулатура. Мышечные симптомы наиболее часто описанные неблагоприятные эффекты статинов [57]. Рабдомиолиз является самой тяжелой формой статин-индуцированной миопатии, характеризуется тяжелой мышечной болью, мышечным некрозом и миоглобинурией, что приводит к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровень креатинкиназы повышен по крайней мере в 10 раз, часто до 40 раз [211]. Частота рабдомиолиза по оценкам представляет 1-3 случая/100 000 пациенто-лет [212]. Чаще описывается мышечная боль (миалгия) без подъема креатинкиназы и нарушения функции. Фактическая частота этого миалгии, тем не менее, остается неясной и колеблется в различных пределах. В мета-анализе РКИ ее частота в группе терапии статинами не возросла [213, 214], тогда как

в наблюдательных исследованиях она колеблется в пределах от 10 до 15% [215, 216]. В одном из исследований, спланированном специально для изучения влияния статинов на мышечные симптомы, частота жалоб составила ~5% [217]. Диагноз основывается на факте прекращения симптомов при отмене статинов и их возврате при возобновлении терапии. У пациентов с высоким риском ССЗ, важно верифицировать диагноз, прежде чем оставить пациента без лечения статинами. Факторы риска миопатии, миалгии известны. Среди них особое внимание уделено взаимодействию с лекарственными средствами (см. ниже). Практическое ведение пациентов с мышечными симптомами приводится в дополнительном материале. У больных с высоким или очень высоким риском развития ССЗ, следует начинать лечение с максимально допустимой дозы статина, в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, и при наличии ингибитором PCSK9 [218, 219]. Несколько исследований показали значительное снижение ХС-ЛНП при альтернирующем приеме аторвастатина или розувастатина, например, через день или два раза в неделю [57, 220]. Несмотря на отсутствие данных по влиянию на прогноз, такие схемы следует рассматривать у пациентов с высоким риском, которые не переносят статины в суточной дозе.

Печень. Активность в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ) практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени. Эти показатели контролировались во всех клинических исследованиях статинов. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается у 0,5-2,0% пациентов, принимающих статины, и носит дозозависимый характер. Общим определением значительного повышения уровня печеночных ферментов является превышение верхней границы нормы в три раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель). Умеренное повышение АЛТ достоверно не связано с истинной гепатотоксичностью или изменением функции печени. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко [221]. Уменьшение уровня трансаминаз обычно наблюдается при снижении дозы препарата. Таким образом, пациенту, у которого наблюдалось повышение уровня трансаминаз, следует провести повторный анализ для подтверждения полученных результатов, после чего за ним следует наблюдать с более частым определением и печеночных ферментов до их нормализации [222-224]. В случае сохранения повышения уровня трансаминаз >3 раза выше нормы лечение следует прекратить.

Диабет. Пациенты, получающие лечение статинами, как было показано, имеют повышенный риск

развития нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа. В мета-анализе, включающем 91140 субъектов, относительный риск был выше на 9% по сравнению с плацебо, тогда как абсолютный риск — на 0,2%.

Небольшое, не имеющее клинического значения повышение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) также наблюдалось. Количество больных, которых необходимо пролечить статинами, чтобы вызвать один случай диабета равно 255 за 4 года [225]. Тем не менее, риск выше, при приеме более мощных статинов в высоких дозах [226], и риск развития диабета выше у пожилых людей и в присутствии других факторов риска развития диабета, таких как избыточный вес или инсулин-резистентность [227].

Почки. Влияние терапии статинами на функцию почек обсуждается. Недавний анализ Cochrane не работ, в которых клиренс креатинина был доступен, установил ни вредного, ни полезного эффекта [228]. Увеличение частоты протеинурии отмечено для всех статинов, но было проанализировано более детально для розувастатина, вероятно, из-за высокой частоты (12%) протеинурии при дозе 80 мг. При одобренных дозах до 40 мг, частота значительно ниже и в одном диапазоне с частотой для других статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, как предполагается, появляется за счет снижения канальцевой реабсорбции, а не клубочковой дисфункции [229]. В экспериментальных моделях было показано снижение пиноцитоза в почечных клетках. Статин-индуцированное снижение пиноцитоза непосредственно связано с ингибированием синтеза холестерина [230]. В клинических испытаниях частота протеинурии в общем низкая и в большинстве случаев не выше, чем для группы плацебо [231].

6.1.4. Лекарственные взаимодействия

Было описано много вариантов лекарственного взаимодействия статинов, которое может увеличивать риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы и индукторы ферментного пути, обеспечивающего метаболизм статинов, представлены в таблице 15. Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома. Эти изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент CYP3A, однако такие изоферменты, как CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Поэтому другие фармакологические субстраты этих изоферментов могут оказывать влияние на метаболизм статинов. И наоборот, прием статинов может влиять на катаболизм других лекарственных препара-

Т блиц 15

Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами, метаболизируемыми через CYP3A4, приводящие к повышенному риску миопатии и р-бдомиолиз

Противоинфекционные агенты	Антигоны кльция	Другое
Интраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефедозон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Гемфиброзил

Примечание: адаптировано из Egfn and Colman [232], Wiklund et al. [233].

тов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

Комбинирование статинов с фибратами может увеличивать риск развития миопатии. Этот риск наиболее высок при использовании гемфиброзила, поэтому следует избегать совместного назначения этого препарата со статинами. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным [234, 235].

Обсуждался вопрос о повышении риска развития миопатии на фоне приема никотиновой кислоты, однако в последних обзорах литературы на фоне приема никотиновой кислоты повышение риска развития миопатии обнаружено не было [236, 237].

6.2. Секвестранты желчных кислот

6.2.1. Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина и поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки благодаря механизмам активного всасывания. Наиболее старые секвестранты желчных кислот — холестирамин и коlestипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. Не так давно на фармацевтическом рынке появился препарат колесевелам. Секвестранты желчных кислот не всасываются в системный кровоток и не являются субстратом для пищеварительных ферментов. Поэтому их положительные клинические эффекты являются непрямыми. Присоединяясь к желчным кислотам, препараты препятствуют их всасыванию в системный кровоток, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их

активно синтезировать из холестерина. Снижение количества желчных кислот, вернувшихся в печень из кишечника, по механизму обратной регуляции активирует ключевые ферменты, участвующие в синтезе кислот из холестерина, в частности фермента CYP7A1. Увеличение катаболизма холестерина и его превращения в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛНП, связыванию ЛНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови. Препараты этой группы также вызывают снижение уровня глюкозы в крови у пациентов с гипергликемией, хотя механизм такого снижения до конца не ясен. В недавнем обзоре Cochrane было установлено, что колесевелам при добавлении к другим антидиабетическим агентам, показал значительное воздействие на гликемический контроль; тем не менее, необходимы дополнительные исследования его влияния на ССР [238].

6.2.2. Эффективность в клинических исследованиях

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

В клинических исследованиях секвестранты желчных кислот внесли огромный вклад в доказательство эффективности снижения уровня ХС-ЛНП для уменьшения риска развития СС патологии у пациентов с гиперхолестеринемией, причем степень выраженности положительного эффекта была пропорциональна степени снижения уровня ХС-ЛНП [239–241].

6.2.3. Побочные эффекты и взаимодействие

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

Секвестранты желчных кислот могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема какого-либо лекарственного средства. Колесевелам представляет собой новую лекарственную форму секвестрантов желчных кислот, которая

переносится лучше, чем холестирамин. Колесевелам в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами и может использоваться в комбинации со статинами и некоторыми другими препаратами [242].

6.3. Ингибиторы всасывания холестерина

6.3.1. Механизм действия

Эзетимиб является первым лекарственным средством, предназначенным для снижения уровня липидов, которое ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание холестерина на уровне ворсинчатой каймы кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС-ЛНП из крови.

6.3.2. Эффективность в клинических исследованиях

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС-ЛНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП на 15-20%. В исследовании SEAS [243] изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с аортальным стенозом, а в исследовании SHARP — пациентов, страдающих хроническими почечными заболеваниями (см. Разделы 9.7.3 и 9.9.2). В обоих исследованиях наблюдалось снижение частоты развития ССЗ в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо [243, 244].

В исследовании IMPROVE-IT эзетимиб использовался в комбинации с симвастатином (40 мг) у пациентов после АКШ [63]. В общей сложности были рандомизированы 18 144 пациентов и 5314 пациентов, переживших событие ССЗ 7 лет назад; на 170 меньше по количеству событий (32,7 против 34,7%) было зафиксировано в группе, принимавшей симвастатин плюс эзетимиб ($P=0,016$). Средний уровень ХС-ЛНП в течение исследования был 1,8 ммоль/л в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л у пациентов, принимавших эзетимиб плюс симвастатин. Кроме того, количество случаев возникновения ишемического инсульта снизилось в этом исследовании на 21% ($P = 0,008$). Нет никаких доказательств вреда, причиненного дальнейшим снижением ХС-ЛНП. В этой группе пациентов, уже принимавших статинами для достижения целей терапии, абсолютная польза от добавления эзетимиба, была мала, но заметна. Однако исследование поддерживает

предположение, что снижение ХС-ЛНП с помощью статинов — полезно и не несет побочных эффектов. Положительное влияние эзетимиба также подтверждается генетическими исследованиями мутаций в гене *NPC1L1*. Естественно индуцированные мутации, инактивирующие белок, оказались связаны со снижением плазменного ХС-ЛНП и уменьшением риска для ССЗ [245].

Таким образом, IMPROVE-IT в сочетании с другими исследованиями, такими как PRECISE-IVUS [246], показывает, что эзетимиб может быть использован в качестве средства терапии второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

6.3.3. Побочные эффекты и взаимодействие

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

6.4. Ингибиторы PCSK9

6.4.1. Механизм действия

В настоящее время появился новый класс препаратов, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9), нацеленные на протеин PCSK9, участвующий в контроле экспрессии рецепторов к ХС-ЛНП [247]. Повышенный уровень/функция этого белка в плазме снижают экспрессию рецепторов ЛНП путем стимуляции, после связывания, лизосомального катаболизма ЛНП и увеличение концентрации ХС-ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС-ЛНП в плазме [248]. Были разработаны терапевтические стратегии с использованием моноклональных антител, которые снижают уровни ХС-ЛНП на ~60%, независимо от наличия фоновой гиполипидемической терапии. Механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, который в свою очередь не доступен для связывания с рецепторами ЛНП. Так как это взаимодействие вызывает внутриклеточную

деградацию рецепторов ЛНП, низкий уровень циркулирующих PCSK9 приведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛНП на клеточной поверхности и, следовательно, к уменьшению циркулирующего ХС-ЛНП [248].

6.4.2. Эффективность в клинических исследованиях

Европейское медицинское агентство (ЕМА) и Администрация продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) недавно одобрили два моноклональных антитела к PCSK9. Эффективность снижения ХС-ЛНП находится в диапазоне 50-70%, вне зависимости от наличия фоновой терапии (статины, эзетимиб и т.д.); предварительные данные из исследования 3 фазы говорят о снижении частоты ССЗ, сопоставимом с достигнутым снижением уровней ХС-ЛНП [115, 116]. Эти данные были подтверждены недавним мета-анализом [249]. Не сообщалось о значимом влиянии на уровни ХС-ЛВП или ТГ, однако эффект на ТГ должен быть подтвержден в популяции с высоким начальным уровнем ТГ.

В связи с механизмом действия, данные препараты эффективны в снижении уровней ХС-ЛНП у всех пациентов с экспрессией рецепторов к ЛНП (РЛНП) в печени. Таким образом, данный подход эффективен у большинства пациентов, включая больных гетерозиготной СГХС (ГеСГХС) и в меньшей степени гомозиготной СГХС (ГоСГХС) с остаточной экспрессией РЛНП. ГоСГХС с дефицитом рецепторов плохо отвечают на эти препараты.

Подходящими кандидатами для терапии данными препаратами являются пациенты с очень высоким риском, ГеСГХС (и некоторые с ГоСГХС) на максимальных переносимых дозах препаратов первой и второй линий и/или с аферезом и с непереносимостью статинов со стабильно высокими уровнями ХС-ЛНП.

6.4.3. Побочные эффекты и взаимодействие

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно, обычно раз в две недели, в дозировке до 150 мг. При этом отсутствует вероятность взаимодействия с пероральными препаратами, т.к. они не оказывают влияния на фармакокинетику и фармакодинамику. К наиболее частым нежелательным явлениям относят зуд в месте инъекций и симптомы простуды. В некоторых работах описаны жалобы пациентов на нейрокогнитивные эффекты, что требует дальнейших исследований [250].

6.5. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота влияет на липидный спектр в широком диапазоне, дозозависимо повышая уровень ХС-ЛВП на 25% и снижая уровень ХС-ЛНП на 15-18% и ТГ на 20-40% при использовании ее в дозе 2 г/день. Никотиновая кислота является уни-

кальным препаратом, снижающим уровень Лп(а) на 30% при использовании ее в той же дозе. После того как два крупных клинических исследования по применению препаратов современных форм никотиновой кислоты не показали никаких положительных эффектов и лишь продемонстрировали увеличение частоты различных побочных эффектов [251, 252], препараты данной группы не рекомендованы к применению в Европе. Роль ниацина при гипертриглицеридемии описана в Разделе 7.6.

6.6. Комбинированные препараты

Хотя у многих пациентов целевых значений уровня ХС-ЛНП удается достичь при проведении монотерапии, некоторым пациентам из группы высокого риска или с очень высоким уровнем ХС-ЛНП может понадобиться назначение дополнительных лекарственных препаратов. Также есть пациенты, которые плохо переносят статины или не могут их принимать в высоких дозах. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения комбинированной лекарственной терапии (табл. 19). Более подробная информация о непереносимости статинов приведена в Дополнительном рисунке С.

6.6.1. Статины и ингибиторы всасывания холестерина

Комбинация статинов и эзетимиба описана выше (см. Раздел 6.3.2).

6.6.2. Статины и секвестранты желчных кислот

Комбинирование статинов с холестирамином, колестиполом или колесевеламом может помочь в достижении целевых значений уровня ХС-ЛНП. В среднем, назначение секвестрантов желчных кислот в дополнение к статинам способствует дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 10-20%. В то же время, нет опубликованных результатов клинических исследований, нацеленных на изучение применения традиционных секвестрантов желчных кислот или колесевелама в комбинации с другими лекарственными препаратами. Комбинация статинов и секвестрантов желчных кислот снижает выраженность атеросклероза, что было доказано в исследованиях с проведением коронарной ангиографии [253].

6.6.3. Другие комбинации

У пациентов из группы высокого риска, например, страдающих СГХС, или в случае непереносимости статинов можно использовать другие комбинации лекарственных препаратов. Комбинация эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колесевелам, колестипол или холестирамин) вызывает дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП без развития каких-либо побочных явлений по сравнению с использованием только секвестрантов желчных кислот [254]. Исследования по влиянию на про-

Рекоменд ции по лек рственной тер пии гиперхолестеринемии

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Назначение статинов вплоть до максимальной рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы для достижения цели.	I	A	62, 64, 68
В случае непереносимости статинов следует назначить эзетимиб или секвестранты желчных кислот или их комбинацию.	IIa	C	239, 256, 257
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удастся, необходимо рассмотреть вопрос о назначении статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина.	IIa	B	63
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удастся, необходимо рассмотреть вопрос о возможности назначения статинов в комбинации с секвестрантами желчных кислот.	IIb	C	
У пациентов с очень высоким риском, с устойчиво высокими показателями ХС-ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозой статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9.	IIb	C	115, 116

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

гноз при использовании таких комбинаций не проведены.

Использование функциональных продуктов питания, содержащих фитостеролы, а также таблеток, содержащих растительные стеролы, может способствовать дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП примерно на 5-10% у пациентов, принимающих статины в постоянной дозе; эта комбинация хорошо переносится и является безопасной [142, 255]. Фитостеролы и растительные стеролы не следует употреблять после приема пищи. В то же время, достоверно не известно, способствует ли это снижению риска развития ССЗ, так как клинических исследований, направленных на изучение влияния данной комбинации на риск развития СС патологии, не проводилось. Не рекомендуется комбинация красных дрожжей со статинами.

У пациентов с очень высоким риском, стойко повышенным ХС-ЛНП, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9.

Рекомендации по терапии гиперхолестеринемии приведены в таблице 16.

7. Преп р ты для лечения гипертриглицеридемии

7.1. Триглицериды и риск р звития сердечно-сосудистой п тологии

Хотя роль ТГ в повышении риска развития СС патологии обсуждается, недавно полученная информация указывает на то, что богатые триглицеридами липопротеиды являются важным фактором риска развития ССЗ [87]. В крупном проспективном исследовании было доказано, что уровень ТГ после приема пищи является более точным индикатором риска развития СС патологии, чем уровень ТГ натощак [98, 99].

Последние данные генетических исследований с использованием менделевской рандомизации показали связь уровня ТГ после приема пищи и остаточного холестерина с повышенным риском ССЗ и смертности [86, 107]. Остаточный холестерин — это расчетный параметр и равен ОХС — (ХС-ЛВП + ХС-ЛНП). Эти генетические данные усилили позиции остаточного холестерина как причинного фактора атеросклероза и ССЗ [75]. Обычно остаточных холестерин является хорошим побочным маркером ТГ [90]. Роль гипертриглицеридемии в качестве фактора риска развития ССЗ подтверждается тем фактом, что примерно у одной трети взрослых людей уровень ТГ превышает 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [258]. Причины гипертриглицеридемии могут быть различными (табл. 17).

