



Всероссийское научное общество кардиологов

**Диагностика и коррекция нарушений липидного
обмена с целью профилактики и лечения
атеросклероза**

*Российские рекомендации
III пересмотр 2007*

*Разработаны экспертами
Всероссийского научного общества кардиологов*

Секция атеросклероза

Москва 2007

Глубокоуважаемые коллеги!

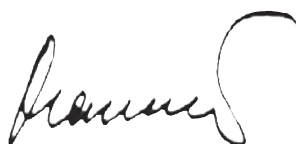
Перед Вами III пересмотр Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Необходимость публикации этой версии продиктована стремительным ростом практических и научных достижений по проблемам атеросклероза. За последнее время наши знания обогатились данными исследований по интенсивной липид-снижающей терапии, которые обеспечили возможность дальнейшего снижения частоты тяжелых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Важно отметить возросшую активность Российских ученых-кардиологов в организации и проведении клинических и эпидемиологических исследований. Эти работы позволили получить более четкое представление о состоянии вторичной профилактики атеросклероза и ее последствий в стране.

Авторы последнего пересмотра очень детально изложили все последние достижения мировой и отечественной липидологии, что, по моему глубокому убеждению, поможет в первую очередь врачам общей практики, семейной медицины, кардиологам продуктивно ориентироваться в правильном понимании нарушений липидного обмена, оценке сопутствующих факторов риска, организации профилактики, диагностики и терапии.

Имея эти рекомендации, возникает уверенность в том, что нам удастся переломить сложившуюся негативную тенденцию с высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых причин.

Президент ВНОК,



Академик РАМН Р.Г. Оганов

Содержание

1. Введение	5
2. Основные нарушения липидного обмена и липидные ФР	5
2.1. Липидные ФР развития ССЗ и оптимальные значения липидных параметров	6
3. Нелипидные ФР развития ССЗ атеросклеротического генеза	7
3.1. Категории риска	7
3.2. Оценка индивидуального риска смерти от ССЗ. Таблица «SCORE».	7
3.3. Скрининг дислипидемий	8
4. Коррекция ФР и терапия дислипидемий	8
4.1. Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза	8
4.1.1. Диета	8
4.1.2. Коррекция веса	10
4.1.3. ФА	10
4.1.4. Прекращение курения	10
4.1.5. Употребление алкоголя	10
4.2. Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена	11
4.2.1. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)	11
4.2.2. Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб)	15
4.2.3. Секвестранты желчных кислот (ионнообменные смолы)	16
4.2.4. Производные фиброевой кислоты (фибраты)	17
4.2.5. Никотиновая кислота	18
4.2.6. ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты	18
4.2.7. Комбинированная терапия	19
4.2.8. Экстракорпоральные методы лечения	20
4.3. Особенности коррекции нарушений липидного обмена в отдельных группах пациентов	20
5. Заключение	21
6. Резюме (краткие рекомендации)	22