7.2. Определение гипертриглицеридемии

Определение различных категорий повышенного уровня ТГ натощак несколько отличается в различных руководящих документах и рекомендациях [67, 259]. В соответствии с консенсусом EAS, от легкой до умеренной ГТГ определяется как уровень ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и <10 ммоль/л (880 мг/дл); ТГ >10 ммоль/л определяется как тяжелая ГТГ [260]. Возраст/пол, раса/этническая принадлежность и образ жизни являются модулирующими факторами на популяционном уровне для ТГ сыворотки. В общей популяции Копенгагена ~27% имели ТГ >1,7 ммоль/л [75]. Тяжелая ГТГ встречается редко и, как правило, ассоциирована с моногенными мутациями. Тяжелая ГТГ также связана с повышенным риском развития панкреатита.

7.3. Стр тегии контроля уровня триглицеридов пл змы

Рекомендуется поддерживать уровень ТГ натощак <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл). Первым шагом является выяснение возможных причин развития гипертри-

Возможные причины гипертриглицеридемии

Генетическая предрасположенность
Ожирение
Сахарный диабет 2 типа
Употребление алкоголя
Избыточное потребление простых углеводов
Болезнь почек
Гипотиреоз
Беременность (физиологическая концентрация триглицеридов удваивается в третьем триместре беременности)
Парапротеинемия и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка
Прием нескольких лекарственных препаратов, включая:
— кортикостероиды
— эстрогены, особенно принимаемые перорально
— тамоксифен
— антигипертензивные средства: бета-адреноблокаторы (в разной степени), тиазиды
— изотретиноин
— секвестранты желчных кислот
— циклоспорин
— антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз)
— психотропные препараты: фенотиазины, антипсихотики второго поколения

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Лекарственную терапию следует рассматривать у пациентов высокого риска с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл).	Ila	B	261, 262
Статины можно рассматривать как препараты выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и гипертриглицеридемией.	IIb	B	263, 264
У пациентов высокого риска с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл), несмотря на терапию статинами можно рассматривать присоединение к терапии фенофибрата.	IIb	C	261-264

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ТГ — триглицериды.

HHS, VA-HIT, VIP, FIELD и ACCORD, в котором фибраты использовались в комбинации со статинами [261, 262, 265-267].

Несмотря на то, что Helsinki Heart Study (HHS) показало значительное снижение ССЗ при приеме гемфиброзила, исследования FIELD и ACCORD не показали снижения исходов ССЗ. Было зарегистрировано снижение частоты несмертельного ИМ, хотя часто в результате анализа постфактум. Эффект

глицеридемии и оценка общего риска развития ССЗ. Основной целью терапии является достижение целевого уровня ХС-ЛНП, исходя из уровня общего ССР. В отличие от однозначных данных, свидетельствующих о положительном влиянии снижения уровня ХС-ЛНП на ССР, данные по пользе снижения уровня ТГ считаются умеренными и получены из подгрупповых или ретроспективных анализов. Однако последние данные о ТГ как факторе риска могут дать повод для снижения уровня ТГ (табл. 18).

Несмотря на увеличение риска развития ССЗ в случае повышения уровня ТГ натощак >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл) [87], использование лекарственных препаратов для снижения концентрации ТГ показано только пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), которые не могут добиться снижения этого показателя путем изменения образа жизни. Арсенал имеющихся фармакологических средств включает статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Для информации об изменении образа жизни см. Раздел 5.

7.4. Статины

Так как статины в значительной степени влияют на смертность и большинство параметров, связанных с общим риском развития ССЗ, препараты этой группы являются средством первой линии для снижения общего ССР и умеренного снижения уровня ТГ. Сильнодействующие статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) более выражено снижают уровень ТГ, особенно при использовании их в высоких дозах и у пациентов с гипертриглицеридемией. При анализе подгрупп из исследований статинов снижение риска не отличалось у пациентов с гипертриглицеридемией и нормальными уровнями ТГ.

7.5. Фибраты

7.5.1. Механизм действия

Фибраты являются агонистами ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR-α), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие различные этапы метаболизма липидов и липопротеидов. Взаимодействуя с PPAR-α, фибраты влияют на различные кофакторы и регулируют экспрессию генов. В итоге фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натощак, а также постпрандиальный уровень ТГ и концентрацию ремнантных частиц липопротеидов, богатых триглицеридами. Фибраты умеренно повышают уровень ХС-ЛВП [263].

7.5.2. Эффективность в клинических исследованиях

Эффективность фибратов была продемонстрирована в пяти проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях —

был наиболее заметен у пациентов с повышенным уровнем ТГ/низким уровнем ХС-ЛВП. Тем не менее, данные по другим параметрам результатов остаются сомнительными. Только в одном исследовании, ACCORD, было проанализировано влияние фибратов в качестве дополнения к терапии статинами. В двух последних мета-анализах не было обнаружено положительного результата [268, 269]. Результаты других мета-анализов свидетельствуют о снижении основных СС событий у больных с высоким ТГ и низким ХС-ЛВП при терапии фибратами, но не снижение частоты ССЗ или общей смертности [270-272]. Таким образом, общая эффективность фибратов в лечении ССЗ гораздо менее надежна, чем у статинов. В целом, возможная выгода от фибратов требует подтверждения.

7.5.3. Побочные эффекты и лекарственное взаимодействие

Фибраты в целом хорошо переносятся и обладают умеренными побочными эффектами. Расстройства функции органов пищеварения отмечались у 5% пациентов, кожная сыпь — у 2% [273]. В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз [273]. В исследовании FIELD наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение частоты развития панкреатита (0,8% по сравнению с 0,5% в контрольной группе) и эмболии легочной артерии (1,1% по сравнению с 0,7%), а также незначительная тенденция к увеличению частоты развития тромбоза глубоких вен (1,4% по сравнению с 1,0%) у пациентов, принимающих фенофибрат, по сравнению с теми, кто получал плацебо; это соответствует результатам других исследований фибратов [261]. Повышение уровня КФК (в 5 и более раз выше верхней границы нормы) и АЛТ (в 3 и более раз) чаще наблюдалось у пациентов, получающих фенофибрат, чем у тех, кто получал плацебо; хотя общая частота этого осложнения составляла <1% в обеих группах. В исследовании FIELD был зарегистрирован один случай рабдомиолиза в группе, получавшей плацебо, и три случая в группе, получавшей фенофибрат [261]. При использовании фибратов в качестве средства монотерапии сообщалось о повышении риска развития миопатии в 5,5 раз чаще по сравнению с использованием статинов. Риск развития миопатии выше у пациентов с хронической болезнью почек; кроме того, риск различается при использовании разных фибратов и статинов в комбинации. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкуронированием статинов. Гемфиброзил ингибирует метаболизм статинов путем глюкуронирования, что вызывает значительное повышение концентрации статинов

в плазме. Так как фармакокинетический путь фенофибрата отличается от такового у гемфиброзила, риск развития миопатии при такой комбинации ниже [273].

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и гомоцистеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Повышение сывороточного креатинина на фоне терапии фибратами полностью обратимо при отмене препарата. Из данных мета-анализов следует, что понижение СКФ не свидетельствует о негативном влиянии на функцию почек [274]. Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов было признано относительно безопасным в аспекте повышения общего риска развития СС патологии. В то же время, повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может снижать положительный эффект от повышения уровня ХС-ЛВП и апоА1 [275]. Высокий уровень гомоцистеина способствует развитию тромбоза, что, возможно, объясняет увеличение частоты развития тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии, которое наблюдалось в исследовании FIELD [276].

7.6. Никотиновая кислота

7.6.1. Механизм действия

Никотиновая кислота снижает поступление жирных кислот в печень и секрецию печенью ЛОНП; частично медиатором этого эффекта является гормон-чувствительная липаза, содержащаяся в жировой ткани. Основными точками приложения действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол ацилтрансферазу-2 (ДГАТ-2), что вызывает снижение секреции частиц ЛОНП в печени, ведущее в итоге к снижению концентрации частиц ЛПП и ЛНП [277]. Никотиновая кислота способствует повышению уровня ХС-ЛВП и апоА1 преимущественно путем стимуляции продукции апоА1 в печени [277]. Достоверно установлено влияние никотиновой кислоты на процессы липолиза и мобилизации жирных кислот в адипоцитах.

7.6.2. Эффективность в клинических исследованиях

Никотиновая кислота оказывает множественные эффекты на липиды и липопротеиды [277]. Препарат эффективно снижает не только уровень ТГ, но и ХС-ЛНП, оказывая свое действие на все липопротеиды, содержащие в своем составе апоВ. Никотиновая кислота также способствует повышению уровня липопротеидов, содержащих апоА1, что проявляется повышением уровня ХС-ЛВП и апоА1. При использовании в суточной дозе 2 г никотиновая кислота снижает уровень ТГ на 20-40% и уровень ХС-ЛНП на 15-18%, повышает уровень ХС-ЛВП на 15-35% [257, 277, 278]. В исследованиях FATS и NATS было

обнаружено положительное влияние препарата на ангиографические показатели [279].

В двух крупных клинических исследованиях (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE), нацеленных на изучение, соответственно, эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения по сравнению с плацебо в комбинации с симвастатином и изучение эффективности никотиновой кислоты замедленного высвобождения в комбинации с ларопипрантом по сравнению с плацебо у пациентов, получающих симвастатин (плюс эзетимиб по показаниям), не было получено информации о положительном влиянии никотиновой кислоты на риск развития ССЗ, что привело к ослаблению позиции данного препарата в контроле липидов [251, 252]. Кроме того, в группах, принимавших никотиновую кислоту, была отмечена более высокая частота серьезных побочных эффектов. Таким образом, никотиновая кислота замедленного высвобождения больше не применяется в Европе.

7.7. n-3 жирные кислоты

7.7.1. Механизм действия

n-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ. n-3 жирные кислоты в лекарственных дозах (2-4 г/день) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов, особенно на концентрацию ЛОНП. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц apoВ.

7.7.2. Эффективность в клинических исследованиях

n-3 жирные кислоты уменьшают уровень ТГ, но их влияние на другие липопротеиды незначительно. Более подробные данные о клинических исходах необходимы для обоснования использования n-3 жирных кислот [280]. Рекомендуемые дозы для снижения уровня ТГ варьировались от 2 до 4 г/сут. Три недавних исследования у пациентов с высоким уровнем ТГ с использованием EPA показали значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови до 45% в зависимости от дозы [281-283]. Эффективность ω -3 жирных кислот в снижении сывороточного ТГ также упоминалась в мета-анализах [284]. Один мета-анализ, включивший 63 030 пациентов из 20 исследований, не выявил эффекта ω -3 жирных кислот на ССЗ (относительный риск (ОР) 0,96 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,90, 1,02); P=0,24) или общую смертность (0,95 ОР (95% ДИ 0,86, 1,04); P=0,28). Основным побочным эффектом были расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта [285]. FDA одобрило использование n-3 жирных кислот (рецептурные формы) в качестве дополнения к диете, если уровень ТГ более 5,6 ммоль/л (496 мг/дл). Хотя в недавнем японском исследовании

у пациентов с гиперхолестеринемией сообщалось об уменьшении ССЗ на 19% [286], данные остаются неуверенными и их клиническая эффективность, как представляется, связана с нелипидными эффектами [287, 288]. В настоящее время проводятся два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования: Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) — около 8000 больных и Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH) — 13 000 больных, чтобы изучить потенциальную пользу EPA на исходы ССЗ у пациентов с повышенным уровнем ТГ.

7.7.3. Безопасность и лекарственное взаимодействие

Использование n-3 жирных кислот является безопасным и лишено какого-либо клинически значимого взаимодействия. Однако, антитромботическое действие препарата может увеличивать склонность к кровотечениям, особенно в сочетании с аспирином/клопидогрелем. Недавнее исследование выявило повышенный риск рака предстательной железы при употреблении в пищу продуктов, богатых n-3 жирными кислотами [289].

Таблица 19

Эффективность использования различных комбинаций лекарственных препаратов в случаях смешанных дислипидемий

Назначение статинов в комбинации с фибратами также обосновано, однако, чтобы избежать риска развития миопатии, следует избегать назначения статинов в комбинации с гемфиброзилом.

Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению n-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ, такая комбинация препаратов безопасна и хорошо переносится пациентами.

Сокращение: ТГ — триглицериды.

8. Лекарственные препараты, влияющие на уровень липопротеидов высокой плотности (Таблица 20)

Низкий уровень ХС-ЛВП выступает важным независимым фактором риска преждевременного развития атеросклероза и ССЗ, при этом эта зависимость носит обратный характер [83]. Более того, снижение риска развития ССЗ, связанного с уровнем ХС-ЛВП, особенно выражено при концентрации последнего в диапазоне значений от 0,65 до 1,17 ммоль/л (25-45 мг/дл) [260]. Повышение уровня ХС-ЛВП на $\geq 7,5\%$ и снижение концентрации ХС-ЛВП до целевых значений $< 2,0$ ммоль/л (< 80 мг/дл) является минимальным условием, необходимым для регрессии атеросклеротических бляшек, что подтверждается результатами мета-анализа четырех исследований, в которых проводилось внутрисосудистое ультразву-

Т блиц 20
Рекоменд ции по лек рственной тер пии
низкого уровня ХС-ЛВП

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Статины и фибраты повышают уровень ХС-ЛВП в равной степени и могут рассматриваться.	IIb	B	262, 292
Способность фибратов повышать уровень ХС-ЛВП может использоваться у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.	IIb	B	261, 262

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щение: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

ковое исследование для определения изменений в размерах атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [290].

Низкая концентрация ХС-ЛВП в плазме часто наблюдается при СД 2 типа и также характерна для смешанных или комбинированных дислипидемий, почечной и печеночной недостаточности и аутоиммунных заболеваний. Помимо низкого уровня ХС-ЛВП для этих состояний характерно наличие умеренной или выраженной гипертриглицеридемии. Внутрисосудистый метаболизм богатых триглицеридами липопротеидов (преимущественно ЛОНП) тесно связан с метаболизмом ЛВП. Повышение уровня ХС-ЛВП на фоне лекарственной терапии может положительно повлиять на снижение концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) и ХС-ЛНП. Степень снижения уровня ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП при таких условиях во многом зависит от специфических механизмов действия выбранного лекарственного препарата, а также от его дозы и исходного липидного профиля. Более того, в процентном отношении степень увеличения концентрации ХС-ЛВП оказывается больше у пациентов с более низким исходным значением этого показателя.

Существует относительно мало вариантов воздействия на уровень ХС-ЛВП. Уровень ХС-ЛВП можно повысить примерно на 10% путем изменения образа жизни, включая снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, отказ от курения и ограничения употребления алкоголя. Однако многим пациентам может потребоваться проведение лекарственной терапии в случае невозможности достичь целевых значений данного показателя с помощью немедикаментозных мероприятий. В то же время, до недавнего времени не было достоверных доказательств того, что повышение уровня ХС-ЛВП способствует снижению риска развития ССЗ. Недавние исследования, направленные на проверку этой гипотезы, не показали какого-либо положительного эффекта (ILLUMINATE (торцетрапиб), Dal-OUTCOMES

(дальцетрапиб), ACCELERATE (евацетрапиб), HPS2-THRIVE (никотиновая кислота плюс статины), AIM-HIGH (никотиновая кислота на фоне статинов)), хотя выборка в последних двух исследованиях не оптимальна. Продолжающееся исследование с ингибитором транспортного белка эфиров холестерина (СЕТР), Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification (REVEAL) предоставят более подробную информацию.

8.1. Ст тины

Статины вызывают умеренное повышение уровня ХС-ЛВП. Результаты мета-анализа [291] нескольких исследований с участием пациентов, страдающих дислипидемиями, показали, что степень повышения уровня ХС-ЛВП зависит от дозы препарата и в целом не превышает 5-10%. Так как статины в значительной степени снижают уровень атерогенных липопротеидов, содержащих апоВ, достаточно трудно установить степень, в которой менее выраженное повышение уровня ХС-ЛВП влияет на снижение общего риска развития ССЗ, которое достоверно наблюдается на фоне применения статинов. Тем не менее, в исследовании TNT повышенный риск развития ССЗ, связанный непосредственно с низким уровнем ХС-ЛВП, лишь частично корректировался на фоне применения статинов [292].

8.2. Фибр ты

Как класс препаратов фибраты различаются по своей способности модулировать атерогенный липидный профиль путем снижения уровня ТГ (до 50%) и одновременного повышения уровня ХС-ЛВП (на 10-15% в краткосрочных исследованиях). В то же время, способность фибратов повышать уровень ХС-ЛВП была значительно ниже (~5%) в долгосрочных клинических исследованиях с участием больных СД 2 типа [261, 262]; такие результаты можно объяснить различиями в способности препаратов связываться с PPARs, в особенности PPAR-α [293].

8.3. Никотинов я кислот

Никотиновая кислота повышает уровень ХС-ЛВП путем частичного снижения катаболизма, и прежде всего путем увеличения синтеза апоА1 в печени. Последний эффект считается наиболее важным для функций ЛВП [263]. Эффективность препарата в клинических исследованиях, его побочные эффекты и лекарственное взаимодействие описаны в Разделе 7.6.

8.4. Ингибиторы белк -переносчик эфиров холестерина

В настоящий момент наиболее эффективным фармакологическим подходом к повышению уровня ХС-ЛВП является прямое ингибирование СЕТР

с использованием молекулярных ингибиторов, которые могут способствовать повышению уровня ХС-ЛВП на $\geq 100\%$ в зависимости от назначаемой дозы. Из трех оригинальных препаратов (торцетрапиб, дальцетрапиб и анацетрапиб) торцетрапиб был исключен в связи с наблюдаемым увеличением смертности пациентов, получавших этот препарат в рамках исследования ILLUMINATE [294]. Исследование ACCELERATE было прекращено из-за отсутствия пользы от дальцетрапиба.