Список сокращений и условных обозначений, используемых в рекомендациях

АГ –	артериальная гипертензия	НС –	нестабильная стенокардия
АД –	артериальное давление	НТГ –	нарушенная толерантность к глюкозе
АЛТ –	аланиновая трансаминаза	ОКС –	острый коронарный синдром
АО –	абдоминальное ожирение	ОТ –	окружность талии
Апо А –	аполипопротеин А	ОХС –	общий холестерин
АСТ –	аспарагиновая трансаминаза	РФ –	Российская Федерация
ВГН –	верхняя граница нормальных значений	САД –	систолическое артериальное давление
ВНОК –	Всероссийское научное общество кардиологов	СГЛП –	семейная ГЛП
ВОЗ –	Всемирная организация здравоохранения	СГТГ –	семейная ГТГ
ВС –	внезапная смерть	СГХС –	семейная ГХС
ГЗТ –	гормональная заместительная терапия	СД –	сахарный диабет
Гипо α ХС –	гипоальфахолестеринемия	СЖК –	секвестранты желчных кислот
ГЛП –	гиперлипидемия	СРБ –	С-реактивный белок
ГМГ-КоА –	гидроксиметил глутарил коэнзим А	ССЗ –	сердечно-сосудистые заболевания
ГМК –	гладкомышечные клетки	ССО –	сердечно-сосудистые осложнения
ГТГ –	гипертриглицеридемия	ТГ –	триглицериды
ГХС –	гиперхолестеринемия	тД –	тиазидный диуретик
ДГК –	докозагексаеновая кислота	ТИМ –	толщина комплекса интима-медиа
ДЛП –	дислипидемия	УЗИ –	ультразвуковое исследование
ЖК –	жирные кислоты	ФА –	физическая активность
ИА –	индекс атерогенности	ФР –	факторы риска
ИАПФ –	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХМ –	хиломикроны
ИБС –	ишемическая болезнь сердца	ХПН –	хроническая почечная недостаточность
ИМ –	инфаркт миокарда	ХС –	холестерин
ИМТ –	индекс массы тела	ХС ЛВП –	ХС липопротеидов высокой плотности
ИР –	инсулинорезистентность	ХС ЛНП –	ХС липопротеидов низкой плотности
КА –	коронарная артерия	ХСН –	хроническая сердечная недостаточность
КФК –	креатинфосфокиназа	ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЛОНП –	липопротеиды очень низкой плотности	ЭКГ –	электрокардиограмма
ЛП –	липопротеиды	ЭПК –	эйкозапентаеновая кислота
Лп (а) –	липопротеид (а)	ЭхоКГ –	эхокардиограмма
ЛПП –	липопротеиды промежуточной плотности	FDA –	Food and Drug Administration (Американский комитет по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения)
МАУ –	микроальбуминурия	NLA Task Force on Statin Safety –	Комитет по безопасности лечения статинами Национальной Липидной Ассоциации США
МИ –	мозговой инсульт	PPARs- α –	пролифераторы пироксисом
МС –	метаболический синдром	β -АБ –	бета-адреноблокаторы
МСКТ –	мультиспиральная компьютерная томография	ω -3 ПНЖК –	омега-3 полиненасыщенные ЖК
МТ –	масса тела		
МЦР –	микроциркуляторное русло		
НК –	никотиновая кислота		

1. Введение

Со времени выпуска II пересмотра Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» прошло два с половиной года. За этот период в исследованиях по профилактике и терапии нарушений липидного обмена получены данные, которые дают основание внести изменения и дополнения в существующие отечественные рекомендации.

Прежде всего стали известны результаты исследований по «агрессивной» липид-снижающей терапии, в которых были предложены новые значения целевых уровней ОХС, ХС ЛНП у больных с высоким риском смерти от ИБС.

Во-вторых, в России за этот период были проведены два больших исследования: Московское исследование по статинам (MSS) и исследование ОСКАР (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике), которые дали представление об адекватности терапии ГЛП в российской популяции. В этих исследованиях было показано, что даже в Москве, ситуацию с лечением статинами нельзя считать удовлетворительной; в других же регионах РФ лишь 5%

больных ИБС получают статины, снижающие уровень ХС и риск ССЗ атеросклеротического генеза. В России весьма сложной остается ситуация с лечением ГТГ: фибраты и НК практически отсутствуют на фармацевтическом рынке.

В-третьих, в стране за прошедший период был выполнен ряд клинических испытаний гипополипидемических препаратов с участием в них значительного числа пациентов и длительным периодом наблюдения. Результаты исследований ФАРВАТЕР (ЭФФективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ), Исследование Двух Столиц, РОЗА (РОЗувастатин у пациентов с Артериальной гипертензией) и некоторых других продемонстрировали особенности применения различных статинов или их комбинаций с другими препаратами в российской популяции.

Таким образом, в III пересмотр Российских рекомендаций внесены последние достижения зарубежного и отечественного опыта в диагностике и коррекции нарушений липидного обмена. Эти дополнения должны повысить эффективность профилактики и медикаментозной терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена, высоким риском развития атеросклероза и его осложнений.

2. Основные нарушения липидного обмена и липидные ФР

Атерогенные ДЛП могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным

или моногенным ДЛП. Но в подавляющем большинстве случаев они развиваются как первичные полигенные ДЛП, т. е. являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни.

Таблица 1

Классификация ГЛП, ВОЗ 1970г

Тип ГЛП	Повышенные ЛП	ОХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
Тип I	ХМ	Повышен	++++	<1%	Не атерогенен
Тип IIa	ЛНП	++	Норма	10%	Высокая
Тип IIb	ЛНП и ЛОНП	++	++	40%	Высокая
Тип III	ЛПП	++	+++	<1%	Высокая
Тип IV	ЛОНП	Норма или +	++	45%	Умеренная*
Тип V	ЛОНП и ХМ	++	++++	5%	Низкая

Примечание: * – IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.

Оптимальные значения липидных параметров плазмы крови
у практически здоровых людей*

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	< 5,0	< 190
ХС ЛНП	< 3,0	< 115
ХС ЛВП	≥ 1,0(муж), 1,2 (жен).	≥ 40 (муж), 46 (жен)

Примечание: * – в практике у больных без клинических проявлений ССЗ бывают различные уровни ОХС и ХС ЛНП, классификация которых представлена в таблице 3.

Классификация ГХС

Характеристика уровня	ОХС	ХС ЛНП*
Оптимальный	< 5,0 ммоль/л	< 3,0 ммоль/л
Умеренно повышенный	≥ 5,0-5,9 ммоль/л;	≥ 3,0-3,9 ммоль/л
Высокий	≥ 6,0 ммоль/л;	≥ 4,0 ммоль/л;

Примечание: * – концентрация ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда (Friedwald W) 1972 при условии, что концентрация ТГ в крови не превышает 4,5 ммоль/л (400 мг/дл).
ХС ЛНП, ммоль/л = ОХС – ХС ЛВП – (ТГ/2,2).
ХС ЛНП, мг/дл = ОХС – ХС ЛВП – (ТГ/5,0).

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ГЛП используется классификация Фредриксона (Fredrickson DS) 1965, утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970г. Она выделяет 6 типов ГЛП (таблица 1). В повседневной практике врач чаще имеет дело с ГЛП IIa, IIb и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко.

Для того чтобы охарактеризовать тип ГЛП, необходимо определить в крови концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛВП и ХС ЛНП. Для идентификации ГТГ I, III, V типов следует провести электрофорез ЛП, либо ультрацентрифугирование. Недостатком классификации ВОЗ является то, что в ней не учитывается значение уровня ХС ЛВП.

Вторичные ДЛП

Наиболее частыми причинами вторичных ДЛП являются:

1. СД 2 типа
2. ХПН
3. Нефротический синдром
4. Гипотиреоз
5. Гиперурикемия
6. Ожирение
7. Избыточное употребление алкоголя
8. Холестаза
9. Беременность
10. Anorexia nervosa
11. Липодистрофия
12. Лекарственные препараты (тД, неселек-

тивные β-АБ, эстрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, кортикостероиды, циклоспорин).

2.1. Липидные ФР развития ССЗ и оптимальные значения липидных параметров

Оптимальные значения липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза ВНОК в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в таблице 2. Эти значения – оптимальные для взрослых, практически здоровых лиц.

У больных ИБС, облитерирующими заболеваниями периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, СД оптимальными уровнями ОХС, ХС ЛНП являются значения: ОХС ≤ 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), соответственно.

К липидным ФР развития атеросклероза относятся следующие:

ГХС (ОХС > 5 ммоль/л);

Высокий уровень ХС ЛНП (ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л);

Низкий уровень ХС ЛВП (ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин);

ГТГ (ТГ в плазме крови > 1,7 ммоль/л);

Отношение ОХС/ХС ЛВП > 5 следует оценивать как ДЛП. Этот показатель дает представление о соотношении про- и антиатерогенных ЛП в плазме крови и в отечественной литературе определяется как ИА.

3. Нелипидные ФР развития ССЗ атеросклеротического генеза

Нарушения липидного обмена необходимо рассматривать в комплексе с другими ФР развития ССЗ, которые отражены в таблице 4.

Представленные в таблице основные ФР считаются «традиционными», т. к. их наличие и выраженность непосредственно связаны с развитием ССЗ. Особенно опасно сочетание нескольких ФР: наличие у больного 3 из перечисленных ФР в несколько раз увеличивает вероятность развития ИБС и других ССЗ по сравнению с лицами, у которых имеется только один из них.

Наряду с «традиционными» ФР все больше внимания уделяется «нетрадиционным» или дополнительным ФР, среди которых особое значение придается повышению содержания СРБ (> 2 г/л), Лп (а) (> 30 мг/дл), гомоцистеина и фибриногена. Обнаружена прямая зависимость между повышенной концентрацией этих факторов в крови и риском развития ИМ, МИ, других ССЗ.

К дополнительным ФР можно отнести клинические признаки атеросклероза, которые определяют с помощью плече-лодыжечного индекса, тестов на ишемию миокарда: ЭКГ с нагрузкой, стресс-ЭхоКГ, ТИМ сонных артерий, измеряемой методом высокоразрешающего УЗИ, кальциноза КА, выявляемого методом МСКТ.