При проведении ретроспективного анализа оказалось, что отрицательные эффекты торцетрапиба объяснялись его активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Результаты исследования Dal-OUTCOMES, нацеленного на изучение эффективности и безопасности использования дальцетрапиба для лечения пациентов с острым коронарным синдромом, не показали значимого эффекта. Исследование III фазы, нацеленное на изучение анацетрапиба (REVEAL), в настоящий момент продолжается.

8.5. Дальнейшие перспективы

В настоящее время ведутся интенсивные исследования в области поиска эффективных лекарственных препаратов, способных повышать уровень ХС-ЛВП и апоА1. Среди них основной интерес представляют пептиды-миметики апоА1, которые не только обеспечивают высвобождение холестерина из клеток, но и обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. В то же время, результаты исследований, указывающие на низкую роль ХС-ЛВП в риске ССЗ, могут уменьшить значимость данных видов терапии.

9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях

9.1. Наследственные дислипидемии

Уровень липидов плазмы в значительной степени определяется генетическими факторами. В наиболее крайних случаях это проявляется наследственной гиперлипидемией. Было идентифицировано несколько моногенных нарушений липидного обмена, среди них СГХС наиболее связана с риском развития СС патологии. Однако чаще всего характер наследования дислипидемии обусловлен не дефектом одного определенного гена, а полиморфизмом нескольких генов, кодирующих синтез липопротеидов, каждый из которых сам по себе может не играть большой роли, но в комбинации с другими генами оказывает огромное влияние на уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛНП. Такой тип наследования называется полигенным [295]. Часто обнаруживается, что высокий уровень ХС-ЛНП и ТГ, а также низкий уровень ХС-ЛВП характерны для нескольких членов семьи.

9.1.1. Комбинированная наследственная гиперлипидемия

Комбинированная наследственная гиперлипидемия является достаточно распространенной генетической дислипидемией (1:100) и важной причиной преждевременного развития ИБС. Для комбинированной наследственной гиперлипидемии характерно повышение уровня ХС-ЛНП и/или ТГ. Фенотип различается даже у членов одной семьи. Фенотипически заболевание напоминает проявления СД 2 типа и метаболического синдрома. Комбинированная наследственная гиперлипидемия является комплексным заболеванием, фенотип определяется взаимодействием нескольких предрасположенных генов и окружающей среды. Даже у членов одной семьи уровень ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и апоВ может сильно различаться. В клинической практике диагноз данного заболевания поставить достаточно сложно; сочетание повышенного уровня апоВ (>120 мг/дл) и ТГ ($>1,5$ ммоль/л, или >133 мг/дл) с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ может указывать на наличие у пациента комбинированной наследственной гиперлипидемии [296]. В настоящее время проводятся клинические исследования, целью которых является определение генетических маркеров заболевания; возможно, это поможет в постановке диагноза.

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

9.1.2. Наследственная гиперхолестеринемия

9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГетСГХС является распространенной моногенной дислипидемией, вызывая преждевременное ССЗ из-за пожизненного повышения уровня ХС-ЛНП в плазме крови. Без лечения, у мужчин и женщин с ГетСГХС обычно развивается ИБС в возрасте до 55 и 60 лет, соответственно. Тем не менее, при ранней диагностике и правильном лечении, риск ИБС может быть значительно уменьшен, в некоторых исследованиях показана нормальная ожидаемая продолжительность жизни.

Ранее считалось, что ГетСГХС встречается примерно у 1 из 500 пациентов, однако недавние исследования показали, что частота данной патологии в некоторых популяциях может достигать 1:137 [297]. На основе экстраполяции имеющихся данных,

Таблиц 21

**Диагностические критерии
семейной гиперхолестеринемии
Голландских липидных клиник [301]**

Критерий	Баллы
1) Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС-ЛНП выше 95-ой перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС-ЛНП выше 95-ой перцентили у детей младше 18 лет	2
2) Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3) Физикальное обследование^а	
Сухожильные ксантомы	6
Дуга роговицы у пациента <45 лет	4
4) Уровень ХС-ЛНП	
≥8,5 ммоль/л (325 мг/дл)	8
6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> или <i>PCSK9</i>	8
Выбирается максимально возможный балл из группы Диагноз (основан на сумме набранных баллов) "определенная" СГХС при >8 баллов "предположительная" СГХС при 6-8 баллах "возможная" СГХС при 3-5 баллах	

Примечание: ^а — исключают друг друга (т.е. максимум 6 баллов).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, *LDLR* — ген рецептора к липопротеидам низкой плотности, *apoB* — ген апобелка В, *PCSK9* — ген пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

частота ГеСГХС может быть оценена между 1:200 и 1:250, предполагая наличие от 14 до 34 млн больных по всему миру [121, 298]. Лишь немногие из них идентифицированы и правильно лечатся. Риск ИБС среди лиц с определенной или вероятной ГеСГХС может увеличиваться по крайней мере в 10 раз.

Чаще всего ГеСГХС вызывается мутацией *ЛНП* или *apoB* или, в редких случаях, гена, кодирующего фермент пропротеин конвертазу субтилизин/кексин 9 (*PCSK9*); 95% СГХС связано с мутациями *ЛНП*. С *ЛНП* были идентифицированы более тысячи мутаций, вызывающих СГХС.

Различные мутации вызывают снижение функции или полную потерю функции, при этом полная потеря функции рецепторов связана с более тяжелым течением заболевания. В общей сложности 4-5% СГХС вызывается мутациями в *apoB*, что приводит к снижению связывания с *ЛНП* и ~1% вызвано мутациями *PCSK9*, приводящими к повышенному катаболизму *ЛНП*.

Диагноз СГХС в большинстве случаев ставится на основании клинической картины. Были разработаны различные критерии диагностики. Обычно используются критерии Голландских липидных клиник (DLCN), приведенные в таблице 21. К другим критериям относятся регистр Саймона Брума или критерии ВОЗ [299, 300].

Клинический диагноз ГеСГХС ставится на основании наследственного анамнеза гиперхолестеринемии или преждевременной ИБС, анамнеза ССЗ и уровня ХС-ЛНП. Кроме того, диагноз может быть подтвержден с помощью выявления 3 мутаций в соответствующих генах. Однако, в большинстве исследований частота выявляемых мутаций у пациентов с клинически подтвержденной ГеСГХС составляет только 60-70%. Из этого следует, что у достаточно большой части пациентов СГХС либо имеет полигенную природу, либо вызвана другими, еще не идентифицированными генами.

Генетическое тестирование и каскадный скрининг. Пробанды должны быть определены в соответствии со следующими критериями:

- уровень ОХС плазмы ≥8 ммоль/л (≥310 мг/дл) у взрослого или взрослого члена семьи;
- преждевременная ИБС у пациента или члена семьи;
- сухожильные ксантомы у пациента или члена семьи;
- внезапная сердечная смерть члена семьи.

Наиболее эффективным способом выявления новых случаев является проведение каскадного скрининга членов семьи. Каскадный скрининг лучше всего проводить в липидной клинике специально обученными медсестрами и врачами. В большинстве семей случаи могут быть идентифицированы с помощью анализа ОХС или ХС-ЛНП. Тем не менее, когда причинная мутация является известной, рекомендуется генетическое тестирование, так как уровень ОХС может быть ниже клинических диагностических критериев.

Лечение должно быть начато как можно скорее после того, как был поставлен диагноз. Для улучшения оценки риска, рекомендуется использование методов визуализации для выявления бессимптомного атеросклероза. Понятие совокупного бремени холестерина иллюстрирует важность раннего лечения (для детей см. ниже). Лечение следует начинать с терапии статинами высокой интенсивности, в большинстве случаев в сочетании с эзетимибом. Целевыми уровнями ХС-ЛНП являются <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), при наличии ССЗ.

Антитела к *PCSK9* недавно были зарегистрированы для применения у больных с СГХС. Эти препараты очень эффективно уменьшают ХС-ЛНП до 60% в комбинации со статинами. Рандомизированные

Рекоменд ции по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГеСГХС)

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС-ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л (190 мг/дл), у детей >4 ммоль/л (150 мг/дл)).	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями или по возможности результатами анализа ДНК.	I	C
При выявлении случая ГеСГХС показано проведение обследования других членов семьи; рекомендуется проводить обследование в форме каскадного скрининга.	I	C
Для лечения ГеСГХС рекомендуется использовать статины в высоких дозах, часто в комбинации с эзетимибом.	I	C
Целевым уровнем ХС-ЛНП является <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), или, при наличии ССЗ, <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл). При невозможности достичь целевых значений максимального снижения уровня ХС-ЛНП следует добиваться при помощи комбинированного использования лекарственных средств в переносимых дозах.	Ia	C
Лечение ингибиторами PCSK9 следует рассматривать у пациентов с СГХС и ССЗ или другими факторами, относящими их к группе очень высокого риска ИБС, такими как семейный анамнез, высокий уровень Лп(а) или непереносимость статинов.	Ia	C
У детей с подозрением на СГХС рекомендуется тестирование с возраста 5 лет.	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать соответствующую диету и получать терапию статинами с возраста 8-10 лет. Целевым уровнем ХС-ЛНП является <3,5 ммоль/л (135 мг/дл) у детей старше 10 лет.	Ia	C

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокр щения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид (а), ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

контролируемые исследования еще не представили клинические конечные точки, поэтому использование данных препаратов должно быть ограничено. Ингибиторы PCSK9 следует рассматривать у пациентов с СГХС с очень высоким риском в связи с наличием ССЗ, анамнеза ИБС в очень молодом возрасте или уровня ХС-ЛНП далеко от целевого даже на максимальной терапии другими препаратами. Ингибиторы PCSK9 также следует рассматривать у пациентов с ГеСГХС и непереносимостью статинов и у пациентов с высоким уровнем Лп(а).

Рекомендации по выявлению и лечению больных с ГеСГХС приведены в таблице 22.

9.1.2.2. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГоСГХС является редким и опасным для жизни заболеванием. Клиническая картина характеризуется ксантоматозом, преждевременными и прогрессирующими ССЗ и уровнем общего холестерина >13 ммоль/л (500 мг/дл). У большинства пациентов развивается ИБС и аортальный стеноз в возрасте до 20 лет, что приводит к смерти до 30 лет. Частота ГоСГХС оценивается в 1/160000-1/300000. Своевременное выявление таких детей и их быстрое направление в специализированную клинику имеет решающее значение. Пациентам следует назначить терапию имеющимися гиполипидемическими препаратами и, при наличии, аферезом липопротеидов. Для более подробного обсуждения ГоСГХС, в том числе роли ингибиторов PCSK9, а также ломитапида — ингибитора транспортного белка микросомального триглицерида (МТР) см. документ консенсуса EAS по ГоСГХС [302].

9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей

СГХС диагностируется у детей на основе фенотипических критериев, в том числе повышенного ХС-ЛНП и повышенного ХС-ЛНП в семейном анамнезе, преждевременная ИБС и/или положительное генетическое тестирование [303]. Тест с использованием ХС-ЛНП в детском возрасте является оптимальным для дифференциальной диагностики СГХС и несемейной ГХС. При уровне ХС-ЛНП ≥5 ммоль/л (190 мг/дл), диагноз СГХС наиболее вероятен. У детей с высоким уровнем холестерина или преждевременной ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе, пороговым уровнем может служить ≥4,0 ммоль/л (160 мг/дл). Если один из родителей имеет известный генетический дефект, пороговый диагностический уровень для ребенка составляет ≥3,5 ммоль/л (130 мг/дл).

Несмотря на то, что плацебо-контролируемые исследования у детей отсутствуют, существуют наблюдения, показывающие, что раннее лечение может уменьшить нагрузку ХС-ЛНП, улучшить функцию эндотелия, существенно замедлить развитие атеросклероза и улучшить исход [303]. Лечение детей с СГХС включает в себя здоровый образ жизни и терапию статинами. Здоровое питание должно быть с первых лет жизни, а лечение статинами следует рассматривать с 8-10 лет. Терапию статинами следует начинать с низких доз, затем доза должна быть увеличена, чтобы достичь поставленных целевых уровней ХС-ЛНП: у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л (135 мг/дл), а в более раннем возрасте снижение ХС-ЛНП не менее чем на 50%.

9.1.3. Нследственн я дисбет липопротеидемия

Наследственная дисбеталипопротеидемия (гиперлипидемия III типа) является редким заболеванием и наследуется по аутосомно-рецессивному типу с различной степенью пенетрантности (проявления). В редких случаях наблюдается у женщин предменопаузального возраста. В большинстве случаев пациенты являются гомозиготами по апоЕ2. Фенотип апоЕ2 играет важную роль в процессах печеночного клиренса остатков хиломикрон и ЛПП. АпоЕ2 обладает меньшим сродством к рецепторам печени, чем изоформы Е3 или Е4. В то же время, без наличия некоторых дополнительных причин развития дислипидемии гомозиготность по апоЕ2 сама по себе не вызывает развития наследственной дисбеталипопротеидемии. Данный синдром часто развивается на фоне дислипидемии, связанной с гипертриглицеридемией, СД, ожирением или гипотиреозом.

Для наследственной дисбеталипопротеидемии характерным клиническим синдромом является повышение уровня как ОХС, так и ТГ, обычно в пределах 7-10 ммоль/л. В тяжелых случаях у пациентов образуются туберозно-эруптивные ксантомы, в особенности на локтях и коленях, а также ладонные ксантомы в складках кожи на руках и запястьях. Риск развития ССЗ у этих пациентов очень высок, также часто встречается прогрессирующий атеросклероз бедренных и большеберцовых артерий.

Гомозиготность по апоЕ2 является достоверным подтверждением диагноза наследственной дисбеталипопротеидемии, это исследование может быть выполнено в большинстве клинических лабораторий. У пациентов пожилого возраста с наличием ксантом, напоминающих таковые при наследственной дисбеталипопротеидемии, которые достоверно не являются гомозиготными по апоЕ2, следует искать парапротеинемию. Лечение наследственной дисбеталипопротеидемии проводится в специализированных клиниках. В большинстве случаев хорошего эффекта можно добиться при использовании фибратов и статинов, особенно в комбинации.

9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии

Генетическая этиология ГТГ очень сложна, с эффектами, как общих, так и редких генетических вариантов [67, 304]. Умеренное повышение уровня ТГ (между 2,0-10,0 ммоль/л) обусловлено действием множественных генов, влияющих как на продукцию ЛОНП, так и на их клиренс. В профилактике ССЗ должно учитываться полигенное умеренное повышение ТГ. Моногенная тяжелая ГТГ вызывает панкреатит и депозиты липидов. На сегодняшний день известны мутации шести генов (*LPL*, *apoC2*, *apoA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* и *GPD1*) с моногенным эффектом, приводящие к серьезному повышению сывороточного ТГ из-за наруше-

ния путей удаления хиломикрон. Эти мутации наследуются как аутосомно-рецессивный признак и редки. Глубокий дефект в катаболизме хиломикрон и ЛОНП приводит к хиломикронемии и повышению ТГ до 11,2 ммоль/л (1000 мг/дл). Тяжелая ГТГ наблюдается у больных, гомозиготных или гетерозиготных по мутации фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ), а также в других генах, связанных с катаболизмом липопротеидов, богатых ТГ. В последнее время генная терапия при дефиците ЛПЛ была разработана и апробирована в клинических исследованиях [305]. Мутация усиления функции в *apoC3*, приводящая к высокому уровню апоС3, также может привести к тяжелой гипертриглицеридемии путем ингибирования активности ЛПЛ, в то время как мутации потери функции связаны с благоприятным липидным профилем с низким уровнем ТГ [306]. Эти данные повысили вероятность использования апоС3 в качестве новой цели для липотропной терапии. Таким образом, разработка новых терапевтических возможностей для этого редкого заболевания вызывает необходимость выявления и скрининга пациентов.

9.1.4.1. Меры по предотвращению развития острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии

Риск развития панкреатита становится клинически значимым при уровне ТГ, превышающем 10 ммоль/л (>880 мг/дл). Следует отметить, что гипертриглицеридемия является причиной острого панкреатита примерно в ~10% случаев, и панкреатит может развиваться даже у пациентов с уровнем ТГ от 5 до 10 ммоль/л (440-880 мг/дл). Данные крупного проспективного исследования (n=33346) показали, что риск развития острого панкреатита значительно увеличивался в верхних квартилях уровня ТГ, подчеркнув, что ТГ в сыворотке крови как фактор риска может быть недооценен [307]. Любой фактор, который увеличивает продукцию ЛОНП может усугубить риск панкреатита, при этом потребление алкоголя является наиболее распространенным фактором. При появлении симптомов заболевания пациента следует госпитализировать или обеспечить тщательное наблюдение за ним с контролем уровня ТГ. Обязательным условием является ограничение калорий и содержания жира в пище (10-15%) и полный отказ от употребления алкоголя. Необходимо назначить пациенту фибраты (фенофибрат) и n-3 жирные кислоты (2-4 г/день) или никотиновую кислоту в качестве дополнительной терапии. В тяжелых случаях также можно рассматривать ломитапид [67]. Пациентам, страдающим СД, следует назначить инсулин для адекватного контроля гликемии. В целом, снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2-5 дней. В тяжелых случаях для быстрого снижения уровня ТГ можно использовать плазмаферез [308].

Генетические нарушения метаболизма липопротеидов

Нарушение	Частота встречаемости	Гены	Эффекты на липопротеиды
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГетСГХС)	1 на 200-250	<i>LDLR</i> <i>apoB</i> <i>PCSK9</i>	↑ХС-ЛНП
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС)	1 на 160000-320000	<i>LDLR</i> <i>apoB</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ХС-ЛНП
Комбинированная наследственная гиперлипидемия	1 на 100/200	<i>USF1</i> + модифицирующие гены	↑ХС-ЛНП ↑ХС-ЛОНП ↑apoB
Наследственная дисбеталипопротеидемия	1 на 5000	<i>apoE</i>	↑↑ЛПП и ремнантов хиломикрон (βЛОНП)
Наследственный дефицит липопротеиновой липазы	1 на 10 ⁶	<i>LPL</i> <i>apoC2</i>	↑↑хиломикрон и ХС-ЛОНП
Болезнь Танжера (анальфалипопротеидемия)	1 на 10 ⁶	<i>ABCA1</i>	↓↓ХС-ЛВП
Наследственный дефицит ЛХАТ	1 на 10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ХС-ЛВП

Сокращения: ГетСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ГоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеидов (т.бл. 23)

Иногда у пациентов обнаруживают чрезвычайно низкий уровень ХС-ЛНП или ХС-ЛВП. Наиболее распространенной наследственной гиполипидемией является гипобеталипопротеидемия, которая наследуется доминантно и проявляется уменьшением содержания apoB. Сывороточная концентрация ХС-ЛНП обычно находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л (20-60 мг/дл). Обычно это состояние не имеет медицинской значимости. Более выраженный дефицит apoB наблюдается при абеталипопротеидемии, когда стеаторея, неврологические и другие симптомы требуют медицинского вмешательства. ХС-ЛВП обычно практически отсутствует при болезни Танжера (анальфалипопротеидемия) и находится на очень низком уровне при наследственном дефиците лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Оба этих заболевания имеют выраженные клинические проявления и требуют вмешательства специалистов. Очень высокий уровень ХС-ЛВП наблюдается у пациентов с дефицитом СЕТР. При гетерозиготной форме уровень ХС-ЛВП обычно находится в диапазоне 2,0-2,4 ммоль/л (80-90 мг/дл), у гомозигот уровень ХС-ЛВП превышает 5 ммоль/л (200 мг/дл). Это не связано с развитием какой-либо патологии.

Дефицит кислой лизосомной липазы (LAL) или болезнь хранения эфира холестерина (у детей с болезнью Волмана) является редкой причиной (рецессивная передача) повышенного ХС-ЛНП и низкого ХС-ЛВП, сопровождается гепатомегалией и микровезикулярным гепатостеатозом. Лечение статинами уменьшает уровень ХС-ЛНП, и, следовательно,

может предотвратить ССЗ у этих пациентов, но не может остановить прогрессирование повреждения печени. Фермент-заместительная терапия себелипазой альфа может решить проблему в ближайшем будущем [309].

9.2. Дети

Только в случае СГХС возможно использование лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови. В других случаях развития дислипидемий у детей акцент делается на соблюдение диеты и лечение исходных метаболических нарушений. В случае ГоСГХС, а также ГетСГХС с очень высоким уровнем ХС-ЛНП (≥400 мг/дл или ~10,3 ммоль/л) гиполипидемическая терапия должна быть начата как можно раньше [310]. В других случаях ГетСГХС от назначения статинов обычно воздерживаются до достижения пациентами возраста 8-10 лет. При проведении ультразвукового исследования сонных артерий было выявлено, что у близких родственников, один из которых унаследовал ГетСГХС, различия в толщине комплекса интима-медиа сонных артерий определяются с 6 лет, а назначение статинов или афереза ЛНП эффективно препятствуют увеличению этого показателя [311]. В то же время, точный возраст начала проведения лекарственной терапии должен определять лечащий врач.

9.3. Женщины

Среди всех исследований, в которых изучалось влияние гиполипидемической терапии на первичную и вторичную профилактику ССЗ, только в нескольких участвовали женщины, обычно

в небольшом количестве, а результаты этих исследований обычно сообщались вне зависимости от пола участников [312]. В то же время, недавно проведенный мета-анализ [65] указывает на одинаковую пользу проведения гиполипидемической терапии для мужчин и женщин.

9.3.1. Первичная профилактика

Защитное действие гиполипидемической терапии у пациентов из группы высокого риска без ССЗ в анамнезе было достоверно продемонстрировано у мужчин. В противоположность этому такие сведения менее убедительны для женщин. Это может быть из-за более низкого исходного риска и их низкого участия в клинических испытаниях, и указывает на необходимость гендерного баланса в будущих исследованиях для получения достоверных результатов.

В 2013 г анализ Cochrane показал снижение смертности от всех причин, сосудистых событий и реваскуляризации при использовании статинов в качестве первичной профилактики. Эффекты у женщин, были аналогичны полученным у мужчин [200]. У женщин в постменопаузе, разрыв бляшки оказался более распространенной причиной ОКС, чем эрозии бляшки и коррелировал с уровнем ОХС [313].

Недавно проведенный мета-анализ испытаний статинов СТТ сравнивал эффекты терапии статинами между мужчинами и женщинами [65]. Пропорциональное (относительный риск) снижение основных коронарных событий, коронарных реваскуляризации и инсульта существенно не отличалось по половому признаку. Снижение смертности от всех причин было отмечено у женщин и мужчин, доказывая, что статины имеют одинаковую эффективность. Значительное снижение сосудистых событий при первичной профилактике также было отмечено у мужчин и женщин. Таким образом, использование статинов следует рассматривать для первичной профилактики у женщин с высоким риском ССЗ по тем же показаниям, что и у мужчин.

9.3.2. Вторичная профилактика

Данные РКИ, касающиеся вторичной профилактики ССЗ у женщин, более многочисленны. Результаты этих исследований указывают на то, что гиполипидемическая терапия существенно уменьшает частоту развития ССЗ у этих пациентов, не снижая при этом риск общей смертности [314]. При проведении мета-анализа результатов исследований с участием 8272 женщин с ССЗ в анамнезе, принимавших преимущественно статины, Walsh, et al. получили следующие результаты: снижение смертности от ССЗ на 26%, снижение частоты развития ИМ на 29% и снижение общей частоты развития СС явлений на 20%. Метаанализ, проведен-

ный СТТ, также показал, что использование статинов одинаково полезно для мужчин и женщин [65]. Таким образом, вторичная профилактика ССЗ у женщин должна рутинно включать проведение гиполипидемической терапии статинами с теми же рекомендациями и терапевтическими целями, что и у мужчин.

9.3.3. Другие лекарственные препараты, снижающие уровень липидов

До недавнего времени не было убедительных доказательств кардиопротективных эффектов нестатиновых липотропных препаратов. В исследование IMPROVE-IT [63] были включены пациенты старше 50 лет, которые были госпитализированы по поводу ОКС в течение 10 дней (24% женщин). Комбинация симвастатин+эзетимиб сравнивалась с монотерапией симвастатином. Смертность от ССЗ, ИМ или инсульта была значительно ниже (абсолютное снижение риска на 1,8 процента) в группе комбинированной терапии и со значимой пользой как у мужчины, так и у женщины [63].

Исследование ACCORD показало меньшее снижение частоты ССЗ при комбинированной терапии у женщин, однако недавний анализ FIELD показал стойкое снижение СС событий у женщин и мужчин [315]. Эзетимиб или фибраты, отдельно или в комбинации со статинами, могут быть использованы, в зависимости от типа дислипидемии и профиля побочных эффектов. Последние данные о ингибиторах PCSK9 указывают на одинаковую эффективность в снижении ХС-ЛНП у женщин и мужчин [115, 116].

9.3.4. Гормональная терапия

Используемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие эстроген и прогестин в низких дозах, не увеличивают риск развития коронарной патологии [316] и после оценки исходного липидного профиля могут использоваться женщинами с приемлемым уровнем ОХС. В противоположность этому женщинам с гиперхолестеринемией (уровень ХС-ЛНП >4 ммоль/л или >160 мг/дл), множественными факторами риска или повышенным риском развития тромбозов следует порекомендовать использование альтернативных методов контрацепции [317]. Заместительная терапия с использованием эстрогенов, несмотря на некоторое положительное влияние на липидный профиль, не снижает ССР и не может рекомендоваться для профилактики ССЗ у женщин [318]. Во время беременности и периода грудного вскармливания не следует назначать какие-либо гиполипидемические препараты, так как информации о возможных нежелательных явлениях недостаточно. Тем не менее, можно рассматривать секвестранты желчных кислот.

Ниже перечислены основные методы лечения дислипидемий у женщин.

Лечение дислипидемии у женщин

Для первичной профилактики ИБС у женщин из группы высокого риска рекомендуется применение статинов [64, 65].

Применение статинов для вторичной профилактики показано женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам [64, 65].

Применение гиполипидемических препаратов не показано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. При этом могут применяться секвестранты желчных кислот (которые не абсорбируются).

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

9.4. Пациенты пожилого возраста

Количество пожилых людей в обществе с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умерших от коронарной патологии, были в возрасте старше 65 лет. Число пациентов с ИМ старше 85 лет возросло в несколько раз [319]. Снижение риска у пациентов старше 65 лет является необходимым, так как 2/3-3/4 пожилых пациентов имеют клинические проявления коронарной патологии или субклинический атеросклероз.

Результаты мета-анализа связи уровня холестерина в крови и сосудистой смертности указывает на то, что высокий ОХС является существенным фактором риска для смертности от ИБС во всех возрастах, но эта связь ослабевает у пожилых людей; снижение ОХС на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) было ассоциировано с примерно 50-процентным (ОР 0,44) снижением смертности от ИБС в возрастной группе 40-49 лет по сравнению с ОР 0,85 для 80-89 лет [321, 322]. Однако, несмотря на относительное снижение риска у пожилых пациентов, увеличение частоты ИБС означает, что абсолютное число событий, связанных с холестерином, является самым высоким в этой группе. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80-85 лет очень ограничены, при подборе терапии пациентам старческого возраста следует руководствоваться клинической ситуацией и мышлением.

9.4.1. Первичная профилактика

Оптимальным подходом является проведение профилактических мероприятий в течение всей жизни, что в конечном итоге ведет к снижению частоты ССЗ в популяции [53, 323-325]. Такие профилактические мероприятия включают отказ от курения, здоровое питание, регулярные физические нагрузки и снижение повышенной массы тела. Ни одно исследование первичной профилактики не было специально направлено на пожилое население [326]. Доступные данные основаны на анализе подгрупп из контролируемых исследований. В недав-

ний мета-анализ были включены 24674 пациента старше 65 лет из восьми исследований [327]. Лечение статинами снизило частоту ИМ (ОР 0,61) и инсульта (ОР 0,76). Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым (ОР 0,94). В исследовании AFCAPS-TECHCAP, снижение риска было аналогичным выше и ниже среднего возраста (57 лет для мужчин и 62 года для женщин) [328]. В исследовании JUPITER последующий анализ лиц старше и моложе 70 лет показал, что снижение относительного риска ССЗ было сопоставимым. Число нуждающихся в лечении в течение 4 лет, для предотвращения крупных осложнений, равнялось 24 для лиц пожилого возраста и 36 для лиц молодого возраста [329].

9.4.2. Вторичная профилактика

Во вторичной профилактике также очень мало исследований ориентировано на пожилое население. Исследование PROSPER включало пациентов 70-82 лет с наличием или высоким риском ССЗ [330]. Пациенты получали правастатин 40 мг в день или плацебо. Относительный риск комбинированной конечной точки ИБС был ниже на 15%, в то время как для инсульта никакого снижения показано не было. В исследовании SAGE, 893 пациента 65-83 лет со стабильной ИБС получали лечение аторвастатином в дозе 80 мг или правастатином 40 мг [331]. В группе аторвастатина отмечена более низкая смертность от всех причин (ОР 0,33) и имелась тенденция к снижению основных событий ИБС.

Был проведен анализ подгрупп в нескольких рандомизированных исследованиях. В исследовании 4S у пациентов старше 65 лет наблюдалось аналогичное снижение относительного риска, как и у более молодых пациентов [332]. В исследовании HPS 20536 человек получал симвастатин или плацебо. Через 5 лет снижение относительного риска составило 18% для коронарной смерти и 25% для коронарных осложнений и было одинаковым в возрастных группах <65, 65-70 и >70 лет [333]. Аналогичные результаты были получены в анализе подгрупп исследований LIPID [334], CARE [335] и TNT [336]. Из данных исследования LIPID авторы подсчитали, что на 1000 человек, получавших лечение, 45 смертей и 47 основных коронарных событий можно было бы предотвратить в старшей возрастной группе, по сравнению с 22 смертями и 32 основными коронарными событиями у более молодых пациентов за аналогичный период времени.

В мета-анализе СТТ, степени снижения риска основных ССЗ событий на фоне статинов были 0,78, 0,78 и 0,84 в возрастных группах <65, 65-75 и >75 лет, соответственно, [64]. Результаты из исследования реестра ИМ в Швеции демонстрируют что лечение статинами ассоциируется с более низкой смертностью у очень старых пациентов, перенесших ИМ без повышения риска развития рака [337].

Рекоменд ции по лечению дислипидемии у п циентов пожилого возр ст

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста.	I	A	334, 337
Так как у пациентов пожилого возраста часто имеется сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевых уровней липидов, которые такие же, как и более молодых лиц.	IIa	C	
Назначение статинов может быть целесообразным у пациентов пожилого возраста, не страдающих ССЗ, особенно при наличии гипертензии, курения, диабета и дислипидемии.	IIa	B	62, 64, 65

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

9.4.3. Побочное действие, лек рственное воз имодействие и приверженность к лечению

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

Пожилые пациенты с меньшей вероятностью будут принимать гиполипидемические лекарственные препараты и соблюдать указания, касающиеся применения статинов. Причиной несоблюдения указаний врача может быть стоимость препаратов, развитие нежелательных явлений или симптомов коронарной патологии, несмотря на проводимое лечение, что вызывает ощущение его неэффективности. Разъяснение пациентам ССР, необходимости коррекции нарушений липидного обмена и приема соответствующих препаратов может помочь повысить приверженность лечению.

В таблице 24 приведены рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста.

9.5. Ди бет и мет болический синдром

Диабет представляется наиболее быстро распространяющимся заболеванием в мире и предполагается, что число больных диабетом возрастет с нынешних ~350 млн до 550 млн к 2030 году [338]. Несмотря на значительные прорывы в терапии, ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа. Было подсчитано, что поте-

рянные годы жизни для 50-летнего человека с диабетом в среднем составляют 6 лет и ~58% от этого — в результате ССЗ [339]. СД сам по себе является независимым фактором риска развития ССЗ, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин. Хотя разница в риске ССЗ между людьми с и без диабета существенно сократилась за последние десятилетия, существует значимая связь между диабетом и исходами ССЗ [340, 341]. Последние данные свидетельствуют о том, что диабет сам по себе увеличивает риск ССЗ в среднем примерно в два раза, но риск подвергается широкой вариации в зависимости от популяции [342]. Важно отметить, что у больных диабетом и ИБС отмечается высокий риск будущих СС осложнений. Артериальная гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с СД 2 типа и еще больше повышают риск развития ССЗ, который и так повышен у пациентов, страдающих СД и метаболическим синдромом [343, 344]. Диабет увеличивает летальность при ОКС, несмотря на современное лечение, тем самым ухудшая прогноз больных, и это указывает на необходимость проведения агрессивной терапии [345].

Еще более распространено состояние, предрасполагающее к развитию СД, — метаболический синдром. Термин метаболический синдром обозначает одновременное наличие определенных факторов риска: ожирения по центральному типу, повышенного уровня ТГ, сниженного уровня ХС-ЛВП, нарушения толерантности глюкозы и артериальной гипертензии [346, 347]. Так как шкалы оценки не могут точно оценить связанный с этими факторами риск, практический подход заключается в поиске других компонентов, если один из них идентифицирован.

Метаболический синдром сопровождается более высоким риском развития ССЗ, чем в общей популяции. Данные последнего мета-анализа указывают на то, что у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, в 2 раза повышен риск развития СС патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза [348]. Вопрос оценки дополнительного риска

Краткое описание дислипидемии при метаболическом синдроме и СД 2 типа

Дислипидемия при метаболическом синдроме представляет собой комплекс нарушений метаболизма липидов и липопротеидов, включая тощаковое и постпрандиальное повышение уровня ТГ, apoB, малых плотных ЛНП, а также низкий уровень ХС-ЛВП и apoA1.

ХС-неЛВП или уровень apoB являются хорошими маркерами уровня липопротеидов, насыщенных триглицеридами, и их ремнантов и являются дополнительными целями терапии. Желательный уровень ХС-неЛВП составляет <3,4 ммоль/л (130 мг/дл), уровень apoB <100 мг/дл у пациентов высокого риска и <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и <80 мг/дл у пациентов очень высокого риска.

Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ являются простыми признаками, позволяющими выделить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска.

Атерогенная дислипидемия является одним из основных факторов риска развития ССЗ у больных СД 2 типа.

Сокращения: ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-неЛВП — холестерин, не связанный ЛВП, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТГ — триглицериды.

помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым; даже само определение метаболического синдрома не до конца согласовано. Определение окружности талии и повышенного уровня ТГ является простым и недорогим методом выявления пациентов, страдающих метаболическим синдромом [180].

9.5.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и СД 2 типа (т. бл. 25)

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеидов, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма. Гипертриглицеридемия или низкий уровень ХС-ЛВП, или их сочетание встречаются примерно у половины больных СД. Увеличение концентрации крупных частиц ЛОНП при СД 2 типа запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей крови остатков хиломикрон и ЛОНП, мелких и плотных частиц ЛНП и мелких частиц ЛВП, которые функционально неполноценны [349]. Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они метаболически тесно связаны друг с другом. Также, уровень apoC3 повышен у больных СД 2 типа [350]. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации apoB в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых он участвует. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеиды (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле apoB, как и частицы ЛНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении рутинного анализа липидов, так как уровень ХС-ЛНП остается в нормальных пределах. Повышенный уровень ТГ или сниженный уровень ХС-ЛВП встречаются примерно у половины пациентов с СД 2 типа [351]. Изменения липидного профиля опережают развитие СД на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом.