3.1. Категории риска

У всех, обратившихся к врачу пациентов необходимо определить 10-летний риск смерти от ССЗ. В настоящее время такие болезни, как облитерирующие заболевания периферических артерий, атеросклероз сонных артерий с клиническими проявлениями, аневризма аорты, СД 2 типа – рассматривают как эквиваленты ИБС по риску, т. е. у лиц с этими заболеваниями 10-летний риск смерти от ССЗ равен 10-летнему риску смерти от ССЗ у больных ИБС. Категории риска представлены в таблице 5.

3.2. Оценка индивидуального риска смерти от ССЗ. Таблица SCORE

Индивидуальный, абсолютный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет, оценивается с помощью таблицы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (рисунок 1). Эта таблица разра-

Таблица 4

Нелипидные ФР развития атеросклероза	
Возраст	Мужчины > 45 лет Женщины > 55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД > 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
СД 2 типа	Глюкоза натощак > 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или ВС: у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет
АО	ОТ: у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Таблица 5

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория очень высокого риска

- Больные с ОКС.
- Больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте.
- Больные с наличием нескольких ФР, у которых при оценке по таблице SCORE (см. раздел 3.2) суммарный риск смерти от ССЗ > 10%.

Категория высокого риска

- Больные с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа, СД 1 типа с МАУ.
- Лица без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск смерти от ССЗ находится в пределах 5-9%.

Категория умеренного риска

- Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие наличия нескольких ФР и у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по таблице SCORE составляет 1-4 %.
- Лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет).

Категория низкого риска

- Лица без клинических проявлений ССЗ с одним ФР и с 10-летним риском смерти от ССЗ по таблице SCORE < 1%.

ботана на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, проведенных в Европе, в т.ч. России с участием 205178 человек. По таблице SCORE оценка риска производится в зависимости от пола, возраста, статуса курения, САД и концентрации ОХС. Эти показатели проецируются на таблицу, и результат выражается в процентах. Риск считается очень высоким, если он > 10%; высоким, если нахо-

Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию и целевые уровни ХС ЛНП у больных в зависимости от категории риска *

Категория	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств	Целевой ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокий риск	>2,0		
Высокий риск	>2,0	≤2,0	
	> 2,5		
Умеренный риск	> 2,5	≤2,5	
	> 3,0	> 3,5	≤ 3,0
Низкий риск	> 3,5	>4,0	≤ 3,5

Примечание: * – если в течение 3 месяцев у пациентов с умеренным и низким риском мероприятия по изменению образа жизни: коррекция веса, прекращение курения, повышение ФА, диета с ограничением насыщенных жиров, недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛНП, необходимо назначать медикаментозную терапию. У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами, у пациентов без клинических проявлений ССЗ, у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 5% наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию.

дится в пределах 5-9%; умеренным – при значении 1-4%; низким, если он < 1%. Естественно, что лица с очень высоким, высоким и умеренным риском по таблице SCORE нуждаются в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий. Необходимо подчеркнуть, что таблица предназначена для оценки риска у лиц без клинических проявлений ИБС и других ССЗ.

Разграничение пациентов по категории риска – необходимый элемент для определения тактики липид-корректирующей терапии и целевых значений липидов и ЛП. Целевые уровни ХС ЛНП, которые рекомендуется достичь при лечении, а также уровни ХС ЛНП, при которых нужно начинать медикаментозную терапию, представлены в таблице 6.

3.3. Скрининг ДЛП

Скринингу для выявления ДЛП подлежат все мужчины < 35 лет и все женщины > 45 лет. Скрининг можно проводить как при обращении

к врачу независимо от повода, так и в порядке периодических профилактических осмотров. У этих категорий лиц рекомендуется определить концентрацию ОХС и, при нормальном ее значении, повторять анализ ОХС один раз в 5 лет. Если концентрация ОХС > 5 ммоль/л (193 мг/дл) необходимо получить развернутый липидный спектр: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, определить риск осложнений по шкале «SCORE», дать рекомендации по изменению образа жизни и затем, при необходимости, назначить медикаментозную терапию, для достижения целевых уровней липидных параметров (таблица 6). У мужчин 20-35 лет и женщин 20-45 лет скрининг рекомендуется при наличии СД, отягощенной по ССЗ наследственности, семейного анамнеза, предполагающего наследственную ГЛП, и сочетании нескольких ФР. У этих лиц необходимо получить полную липидограмму. Это же относится к детям и подросткам с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ.

4. Коррекция ФР и терапия ДЛП

Коррекция ФР и терапия ДЛП включает немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и медикаментозную терапию. Для оценки того, в какой мере назначенное лечение принесет больному реальную пользу, а в какой оно носит сомнительный характер или может причинить вред, вводится классификация рекомендуемых вмешательств (таблица 7А) и уровень доказательств (таблица 7Б).

4.1. Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза

Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза включают диету, коррекцию МТ, увеличение ФА, прекращение курения.

4.1.1. Диета

Количество потребляемых с пищей калорий должно быть таким, чтобы поддерживать идеальный для больного вес тела. Рекомендует-

Классификация рекомендаций

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, несомненно, полезно и эффективно
Класс II	Рекомендуемое вмешательство имеет противоречивые результаты в отношении их эффективности
Класс IIa	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства перевешивают противоположное мнение
Класс IIb	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства менее очевидны и носят противоречивый характер
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства не подтверждена в исследованиях и в некоторых случаях может принести вред.

Таблица 7Б*

Уровень очевидности в рекомендациях

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

Примечание: * таблицы 7А и 7Б адаптированы с разрешения из североамериканских рекомендаций «АНА/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic vascular Disease:2006 Update».

ся ограничить потребление жиров животного происхождения:

- количество жира (включая растительные жиры), содержащегося во всех потребляемых в течение суток продуктах, не должно превышать 30% от их общей калорийности, причем на долю насыщенных жиров должно приходиться не более 7% от этого количества; **I (В)**
- у лиц без ДЛП, атеросклероза и высокого 10-летнего риска смерти от ССЗ поступление ХС с пищей не должно превышать 300 мг в сутки. При наличии этих состояний суточное потребление пищевого ХС следует ограничить до 200 мг. (для сравнения – в одном яйце содержится 200-250 мг ХС). Отрицательное влияние пищевого ХС на липидный обмен менее значительно, чем потребление насыщенных жиров. Оно проявляется только в случаях, если пищевой ХС поступает в организм в значительных количествах, причем снижение его потребления на 100 мг в сутки уменьшает содержание ОХС всего на 1%. Поэтому при разъяснении пациентам принципов здорового питания важно подчеркивать необходимость сокращения потребления с пищей именно насыщенных жиров. Целесообразно не преувеличивать ограничение в потреблении яиц, поскольку они служат дешевым и ценным источником многих пищевых веществ. Следует существенно снизить потребление трансизомеров ЖК. С этой целью рекомендуется заменять твердые маргарины и кулинарные жиры на растительное масло и мягкие маргарины **I (В)**.

- Разнообразные свежие фрукты и овощи необходимо употреблять несколько раз в день в общем количестве не менее 400 г, не считая картофеля. Мясо и мясные продукты с высоким содержанием жира целесообразно заменить бобовыми, рыбой, птицей или тощими сортами мяса. Молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, кислое молоко, сыр, йогурт) следует потреблять ежедневно. Доля сахара в суточном рационе, в т.ч. сахара, содержащегося в продуктах питания, не должна превышать 10% общей калорийности. Общее потребление соли, включая соль, содержащуюся в хлебе, консервированных продуктах и пр., не должно превышать 6 г (1 чайная ложка) в сутки. Эта рекомендация особенно важна для больных АГ.
- Жирную морскую рыбу (лосось, тунец, скумбрия) следует употреблять не реже 2 раз в неделю. В этих сортах рыбы содержится необходимое количество ω -3 ПНЖК, которые играют важную роль в профилактике атеросклероза.
- Добавлять в пищевой рацион растительные стеролы/станолы (2 г/сут.), которые конкурентно блокируют всасывание ХС в кишечнике **IIa (В)**. Эти вещества в концентрированном виде содержатся в маргарине «Бенекол» и молочном продукте «Данакор». Необходимое количество маргарина «Бенекол» для снижения уровня ХС – 2 столовые ложки или 2 бутерброда. Общий энергетический расклад принимаемой пищи, с учетом рекомендаций, следу-

щий: белки – 15%, жиры – 30%, сложные углеводы – 55% общей калорийности.

В случаях выраженной ГЛП и сопутствующего СД или МС в сочетании с ожирением требуется консультация врача-диетолога.

Следует помнить, что даже строгое соблюдение диеты позволяет снизить уровень ХС не более чем на 10%.

4.1.2. Коррекция веса

Снижение избыточного веса является необходимым условием терапии ДЛП и профилактики ССО. Снижение МТ достигается назначением диеты с низким содержанием жира и регулярным выполнением физических упражнений.