9.5.2. Гиполипидемическая терапия

9.5.2.1. ХС-ЛНП

Результаты исследований с участием больных СД 2 типа (включая исследования, специально проведенные для этой категории пациентов, а также подгруппы больных СД в крупных исследованиях статинов) последовательно демонстрируют положительное влияние статинов на риск развития ССЗ у больных СД 2 типа [64]. Использование статинов снижает пятилетний риск развития крупных СС явлений на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП независимо от других исходных характеристик, что подтверждено при проведении мета-анализа [64]. Мета-анализ, проведенный группой СТГ, подтвердил относительное снижение риска при использовании статинов пациентами с СД 2 типа и соответствует таковому у пациентов, не страдающих данным заболеванием. Однако, учитывая более высокий абсолютный риск, преимущество у пациентов этой группы будет больше, что выражается меньшими значениями показателя ЧБНЛ (число пролеченных для предотвращения одного исхода). В последних исследованиях отмечена неотчетливая тенденция к появлению новых случаев СД 2 типа у пациентов, получающих статины [225]. Однако это обстоятельство не должно повлиять на решение о необходимости проведения терапии, так как положительное влияние статинов по снижению риска развития ССЗ существенно перевешивает это негативное последствие терапии статинами.

9.5.2.2. ТГ и ХС-ЛВП

Клинические преимущества, достигаемые при лечении атерогенной дислипидемии (высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП), все еще остаются предметом обсуждения. Несмотря на то, что NHS показало значительное снижение исходов ССЗ при применении гемфиброзила, исследования FIELD и ACCORD не показали снижения общих исходов ССЗ [261, 262, 265]. В исследовании FIELD в целом не наблюдалось значительных изменений в снижении частоты развития коронарной патологии (коро-

Т блиц 26

Рекоменд ции по лечению дислипидемии у больных СД

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 50%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.	I	C	64, 357
У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительные целями терапии являются уровни ХС-нЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и apoB <80 мг/дл.	I	B	62, 64
У пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС-нЛВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня apoB <100 мг/дл.	I	B	62, 64

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щения: СД 1 типа — сахарный диабет 1 типа, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

нарная смерть или нефатальный ИМ). Частота развития ССЗ снижалась лишь на 11%. Однако при проведении последующего анализа результатов исследования FIELD оказалось, что фенофибрат снижает частоту развития ССЗ на 27% у пациентов с повышенным уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л или >204 мг/дл) и сниженным уровнем ХС-ЛВП (ЧБНЛ =23) [351]. Эти результаты были подтверждены в исследовании ACCORD. У пациентов, уровень ТГ которых находился в верхней терцили (≥2,3 ммоль/л или ≥204 мг/дл), а уровень ХС-ЛВП в нижней терцили (≤0,88 ммоль/л или ≤34 мг/дл), — а таких было 17% среди всех участников исследования — наблюдались положительные эффекты при комбинации фенофибрата и симвастатина [262].

При проведении последующего анализа результатов лечения пациентов с низким уровнем ХС-ЛВП (<1 ммоль/л, или <40 мг/дл) и повышенным уровнем ТГ (>1,80 ммоль/л или >160 мг/дл), участвовавших в исследовании 4S, относительный риск развития основных коронарных исходов составил 0,48 при приеме симвастатина. Соответствующий риск общей смертности составил 0,44 [352]. Полученные результаты были подтверждены при проведении мета-ана-

лиза исследований по изучению влияния фибратов на предотвращение развития ССЗ с участием 11590 пациентов, страдающих СД 2 типа: фибраты значительно снижали риск развития нефатального ИМ (на 21%), однако не влияли на риск общей смертности и риск смерти от коронарной патологии [353].

Необходимость повышения уровня ХС-ЛВП выглядит целесообразной с учетом выраженной связи между низким уровнем ХС-ЛВП и повышенным риском развития ССЗ, что показали наблюдательные исследования. Имеющийся набор средств повышения уровня ХС-ЛВП в клинической практике достаточно ограничен; основным методом является изменение образа жизни.

9.5.3. Стр тегии лечения п циентов с СД 2 тип и мет болическим синдромом

Всем пациентам с СД 2 типа и метаболическим синдромом рекомендуется длительное лечение для улучшения атерогенного липидного профиля (см. Раздел 5). Рекомендации по изменению диеты должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными потребностями. Если цели лечения не удается достичь при использовании лекарственных препаратов в максимальных переносимых дозах, дополнительного снижения уровня ХС-ЛНП можно добиться при использовании комбинированной терапии, хотя данные клинических исследований по этому вопросу весьма ограничены [354]. У больных СД 2 типа моложе 40 лет с коротким стажем лечения и без наличия других факторов риска или каких-либо жалоб, с уровнем ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) проведение гиполипидемической терапии может не понадобиться.

9.5.4. СД 1 тип

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) сопровождается повышенным риском развития ССЗ, особенно у пациентов с микроальбуминурией и хронической болезнью почек [355]. Были получены убедительные свидетельства того, что гипергликемия усугубляет течение атеросклероза. Имеются доказательства, подчеркивающие частое сосуществование метаболического синдрома с СД 1 типа, что приводит к так называемому двойному диабету, увеличивая риск ССЗ [356].

Липидный профиль у больных СД 1 типа с контролем гликемии является “сверхнормальным”: для них характерен сниженный уровень ТГ и ХС-ЛНП в сочетании с ХС-ЛВП на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, который способствует увеличению активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, интенсивному метаболизму частиц ЛОНП. В то же время, присутствуют потенциально атероген-

ные изменения состава ЛВП и ЛНП. Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и хронической болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях рекомендуется проведение комбинированной терапии) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД представлены в таблице 26.

9.6. Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства

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

9.6.1. Особенности лечения дислипидемии при ОКС

Результаты специально спланированных исследований [358-360] и мета-анализов подтверждают целесообразность раннего проведения интенсивной терапии статинами. Таким образом, мы рекомендуем назначать статины в высоких дозах в течение первых 1-4 дней госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Если известен исходный уровень ХС-ЛНП, дозу препаратов следует подбирать для достижения уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или для 50-процентного снижения уровня ХС-ЛНП, как указано в таблице 11. Менее интенсивная терапия статинами показана пациентам пожилого возраста, при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми лекарственными препаратами.

Уровень липидов в крови следует повторно оценивать через 4-6 нед. после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, а также для оценки безопасности лечения.

Прием n-3 полиненасыщенных жирных кислот в виде повышенного потребления либо рыбы, либо лекарственных препаратов, содержащих высокоочищенный этиловый эфир n-3 кислот, в одном исследовании способствовал снижению смертности пациентов, перенесших ИМ, но в двух других — нет, поэтому в данный момент эти препараты не рекомендованы в клинической практике [361]. Также, у пациентов, перенесших ОКС, применение ингибиторов СЕТР (далцетрапиб) не показало снижения риска ССЗ [362].

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Рекомендации	Класс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС-ЛНП.	I	A	64, 358-360
Если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается с наибольшей переносимой дозой статинов, следует рассматривать эзетимиб в сочетании со статинами у пациентов после ОКС.	Ila	B	63
Если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается с самой высокой переносимой дозой статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в дополнение к гиполипидемической терапии; или отдельно или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов.	Ilb	C	115, 116
Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4-6 недель после ОКС, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижены по меньшей мере на 50%, если базовые значения составляли от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Дозу терапии затем следует соответствующим образом адаптировать.	Ila	C	
Перед ЧКВ может рассматриваться нагрузочная доза высокими дозами статинов.	Ila	A	363-365

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

9.6.2. Особенности лечения дислипидемии при новом ЧКВ

В мета-анализе 13 рандомизированных исследований с участием 3341 пациента было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов (в диапазоне от 2 недель до однократной нагрузочной дозы) у пациентов, ранее не получавших данной терапии, (11 исследований), либо применение высокой дозы статинов у пациентов, получающих постоянную терапию статинами было получено уменьшение перипроцедурного ИМ и 30-дневных исходов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [363-365]. Во всех, кроме одного исследования, ЧКВ проводилось при стабильной стенокардии или в не-

срочном порядке при ОКС без подъема сегмента ST. В одном исследовании, включенном в мета-анализ, отмечено улучшение коронарного кровотока [366]. Таким образом, стратегию нагрузочной терапии или повышения дозы на фоне постоянной терапии статинами следует рассматривать при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST (класс рекомендаций Па, уровень доказательности А) [363-365]. Предварительная терапия статинами также эффективна в снижении риска контраст-индуцированной нефропатии после коронарной ангиографии или ЧКВ [367].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС и у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 27.

9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца

9.7.1. Профилактика развития СН у пациентов с коронарной патологией

Развитие сердечной недостаточности (СН) увеличивает заболеваемость и смертность в 3-4 раза. Результаты РКИ указывают на то, что снижение уровня холестерина при помощи статинов снижает частоту развития СН на 9-45% у пациентов с коронарной патологией [368, 369]. В четырех ключевых проспективных РКИ сравнивали более и менее интенсивный режимы терапии статинами. На фоне более интенсивного лечения наблюдалось снижение частоты госпитализации в связи с СН в среднем на 27% у пациентов с острой и стабильной коронарной патологией без СН в анамнезе [358, 370-372]. В то же время, нет достоверных свидетельств того, что статины могут предотвращать развитие СН у пациентов с неишемической кардиомиопатией.

9.7.2. Хроническая СН

У пациентов с СН уровень ОХС и ХС-ЛНП ниже, чем у пациентов без СН. В отличие от пациентов без СН низкий уровень ОХС при СН связан с худшим прогнозом. Рутинное назначение статинов у пациентов с СН не рекомендуется. В двух больших РКИ [373, 374] не было обнаружено снижения смертности и частоты нефатального ИМ и инсульта, несмотря на уменьшение госпитализаций [373, 375] и снижение ХС-ЛНП и вчСРБ. В любом случае, нет указаний на наличие какого-либо вреда, нанесенного здоровью больных СН, начавших принимать статины и, следовательно, нет необходимости прекращения, если пациенты уже принимают эти препараты. В одном РКИ было доказано небольшое, но статистически достоверное влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на основные конечные точки оценки эффективности лечения (смертность от всех причин и госпитализация по поводу СН) у пациентов с СН

II-IV класса по NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркской ассоциации сердца [376].

9.7.3. Пороки сердца

Аортальный стеноз увеличивает риск СС осложнений и смертности. Предположения по связи между аортальным стенозом, ХС-ЛНП и Лп(а), а также между уровнем холестерина и повышенным риском кальцификации биопротезного клапана, были подтверждены ранними наблюдениями неконтролируемых исследований, которые показали благотворное воздействие агрессивного снижения уровня липидов в замедлении прогрессирования аортального стеноза. Тем не менее, это не было подтверждено в РКИ [243, 377, 378]. Исследования SALTIRE (155 пациентов, 80 мг аторвастатина или плацебо), SEAS (1873 пациентов, симвастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг или плацебо) и ASTRONOMER (269 пациентов, розувастатин 40 мг или плацебо) не показали замедления прогрессирования аортального стеноза или связанных с ним осложнений у пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом. Следует отметить, что ишемические осложнения были ниже на 21% в группе гиполипидемической терапии в исследовании SEAS. Кроме того, в ретроспективном анализе РКИ IDEAL и SPARCL, высокие дозы статинов по сравнению с обычной дозой или плацебо не оказали влияния на риск развития аортального стеноза у больных без данной патологии [379]. Склероз аортального клапана (кальциноз створок аортального клапана без ухудшения экскурсии или значительного трансклапанного градиента давления) связан с повышенным риском развития ИБС даже при отсутствии других факторов риска. У таких больных статины, действуя на более ранней стадии заболевания, могут быть полезны для профилактики как стеноза аортального клапана, так и ИБС; тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения [380]. Что касается ревматического митрального стеноза и биопротезных клапанов, небольшие наблюдательные исследования указывают на пользу лечения статинами [381, 382].

В таблице 28 перечислены рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов с СН или пороками сердца.

9.8. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, псориаз и антифосфолипидный синдром, характеризуются прогрессирующим атеросклерозом и, соответственно, повышенной заболеваемостью и смертностью от ССЗ по сравнению с общей популяцией [383-385]. Предполагается, что иммунная система участвует в патогенезе атеросклероза. Воспалительные компоненты иммунного ответа, а также аутоиммунные реакции (аутоантитела, аутоантигены и аутореактивные лимфоциты)

Т блиц 28

Рекоменд ции по лечению дислипидемий у п циентов с сердечной недостаточностью или пороками сердца

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний.	III	A	373, 374
n-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г/день целесообразно добавлять к схеме оптимальной терапии пациентов с сердечной недостаточностью.	IIb	B	376
Проведение гиполипидемической терапии не рекомендовано пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний.	III	A	243, 377, 378

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза участвуют в этих процессах. Эти заболевания характеризуются воспалительным васкулитом и эндотелиальной дисфункцией, поэтому особое внимание у этих пациентов должно быть уделено традиционной коррекции факторов риска ССЗ, в том числе дислипидемии. Статины эффективны в снижении активности заболевания, СС событий и смертности (особенно в первичной профилактике), в то время как прекращение их приема увеличивает частоту ИМ и смертность [386]. Тем не менее, нет никаких твердых оснований назначать гиполипидемическую терапию только на основании наличия заболевания (табл. 29). Кроме того, для таких пациентов не было установлено никаких целевых уровней ХС-ЛНП, помимо индивидуального общего риска.

Т блиц 29

Рекоменд ции по лечению дислипидемий у п циентов с аутоиммунными заболеваниями

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b
Использование гиполипидемических препаратов не рекомендуется.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

9.9. Хроническая болезнь почек

ХБП — это изменения структуры или функции почек, присутствующие в течение 3 и более месяцев, с ухудшающимися здоровьем. ХБП может быть классифицирована на пять категорий на основе СКФ [387]. У взрослого населения, уменьшение СКФ связано с повышенным риском ССЗ, независимо от других факторов риска [388-391]. Смертность от ССЗ у паци-

ентов с 3 и 4 стадией ХБП выше в два и три раза, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [391]. У пациентов с ХБП и ССЗ гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек [392]. Поэтому пациенты с ХБП всегда имеют высокий (ХБП 3 стадии) или очень высокий риск (ХБП 4-5 стадии или на диализе) и у них нет необходимости в использовании шкал оценки риска.

9.9.1. Липидный профиль при хронической болезни почек

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

9.9.2. Данные в пользу гиполипидемической терапии у п циентов с ХБП

В систематическом обзоре 50 исследований, включающем 45285 участников, были оценены преимущества и недостатки статинов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (47 исследований) или другим статином (3 исследования) у взрослых с ХПН и без ССЗ в начале исследования [393]. Статины снизили уровень смертности и основных коронарных осложнений на 20% без влияния на инсульт и почечную функцию. Эти результаты согласуются с мета-анализом 11 РКИ, включавших 21293 пациентов с ХБП, из которых 6857 получали диализ [394]. У пациентов с ХБП, не находившихся на диализе, лечение статинами снижало смертность от всех причин на 34%, смертность от ССЗ на 31%,

частоту СС осложнений на 45% и инсульта на 34%. У пациентов, получавших диализ, лечение статинами не оказывало влияния на смертность от всех причин и инсульта, но уменьшило смертность от ССЗ на 21% и частоту СС осложнений на 19%. ХБП 5 стадии (или диализ) действительно является состоянием очень высокого риска, при котором многие факторы влияют на исход; результаты РКИ не показали пользу статинов для снижения частоты СС осложнений у таких пациентов.

В исследовании 4D с участием 1200 пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, аторвастатин не имел положительного влияния на основные конечные точки ССЗ [395]. Результаты исследования AURORA, в котором участвовали 2776 пациентов, получающих гемодиализ [396], указывают на то, что розувастатин, как и ожидалось, снижает уровень ХС-ЛНП, но не оказывает влияния на течение ССЗ. Полученные результаты ставят под вопрос целесообразность назначения статинов таким пациентам.

В исследовании SHARP [397] комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом уменьшала риск основных атеросклеротических осложнений (коронарная смерть, ИМ, негеморрагический инсульт или любая реваскуляризация) по сравнению с плацебо у лиц с ХБП 3А-5 стадии. Исследование не обладало достаточной мощностью, чтобы оценить результаты у больных на гемодиализе и без. В целом, риск ССЗ был значительно ниже у пациентов в исследовании SHARP по сравнению с результатами испытаний AURORA и 4D, что проявилось в более низкой частоте коронарных событий и смертности.

Анализ экономической эффективности статинов для первичной профилактики ССЗ при ХБП [398] показал, что статины уменьшают абсолютный риск ССЗ у пациентов с ХБП, но, что повышенный риск развития рабдомиолиза, и конкурирующие риски, связанные с прогрессирующей ХПН, частично компенсируют эти выгоды. Систематический обзор преимуществ и недостатков терапии статинами у больных с функционирующей трансплантированной почкой включал 3465 пациентов без ИБС из 22 исследований. Авторы пришли к выводу, что статины могут снижать частоту коронарных осложнений, хотя эффекты лечения были неточными; из-за неоднородности и различных схем лечения статинами следует провести дополнительные исследования [228].

9.9.3. Безопасность проведения гипوليлипидемической терапии у пациентов с ХБП

Вопросы безопасности и индивидуального подбора дозы становятся актуальными для пациентов с ХБП 3-5 стадии, так как нежелательные явления чаще всего носят дозозависимый характер и объясня-

ются повышением концентрации лекарства в крови. Предпочтение следует отдавать режимам и дозам, которые были доказаны в РКИ, проведенных специально у таких больных [399]. Профилактика коронарных осложнений была зарегистрирована при применении 80 мг флувастатина, 20 мг аторвастатина, 10 мг розувастатина, 20/10 мг симвастатина/эзетимиба, 40 мг правастатина и 40 мг симвастатина. Более низкие дозы, чем те, которые используются в исследованиях могут быть целесообразными в азиатских странах и у больных с полипрагмазией и сопутствующими заболеваниями. Препаратами выбора должны быть статины с минимальной почечной экскрецией (аторвастатин, флувастатин и питавастатин). Статины, метаболизируемые с помощью СYP3A4 могут привести неблагоприятным последствиям из-за лекарственных взаимодействий, поэтому следует соблюдать особая осторожность.

9.9.4. Рекомендации по гипوليлипидемической терапии у пациентов с ХБП

На основе фактических данных контроля липидов у больных с ХБП, организация KDIGO разработала обновленные клинические рекомендации по гипوليлипидемической терапии при ХБП [399]. В соответствии с этим, но с акцентом на пациентов с высоким или очень высоким риском развития ССЗ, рекомендации обобщены в таблице 30.

Таблица 30

Рекомендации по проведению гипوليлипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и тяжелой степени

Рекомендации	Кл. сс	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациенты с 3-5 стадией ХБП относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ.	I	A	288-392
Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП без гемодиализа.	I	A	393, 394, 397
У пациентов с ХБП, зависимых от гемодиализа, и без атеросклеротического ССЗ использование статинов не рекомендовано.	III	A	395, 396
У пациентов, принимающих статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба во время начала гемодиализа, прием этих препаратов следует продолжать, особенно при наличии ССЗ.	IIa	C	
Терапия статинами может рассматриваться у взрослых пациентов после трансплантации почки.	IIb	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

9.10. Пациенты, перенесшие трансплантацию (т бл. 31)

Нарушения липидного обмена часто встречаются у пациентов, перенесших трансплантацию отдельных органов, что предрасполагает к развитию атеросклероза, в частности в артериях трансплантата, вызывая развитие соответствующих осложнений. Наиболее распространенными причинами развития дислипидемии у этих пациентов являются СД, ожирение, метаболический синдром и хроническая болезнь почек.

Иммуносупрессивные лекарственные препараты также оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм липидов. Использование глюкокортикоидов вызывает увеличение массы тела и усугубляет резистентность к инсулину, вызывая увеличение уровня ОХС, ЛОНП и ТГ, а также увеличение размеров и плотности ЛНП. Ингибиторы кальциневрина повышают активность липазы печени, снижают активность липопротеинлипазы и связывают рецепторы ЛНП, что способствует снижению клиренса атерогенных липопротеидов. Более выраженное отрицательное влияние на липидный профиль оказывает циклоспорин, нежели такролимус. Сиролимус, который является структурным аналогом такролимуса, вызывает развитие дислипидемии примерно у половины пациентов, принимающих его. Пациентов следует информировать о необходимости вести здоровый образ жизни, рекомендуемый для людей с повышенным риском развития ССЗ.

Статины оказывают сходное влияние на липидный спектр пациентов, перенесших трансплантацию, и у пациентов в общей популяции. Хотя в РКИ было установлено, что статины обладают способностью улучшать результаты лечения пациентов, перенесших трансплантацию сердца [400-402] и трансплантацию почки [403], объем накопленного материала пока не очень велик. Систематический обзор показал наличие выраженной тенденции к снижению заболеваемости СС осложнений и смертности от них при назначении статинов пациентам, перенесшим трансплантацию почки [403]. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с циклоспорином, который метаболизируется с участием СYP3A4, что может увеличивать концентрацию статинов в системном кровотоке и риск развития миопатии. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питевастатина и розувастатина [402]. В метаболизме такролимуса также участвует СYP3A4, однако этот препарат в меньшей степени подвержен вредному лекарственному взаимодействию со статинами, чем циклоспорин. По возможности следует избегать назначения других лекарственных препаратов, которые влияют на активность фермента СYP3A4, или

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию

Рекомендация	Класс	Уровень	Ссылки
У пациентов, перенесших трансплантацию органов, приоритетной является стратегия контроля и коррекции основных факторов риска развития ССЗ.	I	C	
В качестве средств первой линии рекомендуются статины. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным повышением дозы до достижения намеченного целевого уровня с постоянным контролем возможного лекарственного взаимодействия, особенно при сопутствующем применении циклоспорина.	IIa	B	402
У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии тяжелой дислипидемии и высокого остаточного риска, несмотря на назначение статинов в максимально переносимых дозах, целесообразно использование альтернативных или дополнительных лекарственных средств: эзетимиб для пациентов, у которых основной дислипидемией является повышенный уровень ХС-ЛНП; фибраты для пациентов, у которых основной дислипидемией является гипертриглицеридемия или низкий уровень ХС-ЛВП.	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

использовать их с особой осторожностью для лечения пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины. Статины рекомендуются использовать в качестве средств терапии первой линии для снижения уровня липидов у пациентов, перенесших трансплантацию. Лечение следует начинать с назначения препаратов в низких дозах, с осторожностью повышая дозу лекарства и контролируя возможность развития лекарственного взаимодействия. Пациентам, принимающим циклоспорин, рекомендуется начинать лечение с приема правастатина или флувастатина в низких дозах. Пациентам с дислипидемией, которые не могут принимать статины, в качестве альтернативного метода снижения высокого уровня ХС-ЛНП можно использовать эзетимиб [404]. Для этого лекарственного препарата нет результатов клинических исследований, поэтому его следует оставлять в качестве средства терапии второй линии. Следует с осторожностью использовать фибраты, так как они могут снижать плазменный уровень циклоспорина и вызывать развитие миопатии. Следует с особой осторожностью планировать комбинированное

использование фибратов и статинов. Холестирамин неэффективен в качестве средства монотерапии пациентов, перенесших трансплантацию сердца; кроме того, он способен адсорбировать иммунопрессанты, что можно свести к минимуму при их раздельном назначении.

9.11.3 Болев ния периферических ртерий

Заболевания периферических артерий являются частым проявлением атеросклероза и обычно затрагивают несколько локализаций, включая бассейн сонной артерии, позвоночных артерий, артерий нижних конечностей, почечных и мезентеральных артерий. Также к данной группе часто относят аорту [405]. У пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий, повышен риск развития коронарной патологии, кроме того, наличие атеросклероза периферических артерий является независимым фактором риска развития ИМ и коронарной смерти [405, 406]. Повышение ССР привело к включению заболеваний периферических артерий в категорию состояний “эквивалентов риска ИБС”, что предполагает соответствующую терапевтическую стратегию, применяемую для вторичной профилактики у больных ИБС. В то же время, несмотря на высокий риск развития ССЗ и смерти от них, пациенты с заболеваниями периферических артерий зачастую получают недостаточно адекватное лечение по сравнению с пациентами, страдающими коронарной патологией [406].

9.11.1. Окклюзионные з болев ния ртерий нижних конечностей

Низкое значение ЛПИ ($<0,90$) является диагностическим для окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей. Как и значения ЛПИ ниже ($<0,90$), так и выше ($<1,40$, в отношении к напряженным артериям), являются прогностическим показателем СС заболеваемости и смертности.

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина, уменьшает риск ишемических осложнений, а также прогрессирования перемежающей хромоты. Систематический обзор результатов 18 исследований с участием >10000 пациентов, уровень холестерина у которых колебался от нормальных до повышенных значений, показал, что проведение гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих атеросклерозом артерий нижних конечностей, ведет к снижению частоты развития ССЗ на 20%, что сопровождалось снижением смертности от всех причин на 14% [407]. В крупном регистре Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) отмечено снижения риска осложнений, связанных с поражением артерий нижних конечностей, на $\sim 18\%$ при применении статинов [408]. Даже на самых поздних стадиях заболевания (критическая ишемия конечностей), терапия стати-

нами улучшала показатели годичной смертности и серьезных неблагоприятных событий и увеличивала выживаемость без ампутации [409].

9.11.2. Атеросклероз сонных ртерий

Хотя пока не проводилось РКИ, нацеленных на изучение влияния гиполипидемической терапии на частоту развития СС осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, ранее не страдавших ССЗ, такое лечение снижало частоту инсульта в нескольких исследованиях. При проведении мета-анализа результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали >90000 пациентов, Amarengo, et al. [410] констатировали, что прием статинов снижал на 21% частоту развития инсультов любой этиологии в различных популяциях пациентов; при этом наблюдалась существенная взаимосвязь между снижением уровня ХС-ЛНП. Было продемонстрировано положительное влияние гиполипидемической терапии на прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ) [410, 411], как и прогностическая роль этого биомаркера (но не на наличие каротидной бляшки), являющаяся несколько скомпрометированной в свете последних данных [60]. Умеренный регресс атеросклероза сонных артерий при применении ниацина в большинстве исследований не был подтвержден в испытаниях AIM-HIGH и HPS2-THRIVE [251, 252].

9.11.3. Атеросклероз ртерий сетч тки

Атеросклеротические изменения сосудов сетчатки связаны с уровнем ОХС, ХС-ЛНП, ТГ и апоВ, а также с риском развития коронарной патологии [412]. Фенофибрат замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии [413, 414].

9.11.4. Вторичн я профил ктик у п циентов с невризмой брюшного отдел орты

Аневризма брюшной аорты представляет собой эквивалент ИБС и напрямую связана с возрастом, мужским полом, персональным анамнезом атеросклеротических ССЗ, курением, гипертонией и дислипидемией [415], в то время как, у больных СД отмечена обратная зависимость.

В настоящее время нет доступных клинических исследований по снижению риска ССЗ с гиполипидемической терапией у пациентов, страдающих от этого состояния. Систематические обзоры [416], в основном на основе ретроспективных нерандомизированных исследований, сообщили, что есть убедительные доказательства того, что терапия статинами снижает периоперационную заболеваемость и смертность. РКИ, выполненное у 100 пациентов, перенесших хирургические сосудистые вмешательства, включая протезирование абдоминального

отдела аорты, показало снижение риска основных СС осложнений при приеме аторвастатина 20 мг в сравнении с плацебо [417]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сосудах, назначение в периоперационном периоде флувастатина в дозе 80 мг/день способствовало улучшению результатов проведенной операции [418].

Основываясь на недавнем мета-анализе, терапия статинами, вероятно, эффективна для предотвращения роста малых (<55 мм в диаметре) аневризм брюшной аорты [41].

9.11.5. Атеросклероз почечных артерий

Хотя гиполипидемическая терапия не изучалась в РКИ у пациентов с атеросклерозом почечных артерий, крупное популяционное исследование показало, что у лиц старше 65 лет с данной патологией, риск таких осложнений как ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ и смерть, был значительно ниже на фоне приема статинов [420].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом, приведены в таблице 32.

Таблица 32

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических (включая сонные) артерий

Рекомендации	Класс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов).	I	A	407, 421
Использование статинов рекомендуется для предотвращения прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты.	IIa	B	419

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

9.12. Инсульт

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

атеротромботических явлений, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), достоверно установлена; в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна. Несмотря на это, сопутствующий контроль других факторов риска, таких как гипертония, имеет первостепенное значение.

9.12.1. Первичная профилактика

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина взрослым из группы высокого риска развития ССЗ в связи с ГЛП или наличием других факторов риска, включая артериальную гипертензию, снижает риск развития инсульта [64, 69, 128, 330, 422-426]. Снижение риска первого ишемического инсульта составляет 21% на 1 ммоль/л снижения ХС-ЛНП [64] как у мужчин, так и женщин [65]. Положительное воздействие сохраняется в течение долгосрочного наблюдения [427]. Недавно проведенный мета-анализ РКИ у субъектов старше 65 лет с высоким риском, но без установленных ССЗ показал, что статины значительно снижают частоту развития ИМ и инсульта, но не значительно продлевают выживаемость в краткосрочной перспективе [327]. Более интенсивный режим терапии статинами ассоциируется с более низким риском развития инсульта по сравнению с менее интенсивными режимами [64, 65, 128, 422]. Обеспокоенность повышенного риска геморрагического инсульта при лечении статинами, кажется, не оправдана [423]. Присоединение эзетимиба к симвастатину у пациентов после ОКС уменьшало риск как ишемического инсульта, так и всех инсультов [63]. Ниацин не снижал частоту инсультов в течение длительного периода наблюдения за пациентами с ССЗ в исследованиях AIM-HIGH и HPS2-Thrive [251, 252]. Более того, увеличение частоты ишемических инсультов на фоне ниацина в AIM-HIGH и тенденции ($p=0,08$) к увеличению частоты геморрагических инсультов в HPS2-THRIVE вызвали обеспокоенность и способствовали досрочному прекращению исследования AIM-HIGH. Первичная профилактика инсульта относится к перечню показаний к лечению статинами у всех больных с диагностированным атеросклерозом и у пациентов с высоким риском развития ССЗ, в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 33.

9.12.2. Вторичная профилактика

После перенесенного инсульта или ТИА у пациентов повышен риск как повторной атаки на мозг, так и других СС осложнений, включая ИМ. Вторичная профилактика с использованием статинов эффективно снижает риск развития инсульта (на 12%), ИМ и сосудистой смерти [422, 428]. Терапия статинами при ТИА приводит к снижению риска раннего повторного инсульта у пациентов со стенозом сонных

Т блиц 33

Рекоменд ции по проведению гипوليцидемической тер пии в р мк х первичной и вторичной профил ктики инсульта

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с высоким или очень высоким общим риском рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A	64, 65, 422, 426
Пациентам с другими проявлениями ССЗ рекомендуется назначение гипوليцидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A	63-65, 422, 426
Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта.	I	A	422, 428

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокр щения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

артерий [429]. В то же время, эффективность терапии статинами зависит от этиологии инсульта: у пациентов с атеротромботическим инсультом развития статины более эффективны, в то время как использование статинов при геморрагическом инсульте не оказывает положительного эффекта [422].

9.13. П циенты, инфициров нные вирусом иммунодефицит человек

У пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), обычно снижен уровень ОХС, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП и повышен уровень ТГ [430, 431]. Антиретровирусная терапия вызывает повышение уровня ОХС, ХС-ЛНП и ТГ, увеличение мелких плотных частиц ЛНП, способствует повышению АД и усилению резистентности к инсулину, что вносит дополнительный вклад в повышение риска развития ССЗ. В меньшей степени на метаболизм липопротеидов влияют нуклеозидные и нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Высокоактивная антиретровирусная терапия, включающая использование ингибиторов протеазы, в частности, может вызвать ранее развитие ССЗ у мужчин молодого возраста, курящих и страдающих дислипидемией. Антиретровирусная терапия также снижает чувствительность к инсулину и способствует развитию гипертонии и перераспределению жира в организме (липодистрофия, которая включает липоатрофию — потерю жира на лице, ягодицах и конечностях, и/или липогипертрофию — накопление жира в области груди, шеи, спины или живота), которые дополнительно способствуют риску ССЗ. ВИЧ-инфицированные пациенты

Т блиц 34

Рекоменд ции по проведению гипوليцидемической тер пии у ВИЧ-инфициров нных п циентов

Рекоменд ции	Кл сс	Уровень ^b
ВИЧ-инфицированным пациентам с дислипидемией рекомендуется проведение гипوليцидемической терапии с использованием преимущественно статинов для достижения целевых значений ХС-ЛНП, как и для других пациентов из группы высокого риска.	Ia	C

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокр щения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

имеют более высокий риск развития ССЗ, по сравнению с ВИЧ-негативными лицами (ОР 1,61 (95% ДИ 1,43, 1,83)), в то время как антиретровирусная терапия (и особенно старые ингибиторы протеазы) дополнительно увеличивает этот риск (ОР 2,00 (95% ДИ 1,70, 2,37)) [431-433]. Риск ССЗ остается на высоком уровне даже после модификации традиционных факторов риска [434]. Тем не менее, абсолютное увеличение риска ССЗ при антиретровирусной терапии является умеренным и компенсируется преимуществами лечения ВИЧ-инфекции.

Изменение рациона питания, регулярная физическая активность и перевод на другой режим антиретровирусной терапии может положительно сказаться на течении дислипидемии, однако большинству пациентов требуется назначение лекарственных препаратов для достижения терапевтических целей. Статины являются эффективными, но необходимо учитывать лекарственные взаимодействия. Статины, метаболизируемые в печени через СYP3A4 или СYP2C9, восприимчивы к лекарственному взаимодействию с ингибиторами протеазы и нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (эфавиренц). Правастатин метаболизируется через систему СYP изоферментов незначительно и поэтому является предпочтительным статином у ВИЧ-инфицированных лиц. Предпочтительные статины также включают аторвастатин, флувастатин, питавастатин и розувастатин, хотя следует проявлять осторожность. Сочетание симвастатина или ловастатина с любым ингибитором протеазы или эфавиренцом не рекомендуется. База данных взаимодействия препаратов ВИЧ из Ливерпульского Университета (<http://www.hiv-druginteractions.org>) является очень полезным инструментом для проверки лекарственных взаимодействий (Дополнительный рисунок В). Для пациентов, которые не переносят статины, препаратом выбора может стать эзетимиб [435]. Когда на первом месте ГТГ, могут применяться фибраты и рыбий жир [436]. Использование секвестрантов желчных кислот для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендуется, так как они вызывают

Выбор гиполипидемической терапии
Таблица обновлена в августе 2013 г. Полная информация доступна по адресу
www.hiv-druginteractions.org и www.hiv-druginteractionslite.org

	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDF
Статины	аторвастатин	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	флувастатин	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ловастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	правастатин	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	розувастатин	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔
	симвастатин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фибраты	безафибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	клофибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑
	фенофибрат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	гемфиброзил	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	зетимиб	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Цвета:

- ↔ Нет клинически значимого взаимодействия
- ↑ Эти препараты нельзя назначать одновременно
- ↑ Потенциальное взаимодействие, может потребоваться коррекция дозы или наблюдение
- ↓ Потенциальное взаимодействие, вероятно низкой интенсивности (<2 ↑AUC или 50% ↓AUC). Коррекция дозы не рекомендуется

Текст:

- ↑ Возможное усиление действия препарата гиполипидемической группы
 - ↓ Возможное уменьшение действия препарата гиполипидемической группы
 - ↔ Нет значимых эффектов
 - ↑↑ Возможное усиление воздействия препарата ВИЧ
 - ↓↓ Возможное уменьшение воздействия препарата ВИЧ
 - ^a — ослабляет действие атазанавира
- Числовые значения относятся к повышению или снижению AUC гиполипидемического препарата, наблюдаемые в исследованиях лекарственного взаимодействия.