Больному рекомендуется:

– снизить МТ до оптимальной; для оценки следует использовать показатель $ИМТ = \text{вес в кг} / \text{рост м}^2$. Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5–25 кг/м²;

– в настоящее время для оценки избыточной МТ или ожирения прибегают к измерению ОТ. В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см – показатель АО, что ассоциируется с повышенной частотой ССО.

В силу целого ряда причин, у многих лиц трудно достичь оптимального ИМТ; в таких случаях рекомендуется снизить общий вес на 10% от исходного или до $ИМТ = 27 \text{ кг/м}^2$ и поддерживать его на достигнутом уровне; **I (B)**.

4.1.3. ФА

Всем пациентам с нарушениями липидного обмена, избыточной МТ и другими ФР рекомендуется повысить повседневную ФА с учетом возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем. Лицам без клинических симптомов ИБС можно рекомендовать удобный и привычный для них вид ФА. Наиболее безопасное и доступное практически для всех аэробное физическое упражнение – ходьба. Заниматься следует 4–5 раз в неделю не менее 30–45 минут с достижением ЧСС = 65–70% от максимальной для данного возраста. Максимальная ЧСС рассчитывается по формуле:

$$220 - \text{возраст лет.}$$

Больным ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировочных нагрузок подбирается индивидуально с

учетом результатов нагрузочного теста (велоэргометрия или тредмил).

4.1.4. Прекращение курения

Врач должен убедить больного прекратить курение в любой форме. Установлен вред не только активного, но и пассивного курения, поэтому отказ или сокращение курения должны быть рекомендованы всем членам семьи больного ИБС. В настоящее время разработан алгоритм программы отвыкания от курения, который состоит из следующих 5 принципов:

- систематическое выявление курильщиков;
- оценка степени привычки и готовности избавиться от нее;
- объяснение вредных последствий привычки и рекомендация прекратить курение;
- при необходимости врачебная помощь, включающая никотин-заместительную терапию или фармакологические средства;
- длительный контроль, предполагающий регулярное наблюдение врачом пациента-курильщика.

4.1.5. Употребление алкоголя

Ряд экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований показал, что потребление небольших доз алкоголя может уменьшить смертность от ИБС. Механизмы защитного действия алкоголя связаны главным образом с его возможностью повышать уровень ХС ЛВП, снижать прокоагулянтный потенциал плазмы крови и рядом других эффектов. Однако зависимость между количеством потребляемого алкоголя и смертностью имеет «J-образную» кривую. Это означает, что абсолютно непьющие имеют высокий риск умереть, который снижается у умеренно пьющих и достигает наиболее высоких значений у тех, кто злоупотребляет алкоголем. По данным английского информационного центра по качеству здоровья безопасное для здоровья потребление алкоголя предполагает употребление не более 210 мл чистого алкоголя в неделю для мужчин и 140 мл для женщин при условии суточного употребления не более 30 г для мужчин и 20 г для женщин.

Потребление алкоголя не рекомендовано больным АГ, подагрой, с ожирением.

Злоупотребление алкоголем может спровоцировать миопатию или рабдомиолиз у пациентов, принимающих статины.

По мнению экспертов ВНОК, рекомендовать употребление даже умеренных доз алкоголя с целью профилактики атеросклероза в России нецелесообразно, т. к. риск возможных осложнений (алкогольная зависимость) значительно превышает весьма сомнительную пользу.

4.2. Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена

Медикаментозную терапию ДЛП следует начинать у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики; I (A). У больных с умеренным и низким риском можно ограничиться назначением немедикаментозной терапии с последующими визитами пациента 1 раз в год. Однако при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии для достижения целевых уровней липидов необходимо рассмотреть возможность назначения медикаментозных липид-корректирующих средств.

К медикаментозным средствам, влияющим на липидный обмен, относятся:

- ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины);
- ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб);
- СЖК (ионно-обменные смолы);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- НК (ниацин);
- ω -3 ПНЖК.

4.2.1. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

В настоящее время статины являются наиболее распространенными препаратами в лечении ГЛП IIa, IIb, III типов. В рандомизированных клинических исследованиях была показана их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛНП: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study), AF CAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol And Recurrent

Events), HPS (Heart Protection Study). В этих же исследованиях наблюдали снижение сердечно-сосудистой, а в некоторых – общей смертности.

В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации – REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и обратного развития – ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) и ESTABLISH (Early STATin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome, Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular UltraSound Analysis During Half a Year After Coronary Event) атеросклеротических бляшек в КА.