Дополнительный рисунок В. База данных взаимодействия препаратов для лечения ВИЧ Ливерпульского Университета.

повышение уровня ТГ, а их влияние на всасывание антиретровирусных препаратов не изучалось.

Нет данных о влиянии статинов, зетимиба или фибратов на частоту развития СС осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией.

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в таблице 34.

9.14. Расстройства психики

Наличие серьезных психических заболеваний, таких как шизофрения или биполярное расстройство оказывает значительное воздействие на риск развития ССЗ. Это связано с нездоровым образом жизни большинства этих пациентов (сидячий образ жизни, несбалансированное питание, курение), а также с медикаментозным лечением. Некоторые нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и стабилизаторы настроения вызывают увеличение веса и кардиометаболические нарушения, в том числе дислипидемию и дисгликемию.

У пациентов с первым эпизодом шизофренического расстройства кардиометаболические факторы риска присутствовали в начале болезни; это было связано с основным заболеванием, нездоровым обра-

зом жизни и приемом нейролептиков, которые взаимодействуют друг с другом [437]. Все это объясняет высокую распространенность ожирения, метаболического синдрома, диабета и дислипидемии у больных с психиатрическими заболеваниями [438]. Это также приводит к большей распространенности ССЗ и большему количеству смертей психиатрических пациентов, страдающих от этих заболеваний.

В финской исследовании пациентов, страдающих шизофренией, продолжительность жизни была примерно на 20 лет меньше, чем у лиц аналогичного возраста общей популяции [439]. У пациентов с биполярным расстройством наблюдалось снижение продолжительности жизни на 12-14 лет [440]. Среди 654 пациентов с биполярным расстройством в когорте Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD), 18,5% соответствовали критериям метаболического синдрома; только 11% и 28% пациентов с гиперхолестеринемией и высокой гликемией натощак, соответственно, получали терапию по поводу этих заболеваний [441]. Пациенты с вышеупомянутыми психическими расстройствами в целом имеют более низкую приверженность к лечению и, следовательно, их факторы риска ССЗ хуже контролируются.

Таблица 35

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с расстройствами психики

Рекомендации	Класс	Уровень ^b
Крупные расстройства психики являются модификаторами для оценки общего риска ССЗ.	I	C
Терапия пациентов с психическими расстройствами не отличается от рекомендованной для пациентов высокого/очень высокого риска.	I	C
У пациентов с расстройствами психики особое внимание следует уделять приверженности к образу жизни и лекарственной терапии.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

ССЗ составляют большую часть избыточной смертности у психиатрических пациентов [442]. ССЗ развиваются более чем на десятилетие раньше у пациентов с биполярным расстройством, чем в контрольной группе [443]. Поэтому у таких пациентов рекомендуется начинать первичную профилактику как можно раньше. Это обобщено в документе European Psychiatric Association supported (Европейской психиатрической ассоциации) при поддержке European Association for the Study of Diabetes (Европейской ассоциации по изучению диабета) и ЕОК [444].

Статины одинаково эффективны в снижении уровня ХС-ЛНП у психиатрических пациентов, получающих антипсихотические препараты второго поколения [445]; Тем не менее, только у ограниченного числа таких пациентов принимаются профилактические меры в отношении образа жизни и использования кардиопротекторных препаратов. Вероятность использования статинов у пациентов с шизофренией была примерно в два раза ниже по сравнению с контрольной группой [446].

К сожалению, РКИ по исходам ССЗ у психиатрических больных не проводилось. Очевидно, что благоприятные эффекты лечения, которые были продемонстрированы у других категорий больных, приведут к профилактике ССЗ в долгосрочной перспективе. Тем не менее, остаются некоторые вопросы в отношении долгосрочной безопасности статинов в сочетании с антипсихотическими препаратами, которые также предрасполагают к диабету, предотвращению преждевременной смертности и заболеваемости ССЗ, которые должны быть решены в дальнейших исследованиях у пациентов с психическими расстройствами.

В таблице 35 приведены рекомендации по гиполипидемической лекарственной терапии больных с психическими расстройствами.

10. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемические лекарственные препараты (Таблица 36)

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

Ответ на лечение можно оценивать через 6-8 нед. после начала приема статинов или увеличения дозы препарата; результаты использования фибратов или изменения образа жизни могут стать наглядными позднее. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение анализа через 6-12 мес., хотя выбор таких сроков является произвольным. Минимальный объем обследования включает определение липидного профиля, включая ХС-ЛВП и ТГ, расчет ХС-ЛНП. Отдельным вопросом является влияние регулярного мониторинга уровня липидов на отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни или приема лекарственных препаратов. В ряде клинических исследований было обнаружено положительное влияние такого регулярного обследования на приверженность пациентов терапии. До конца не ясно, только ли регулярный контроль уровня липидов вызывает этот эффект или он развивается в результате сочетания информирования пациента, его регулярного контакта с врачом и оценки степени выполнения медицинских рекомендаций.

При использовании статинов рекомендуется регулярно выполнять лабораторные исследования, включая определение уровня АЛТ и КФК перед началом лечения для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение противопоказано. Уровень КФК следует определять пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например, пожилым людям с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия. Гепатотоксичность у пациентов, принимающих статины, наблюдалась крайне редко в крупных РКИ [212, 214], однако обнадеживают долгосрочной терапии статинами безопасна [221, 222]. АЛТ рекомендуется контролировать через 8-12 нед. после начала гиполипидемической терапии или изменения дозы, однако регулярный контроль АЛТ во время лечения не рекомендуется и должен выполняться только по показаниям. У пациентов с повышением функции печени больше 3 ВГН следует искать другие объяснения, такие как употребление алкоголя или неалкогольный жировой гепатоз.

Рекомендации по контролю уровня липидов и ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты**Контроль уровня липидов****Как часто следует контролировать уровень липидов?**

- Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1-2 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например развитие ОКС или у пациентов очень высокого риска.

Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения?

- Через 8 (±4) нед. после начала приема лекарств.
- Через 8 (±4) нед. после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей.

Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина?

- Один раз в год (за исключением случаев, когда наблюдаются проблемы с соблюдением указаний врача или возникают другие специфические причины для более частого выполнения анализов).

Контроль уровня печеночных и мышечных ферментов**Как часто следует контролировать уровень печеночных ферментов (АЛТ) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?**

- Перед началом лечения.
- Через 8-12 нед. после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств.
- После этого рутинный контроль АЛТ не рекомендован.

Что делать в случае повышения уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?

Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН:

- Продолжать лечение.
- Повторно проверить уровень ферментов через 4-6 нед.

Если уровень ферментов превышает 3 ВГН:

- Прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4-6 нед.
- После возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения.
- Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины.

Как часто следует контролировать уровень КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?

Перед началом лечения:

- До назначения препарата.
- Если уровень КФК >4 ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить.

Контроль:

- В проведении рутинного контроля уровня КФК нет необходимости.
- Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии.

Следует проявить особую осторожность в отношении возможности развития миопатии и повышения уровня КФК при лечении пациентов из групп риска: пожилые люди, принимающие сопутствующие лекарственные препараты, при наличии болезни печени или почек, атлеты.

Что делать в случае повышения уровня КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?

Повторная оценка назначения лечения статинами.

Если уровень КФК ≥ 4 ВГН:

- Если уровень КФК >10 ВГН: прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить анализ каждые 2 недели.
- Если уровень КФК <10 ВГН: при отсутствии симптомов, продолжить гиполипидемическую терапию под контролем уровня КФК.
- Если уровень КФК <10 ВГН: при наличии клинических симптомов, остановить прием статинов и контролировать уровень КФК до нормализации, после чего продолжить терапию статинами с более низкой дозы.
- Оценить вероятность транзиторного повышения уровня КФК в связи с другими причинами, например, мышечной нагрузкой.
- Если уровень КФК остается повышенным, оценить вероятность миопатии.
- Рассмотреть возможность комбинированной терапии или альтернативного препарата.

Если уровень КФК <4 ВГН:

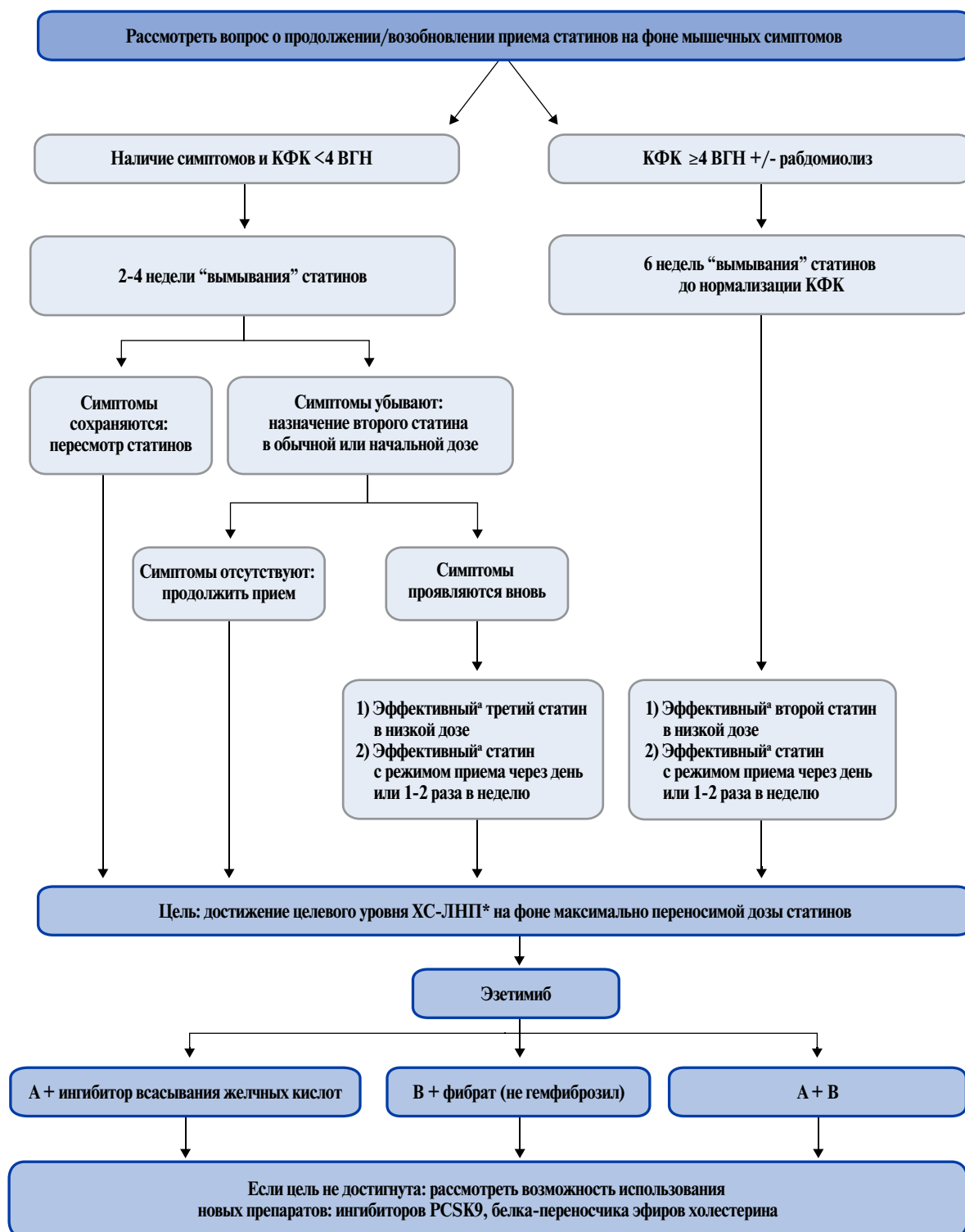
- При отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышц лечение следует продолжить (пациентов следует предупредить о необходимости без промедления сообщать о появлении каких-либо симптомов; уровень КФК следует определять регулярно).
- При наличии симптомов миалгии (миопатии) необходимо регулярно проверять уровень КФК.
- Если симптомы сохраняются, прервать терапию статинами и оценить симптомы через 6 нед.; пересмотреть показания для лечения статинами.
- Рассмотреть возможность продолжения лечения тем же или другим статином.
- Рассмотреть возможность низкодозовой терапии статинами, режим приема через день или 1-2 раза в неделю или комбинированную терапию.

Для более детального разбора повышения КФК и лечения мышечных симптомов при терапии статинами см. алгоритм на рисунке 8.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, ОКС — острый коронарный синдром.

Если уровень печеночных ферментов остается повышенными, то гиполипидемическую терапию следует прекратить, но она может быть возобновлена с осторожностью после нормализации показателей.

Рутинное повторное определение уровня КФК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при повреждении мышц или



Дополнительный рисунок С. Алгоритм лечения мышечных симптомов при терапии статинами [211].

Примечание: ^а — аторвастатин или розувастатин, * — Reiner Z et al. (2011).

чрезмерной мышечной нагрузке. Уровень КФК следует немедленно определять у пациентов, особенно пожилых, с болями в мышцах и мышечной слабости; лечение необходимо прекратить при уровне КФК,

в 10 раз превышающим ВГН. Стратегии для оценки повышения КФК приведены в таблице 35 и в дополнительных материалах. В связи с увеличением частоты возникновения СД на фоне лечения стати-

нами, следует рассматривать регулярную проверку уровня HbA_{1c} у пациентов с высоким риском развития диабета, таких как пожилые люди или пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или признаками резистентности к инсулину.

11. Методы повышения приверженности пациентов изменениям образа жизни и значенной лекарственной терапии

Терминология для описания способа следования режиму лечения и поддержания изменений в образе жизни развивалась на протяжении многих лет, и включает такие термины, как соблюдение, приверженность и согласие. *Соблюдение* (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) определяется как “готовность придерживаться установленного курса лечения”. *Приверженность* (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) определяется как “степень, в которой поведение человека — прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни — соответствует рекомендациям врача” и в буквальном смысле определяется как следование чему-либо. И, наконец, *согласие* (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) определяется как “совместное соглашение между врачом и пациентом в отношении режима лечения, результатов и поведения; более согласованное сотрудничество, чем то, которое основано на вопросах соблюдения и несоблюдения”.

В то время как термины приверженность и согласие сегодня считаются более приемлемыми, чем соблюдение, для целей данного руководства, будет использоваться термин приверженность, как чаще всего используемый на практике и в научных исследованиях.

11.1. Приверженность здоровому образу жизни

В этом разделе вкратце представлены поведенческие стратегии по внедрению привычки здорового образа жизни; более подробная версия доступна в Руководстве ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике [6].

Отказ от курения, здоровое питание и физическая активность являются основами профилактической кардиологии из-за их благоприятного влияния на риск ССЗ, в том числе модификации липидного профиля. Здоровый образ жизни также повысит эффективность и снизит потребность в лекарственной терапии.

Оказание помощи пациентам в изменении образа жизни наиболее эффективно достигается за счет программ профилактической помощи, возможно, из-за интенсивного наблюдения и междисциплинарной экспертизы, которые они предоставляют [447]. Тем не менее, в повседневной помощи, соблюдение

образа жизни и режима лечения являются вызовом как для профессионалов, так и для пациентов.

Воздействие на пациента и его семью в одном медицинском учреждении предпочтительнее, чем контроль за факторами риска в различных учреждениях. Также имеет важное значение применение опыта различных дисциплин в отказе от курения, диетологии, физической активности и психологии здоровья, независимо от того, принимают ли эти эксперты непосредственное участие с пациентами в рамках специальных программ, или этот опыт достигается за счет обучения врачей и медсестер [447].

Принятие эффективных стратегий помощи пациентам в изменении поведения теперь стало проще, благодаря разработке таксономии (системного подхода) [448]. Таксономия создала систему стандартных поведенческих стратегий, которая позволяет четко описать весь комплекс вмешательств [449] в исследовательских отчетах и их последующих внедрений в клиническую практику.

Таблица ниже иллюстрирует некоторые полезные техники общения с пациентами на тему изменения образа жизни.

Советы для соблюдения изменений образа жизни

1. Исследуйте мотивацию и определите сомнения. Взвесьте все за и против изменения образа жизни, оцените и обеспечьте эффективность и уверенность в себе, избегая круговой дискуссии.
2. Предложите поддержку и установите союз с пациентом и его/ее семьей.
3. Привлеките партнера, других членов семьи или опекуна, которые могут повлиять на образ жизни пациента.
4. Используйте метод ОПОП (Открытые вопросы, Подтверждение, Отражающее слушание, Подведение итогов; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMIinSR.pdf>) при обсуждении изменения поведения.
5. Подбирайте советы с учетом индивидуальной культуры, привычек пациента и ситуации.
6. Обговорите цели изменения, которые должны быть конкретными, осязаемыми, достижимыми, реалистичными и своевременными (SMART, Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Timely).