Результаты клинических исследований статинов последних лет продемонстрировали их эффективность и безопасность у больных АГ, СД 2 типа, ОКС.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России имеются все препараты группы статинов: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. Первые статины (ловастатин, симвастатин и правастатин) были выделены из культуры грибов *Aspergillus terreus*; флувастатин, аторвастатин, розувастатин – синтетические препараты. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: симвастатин и ловастатин – более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин – менее липофильны; флувастатин – относительно липофилен. Эти свойства обеспечивают различную проходимость препаратов через клеточные мембраны, в частности печеночных и мышечных клеток. Период полувыведения большинства статинов колеблется в пределах 2–3 часов, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых превышает 12 часов, что, вероятно, объясняет их более высокую гиполипидемическую активность. С учетом этих различий врач может выбирать статин в зависимости от уровня липидов и сопутствующей патологии.

Механизм действия. Все статины являются ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, основного фермента ранней стадии синтеза ХС. В результате развивающегося дефицита внутриклеточного ХС, печеночная клетка увеличивает коли-

чество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС ЛНП и таким образом снижают его концентрацию в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными (нелипидными) эффектами, которые реализуются в улучшении функции эндотелия, подавлении воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности ГМК, ряде других свойств, механизм которых недостаточно изучен.

Назначение и дозировка. Как правило, статины назначают однократно, обычно перед сном, ввиду того что синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. Аторвастатин, розувастатин можно применять в любое время суток. Однако при назначении высокой дозы ее можно разбить на два приема (утро и вечер). Все статины производятся и применяются в таблетированной форме. Ниже приведены некоторые особенности каждого из статинов:

Ловастатин – первый из статинов, разрешенный к клиническому применению FDA в 1987г. Доказательная база препарата – американское исследование AF/Тех CAPS по первичной профилактике ИБС, в результате которого к концу 5-летнего периода риск ССО у лиц, принимавших препарат, снизился на 36% по сравнению с группой плацебо.

Начальная доза ловастатина 20 мг назначается один раз в сутки сразу после ужина. Целевой уровень ХС ЛНП в большинстве случаев удается достичь при назначении 40 мг/сут. В настоящее время ловастатин в РФ практически не применяется, ввиду появления более современных статинов.

Симвастатин по своей эквивалентной активности вдвое сильнее ловастатина, т. е. прием 10 мг/сут. симвастатина дает такое же снижение ХС ЛНП, как прием 20 мг/сут. ловастатина. Доказательная база – исследования 4S, HPS, AtoZ (Aggrastat-to-Zocor Trial); все они по вторичной профилактике, в них частота снижения ССО по сравнению с плацебо колебалась от 28% до 42% в зависимости от категории риска больных, включенных в исследование. У больных ИБС с высоким уровнем ХС применение симвастатина сопровождалось снижением смертности от всех причин. Начальная доза симвастатина 20 мг/сут. назначается 1 раз в день. В соответствии с результатами исследова-

ния HPS доза в 40 мг/сут. является оптимальной для достижения целевого уровня ХС ЛНП и снижения риска ССО в большинстве случаев. Максимальная доза симвастатина 80 мг/сут. на практике применяется редко ввиду высокого риска осложнений: повышение печеночных ферментов, миопатия и рабдомиолиз.

Правастатин. В отличие от первых двух статинов, правастатин действует непосредственно в активной форме, являясь пролекарством. Доказательная база правастатина включает в себя исследования WOSCOPS, LIPID, CARE, PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) и ряд других, в которых была показана эффективность препарата в снижении ССО в среднем на 30%. Назначается в дозе 20–40 мг/сут. в любое время дня. В дозе 80 мг/сут. не изучен и обычно не используется.

Флувастатин – первый синтетический статин. Доказательная база – исследования LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), FLARE (FLuvastatin Angioplasty Restenosis trial), LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). В исследовании FLARE, цель которого – оценка влияния флувастатина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики, было показано, что препарат не снижает частоту рестенозов, но предупреждает развитие ССО, таких как ИМ, ВС и НС. Назначается в дозе 20–40 мг/сут., но чаще в форме замедленного высвобождения 80 мг один раз в сутки.

С учетом особенностей фармакокинетики (высокая селективность действия в печени и метаболизм через изоформу 2С9 цитохрома Р-450), флувастатин назначают больным после трансплантации органов, получающим цитостатики. Исследование ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) продемонстрировало, уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% после трансплантации почки у больных, принимавших флувастатин, а также у пациентов с нефротическим синдромом и в случаях комбинированной терапии с фибратами.