Кроме того, важно, чтобы понимать следующие барьеры:

- Выбор здоровья — это не всегда легкий выбор.
- Социально-экономический статус и культурные и экологические факторы влияют на изменения поведения.
- Ваша точка зрения как медицинского работника может отличаться от таковой у пациента.
- Помогать людям изменять образ жизни требует времени от медицинского работника.
- Люди могут испытывать амбивалентность по отношению к изменению образа жизни, что необходимо учитывать.

11.2. Приверженность к терапии

Несмотря на большое количество доказательств эффективности статинов в первичной и вторичной

профилактике, приверженность остается постоянным барьером, с показателями <50% в ряде исследований. Приверженность снижается при длительности лечения [450-454]; тем не менее, это более справедливо для пациентов, получавших первичную профилактику по сравнению со вторичной, где до 77% пациентов прекращали прием статинов в течение 2 лет. Приверженность лучше у пациентов, рекрутированных в клинических испытаниях, по сравнению с теми, кто получает лечение в реальном мире. [455, 456] Не удивительно, что несоблюдение режима лечения увеличивает расходы на здравоохранение, заболеваемость, частоту повторных госпитализаций и смертность [457-461]. Плохие показатели приверженности лечению не ограничивается только статинами, но также характерны и для других гиполипидемических препаратов и всех препаратов, используемых для профилактики ССЗ, как показано в систематических обзорах и мета-анализах [462].

Причины отсутствия приверженности являются комплексными и включают заблуждения о переносимости, как со стороны пациентов, так и профессионалов. Эти барьеры препятствуют пациентам в получении максимального эффекта от их лечения.

В Великобритании в 2014г возникло разногласие между врачами общей практики и другими докторами [463] в связи с последними рекомендациями NICE предложить аторвастатин (20 мг) для первичной профилактики ССЗ у людей, которые, по оценкам имеют $\geq 10\%$ абсолютный 10-летний риск развития ССЗ с использованием шкалы QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Вместе с оспариванием этой позиции Abramson, et al. [464, 465], не удивительно, что у врачей общей практики возникло нежелание выбирать такую стратегию. Если нет консенсуса по назначению статинов в первичной профилактике, то врачи общей практики будут менее склонны прописывать их, не говоря уже о том, чтобы поощрять пациентов придерживаться их терапии, даже при незначительных побочных эффектах терапии.

Разработаны различные эмпирические модели поведения в отношении здоровья и теории изменения поведения, в том числе Theory of Planned Behaviour (Теории Запланированного Поведения) [466] и the Health Belief Model (Модель Веры в Здоровье) [467]. Исследования приверженности к лекарственным препаратам в долгосрочных условиях показали, что определенные факторы, такие как высокая восприимчивость, тяжесть состояния, твердые намерения и высокая самоэффективность были связаны с хорошей приверженностью, в то время как вредные привычки и низкий уровень контроля — с плохой [468, 469]. Однако эти теоретические модели ограничены в том, что они не принимают во внимание важные социальные, экономические, медицинские и терапевтические факторы. Совсем недавно была

предложена теоретическая модель СОМ-В (способность, возможность и мотивация) [470], разработанная Michie, et al. [471], которая имеет более широкий взгляд на факторы, влияющие на приверженность лечению: взаимосвязь между способностью (определяется как психологическая и физическая способность человека заниматься поведением), возможностью (определяемой как факторы вне контроля человека) и мотивацией.

Предикторы отсутствия приверженности к статинам были определены [450, 472-474] и включают их использование у физических лиц для первичной профилактики, в сравнении с их использованием у пациентов с болезнью или с множественными факторами риска, низкими доходами, пожилых, комплексом полипрагмазии, высокой стоимостью и забывчивостью из-за отсутствия симптомов и психологических заболеваний. Кроме того, причины нежелания принимать статины при первом назначении были исследованы в кросс-секционном телефонном опросе, проведенном в Калифорнии среди добровольцев в РКИ [475]. Самыми распространенными причинами были общие опасения по поводу лекарства, желание попробовать изменить образ жизни, в качестве первой меры, опасение побочных эффектов, однако значительная часть респондентов сообщила о финансовых трудностях, непонимании, почему необходимо принимать лекарства и для чего они необходимы (указывая на необходимость более тесной связи пациент-врач и плохой грамотности в вопросах здоровья). Грамотность в вопросах здоровья определяется как степень знания, с которой индивиды имеют возможность получить, реализовать и понять базовую медицинскую информацию и услуги, принять соответствующие решения в области здравоохранения' (<http://nmlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

Плохая грамотность в вопросах здоровья вызывает особую озабоченность в отношении приверженности лечению [475]. Пожилые пациенты и пациенты с низким социально-экономическим статусом и хроническими заболеваниями могут испытывать трудности, особенно когда схемы лечения сложны и включают в себя много препаратов (полипрагмазия), которые принимаются более чем один раз в день. Важные шаги для получения пациентами большей пользы от вмешательства включают в себя следующие [476]:

1. Используйте навыки межличностного общения (зрительный контакт, доверительный тон), сопереживание, непредвзятое отношение.

2. Обеспечьте четкие и простые инструкции по режиму лечения, подкрепленные письменными инструкциями, которые также могут быть взяты под контроль супругом или попечителем.

3. Говорите медленно простым языком и избегайте медицинского жаргона, давая инструкции.

4. Ограничьте количество инструкций не более чем тремя ключевыми пунктами по принципу “нужно знать” (рис. 8).

5. Используйте метод “обратного обучения”, чтобы подтвердить понимание; например, “Я хочу, чтобы убедиться, что я объяснил вещи ясно. Давайте рассмотрим, что мы обсуждали. Каковы три стратегии, которые помогут контролировать ваш холестерин?”

6. Используйте дополнительные материалы, например, изображения, видео и аудио, чтобы улучшить понимание (рис. 9).

7. Поощряйте вопросы и обсуждение, привлекайте семьи или других важных для пациента людей.

8. Мотивационные навыки интервьюирования могут быть полезны в общении с пациентами, которые настроены против начала или продолжения лечения [37, 477]:

а) Консультируйте пациентов методом ОПОП (см. таблицу в разделе).

Нужно знать т. е. важная информация о диагнозе, ключевых моментах лечения и назначенных препаратах
Полезно знать Информация, которую необходимо предоставить, но можно отложить до второй консультации
Можно отложить т.е. предоставление информации в виде листовок, буклетов или интернет-ресурсов о дополнительных услугах

Рис. 8. Приоритеты информации при обучении пациентов.

б) Используйте модель “узнать-предоставить-узнать”, чтобы адаптировать информацию, которую вы даете (УЗНАТЬ, что пациент хочет знать, ПРЕДОСТАВИТЬ эту информацию, УЗНАТЬ у пациента, как они могут использовать эти новые знания в свою пользу).

с) Признать и учитывать сопротивление вашего пациента.


















Название препарата	Для чего	Утро/Завтрак	День/Обед	Вечер/Ужин	Ночь/Сон
					
Лизиноприл 20 мг 1 т./день	Артериальное давление 				
Симвастатин 40 мг 1 т. перед сном	Холестерин 				
Метформин 500 мг 2 т. 2 р/день	Диабет 				
Габапентин 300 мг 1 т. каждые 8 час	Невралгия 				
Аспирин 81 мг 1 т./день	Сердце 				

Рис. 9. Изображения для улучшения запоминания.

d) Поддержать право вашего пациента принимать свои собственные решения о здоровье и лечении.

e) Исключите амбивалентность вашего пациента для приверженности лечению.

f) Разработайте план совместных решений и действий.

9. Постройте самооэффективность и уверенность в себе, опираясь на теории социального обучения [478].

Важно распознать пациентов с низкой медицинской грамотностью. Признаками могут быть обращение к врачу на поздних стадиях заболевания, неуверенность в объяснении жалоб, чрезмерная пассивность или агрессия, пропуск посещений.

Меры по улучшению приверженности были рассмотрены в обзоре Cochrane 2010г [479], который рассматривал вмешательства с целью улучшения приверженности ко всем формам гипохлипидемической терапии, в том числе напоминания, упрощение схем лечения и предоставление информации и образования. Наиболее эффективными были телефонные напоминания от медсестер. Системы напоминаний имеют потенциал в инновационных технологиях, такие как использование текстовых сообщений, Интернета и приложений для мобильных телефонов и планшетов для оказания помощи в самоконтроле. Исследования приверженности малы в этой области, в основном потому, что они не успевают за быстрыми изменениями в технологии [480]; тем не менее, эти методы могут развиваться в будущем.

Назначение статина должно включать в себя общий подход [481], в который входит дискуссия с пациентом до начала лечения, особенно когда оно рассматривается для первичной профилактики ССЗ. Это обсуждение должно основываться на оценке риска и адекватного объяснения этого риска пациентам. Вовлечение пациента таким образом, вероятно, будет увеличивать мотивации. Эта дискуссия не только о назначении статинов для контроля липидов, а учет всех факторов образа жизни и других медико-биологических факторов, которые увеличивают риск ССЗ.

После того, как лечение было назначено, усилия должны быть сосредоточены на достижении целей, оценке приверженности и возможных причин несоблюдения, таких как нежелательные явления. В средствах массовой информации в избытке представлены неверные представления о гипохлипидемических лекарственных средствах и статинах, в частности. Многие пациенты сообщают о неблагоприятных эффектах статинов своим врачам, возможно, из-за ожидания повышенной вероятности их развития. Тем не менее, недавний большой обзор плацебо-контролируемых РКИ со статинами [213] показал, что

у 83880 пациентов, некоторое количество побочных эффектов было на самом деле обусловлено приемом препаратов.

Лекарство с фиксированной комбинацией (FDC) или “полипилюля” в первичной и вторичной профилактике показало обнадеживающие результаты для улучшения приверженности. Использование UMPIRE [482] сравнило FDC, содержащее аспирин, статины и два препарата, снижающие уровень АД с обычной первичной и вторичной профилактикой у 2004 пациентов в Индии и Европе. Через 15 месяцев были получены статистически значимые различия по данным оценки приверженности и изменения систолического АД и ХС-ЛНП. В исследовании FOCUS [483] на первом этапе были определены факторы, способствующие несоблюдению терапии после ИМ у 2118 пациентов из пяти стран в Южной Америке и Европе. На втором этапе, 695 пациентов из первой фазы были рандомизированы для получения либо “полипилюли”, содержащей аспирин, статины и рамиприл в той или иной дозе, либо трех препаратов отдельно. Приверженность за 9 месяцев, определяемую по опросникам, была значимо выше в группе FDC по сравнению с обычным лечением. В первой фазе, факторы, связанные с несоблюдением, были: молодой возраст, депрессия, сложный режим терапии, ограниченное медицинское страхование и низкая социальная поддержка.

Учитывая преимущества, продемонстрированные на препаратах с упрощенным дозированием, в обзоре Cochrane [484], посвященном эффективности и безопасности гипохлипидемической терапии доказано, что таблетка, содержащая несколько препаратов, будет способствовать повышению приверженности к лечению, а также полезно использование программ самоконтроля и регулярный обзор предписанных лекарств с целью удаления ненужных.

В исследованиях, включенных в обзор Cochrane по улучшению приверженности лечению [480], обратили внимание на использование профессионалов, таких как медсестры и фармацевты, для реализации комплексных мероприятий, которые могут включать в себя телефонный контроль, мониторинг назначений. Эти меры трудно воплотить в повседневной клинической практике из-за высокой стоимости и нехватки персонала. Опора на непрофессиональных людей в социальном окружении пациента, а именно, супругов, других членов семьи, опекунов или других ключевых фигур, а также непрофессиональных групп в обществе, может оказаться экономически эффективным способом улучшить приверженность.

Таблица содержит несколько подсказок по назначению нескольких препаратов, чтобы помочь пациентам придерживаться лечения.

Советы по улучшению приверженности пациента к режиму лечения с применением нескольких препаратов

1. Следует "обсуждать", а не "диктовать" режим приема препаратов, принимая во внимание индивидуальный распорядок дня пациента и его потребности.
2. Назначения следует сопровождать четкими устными и письменными инструкциями.
3. По возможности следует упростить режим приема препаратов путем снижения кратности приема.
4. Регулярно оценивать лекарственную терапию для минимизации полипрагмазии.
5. Поощрять самоконтроль пациента и использовать различные технологии для напоминания.
6. Предоставлять информацию о частых побочных эффектах и обсуждать стратегию лечения.
7. Привлекать к участию в лечении членов семьи пациента или опекунов.

12. Основные позиции и стоящих рекомендаций

Рекомендации	Класс	Уровень ^b
Рекомендации по оценке риска		
Общая оценка риска с помощью системы SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.	I	C
Высокий и очень высокий риск при доказанном ССЗ, СД, умеренной и тяжелой ХБП, очень высоком уровне индивидуальных факторов риска, СГХС или высокому риску по SCORE, при этом приоритет отдается интенсивной профилактике в отношении всех факторов риска.	I	C
Рекомендации по проведению и уровню липидов для скрининга риска развития ССЗ		
Рекомендуется исследовать уровень ОХС для оценки общего риска развития ССЗ при использовании SCORE.	I	C
Рекомендуется исследовать уровень ХС-ЛНП в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценки сердечно-сосудистого риска, диагностики, лечении. Уровень ХС-ЛВП является независимым фактором риска и рекомендуется к применению в алгоритме HeartScore.	I	C
ХС-нелВП должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	I	C
Рекомендации по проведению и уровню липидов для характеристики дислипидемии перед началом лечения		
Рекомендуется проверять уровень ХС-ЛНП при проведении первичной оценки профиля липидов.	I	C
Уровень ХС-ЛВП рекомендуется проверять перед началом лечения.	I	C
Уровень ТГ несет дополнительную информацию о степени риска, и определение ТГ рекомендуется при постановке диагноза и выборе метода лечения.	I	C

Уровень ХС-нелВП рекомендуется оценивать, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ.	I	C
Рекомендации, касающиеся уровня липидов при выборе цели воздействия для профилактики ССЗ		
Уровень ХС-ЛНП рекомендуется в качестве основной цели терапии.	I	A
Уровень ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	A
Соотношения apoB/apoA1 и ХС-нелВП/ХС-ЛВП не рекомендуется использовать в качестве цели терапии.	III	B
Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня ХС-ЛНП при проведении лечения		
У пациентов из группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО ССР ^c целевой уровень ХС-ЛНП ^d составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл).	I	B
У пациентов из группы ВЫСОКОГО ССР ^c целевой уровень ХС-ЛНП ^d составляет <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл).	I	B
Рекомендации по лекарственной терапии гиперхолестеринемии		
Назначение статинов вплоть до максимальной рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы для достижения цели.	I	A
Рекомендации по выявлению и лечению ГеСГХС		
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС-ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л (190 мг/дл), у детей >4 ммоль/л (150 мг/дл)).	I	C
При выявлении случая ГеСГХС показано проведение обследования других членов семьи; рекомендуется проводить обследование в форме каскадного скрининга.	I	C
Для лечения ГеСГХС рекомендуется использовать статины в высоких дозах, часто в комбинации с эзетимибом.	I	C
У детей с подозрением на СГХС рекомендуется тестирование с возраста 5 лет.	I	C
Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста		
Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста.	I	A

Рекоменд ции по лечению дислипидемии у больных СД

Всем больным сахарным диабетом 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛНП (минимум на 50%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС-ЛНП.	I	C
У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС-ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС-нЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и apoB <80 мг/дл.	I	B
У пациентов с сахарным диабетом 2 типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС-нЛВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня apoB <100 мг/дл.	I	B

Рекоменд ции по лечению дислипидемии у п циентов с ОКС и п циентов, которым пл нируется выполнение чрескожного корона рного вмеш тельств

Рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС-ЛНП.	I	A
--	---	---

Рекоменд ции по лечению дислипидемии у п циентов с сердечной недост точностью или порок ми сердц

Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с сердечной недост точностью при отсутствии других показаний.	III	A
Проведение гиполипидемической терапии не рекомендовано пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний.	III	A

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Использование гиполипидемических препаратов не рекомендуется.	III	C
---	-----	---

Рекоменд ции по проведению гиполипидемической тер пии у п циентов с ХБП умеренной и тяжелой степени

Пациенты с 3-5 стадией ХБП относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ.	I	A
Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП без гемодиализа.	I	A
У пациентов с ХБП, зависимых от гемодиализа, и без атеросклеротического ССЗ использование статинов не рекомендовано.	III	A

Рекоменд ции по проведению гиполипидемической тер пии у п циентов с теросклеротическим пор жением периферических (включ я сонные) ртерий

Атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов).	I	A
---	---	---

Рекоменд ции по проведению гиполипидемической тер пии в р мк х первичной и вторичной профил ктики инсульт

Пациентам с высоким или очень высоким общим риском рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A
Пациентам с другими проявлениями ССЗ рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта.	I	A
Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта.	I	A

Примеч ние: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокр щения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ОКС — острый коронарный синдром, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-нЛВП — холестерин, не связанный ЛВП, ТГ — триглицериды, ССР — сердечно-сосудистый риск, ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, apoB — апобелок В, ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

13. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha

Sujayeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, George C. Georgiou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Hana Rosolova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Christian Klausen; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Kari Kervinen; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Sasko Kedev; **France:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Ulrich Kintscher; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Loukianos Rallidis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Gian Francesco Mureddu; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Anders Hovland; **Poland:** Polish Cardiac Society, Andrzej Rynkiewicz; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Quiteria Rato; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Domingo Marzal; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Francois Mach; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Meral Kayıkcıoğlu; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, David Wald.

Список литер туры: <http://www.escardio.org/guidelines>