Аторвастатин – синтетический статин третьей генерации. По своей эквивалентной эффективности он вдвое превосходит симвастатин и в большей степени флувастатин. Доказательная база включает в себя исследования по агрессивной липид-снижающей терапии, в ко-

торых аторвастатин в дозе 80 мг/сут. сравнивали с другими статинами, назначаемыми в обычных терапевтических дозах: MIRACLE (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVE-IT TIMI22 (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), REVERSAL, IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering). Эти исследования показали эффективность агрессивной липид-снижающей терапии в сравнении со стандартной терапией и послужили основанием для введения новых, более низких целевых уровней ХС ЛНП у больных с высоким и очень высоким риском развития ССО.

В исследованиях REVERSAL и ESTABLISH была доказана возможность стабилизации и регрессии атеросклеротической бляшки в КА по результатам внутрисосудистого УЗИ у больных, принимавших аторвастатин. В исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study) аторвастатин в дозе 20 мг/сут позволял достичь целевого уровня ХС ЛНП у 95% пациентов с ИБС, что сопровождалось снижением смерти от коронарных событий на 47%. В двух исследованиях ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) аторвастатин назначали в минимальной дозе 10 мг/сут: в первом исследовании больным умеренной АГ, во втором – СД и наличием одного дополнительного ФР. В обоих случаях наблюдали существенное (> 30%) снижение основных ССО: ИМ, МИ, ВС, стенокардии. Эти исследования подтвердили целесообразность лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут. больных умеренно выраженной АГ и с легкой формой течения СД 2 типа I (B).

Аторвастатин назначают в дозе 10-20 мг/сут. При отсутствии эффекта, для достижения целевого уровня, дозу можно увеличить до 40 мг/сут. Больным с ОКС или относящимся к категории очень высокого риска (таблица 6) исходя из результатов исследований по «агрессивной» липид-снижающей терапии аторвастатин рекомендуется назначать в дозе 80 мг/сут.; I (A).

Розувастатин – препарат, который по своей эквивалентной эффективности превосходит аторвастатин. В настоящее время близится к

завершению серия клинических исследований розувастатина под названием GALAXY (The Rosuvastatin GALAXY Programme is a comprehensive, long-term and evolving global research initiative). В качестве примера завершённых работ можно назвать исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), MERCURY I, II (Measuring Effective Reduction in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I, II), в которых сравнивали эффективность розувастатина с другими статинами, ASTEROID – изучение регрессии коронарного атеросклероза при назначении розувастатина в дозе 40 мг/сут., METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), в котором оценивали влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут. на ТИМ в церебральных артериях и EXPLORER (Examination of Potential Lipid Modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) с оценкой комбинации розувастатина 40 мг/сут. с эзетимибом. Ожидаются результаты широкомасштабных, клинических исследований розувастатина JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure), AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an assessment of survival and cardiovascular events) по влиянию лечения этим препаратом на сердечно-сосудистую и общую смертность в особых популяциях больных: пациенты с высоким уровнем СРБ, с тяжелой ХСН и ХПН.

Однако уже до их окончания розувастатин применяют в повседневной клинической практике. Его назначают в дозе 5-10 мг/сут.; максимальная доза составляет 40 мг/сут., которая используется, главным образом, у больных с тяжелым течением СГХС.

Общие замечания по назначению статинов. К назначению максимальной суточной дозы статинов обычно прибегают в случаях, когда пациент относится к категории очень высокого риска развития атеросклероза и/или у него высокие уровни ОХС и ХС ЛНП. По данным завершённых клинических исследований, прием статина в высокой дозе связан с более частым развитием побочных эффектов (гиперферментемия, миопатия, рабдомиолиз).

Статины, зарегистрированные в России

Международное название	Симвастатин	Аторвастатин	Правастатин	Флувастатин	Розувастатин	Ловастин
Торговое название	Зокор®	Липримар®	Липостат®	Лескол®	Крестор®	Мевакор®
	Актолипид	Аторис		Лескол XL®		Холетар
	Атеростат	Липтонорм				Медостат
	Вазилип	Торвакард				
	Веро-симвастатин	Тулип				
	Зоватин					
	Зорстат					
	Левомир					
	Симвагексал					
	Симвакард					
	Симвакол					
	Симвастатин-Верте					
	Симвалимит					
	Симвастол					
	Симвор					
	Симгал					
	Симло					

Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ на 10-20% и повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%. Длительное применение статинов (не менее 5 лет), уменьшает частоту осложнений от ИБС и других ССЗ на 25-40%. Максимальный гиполипидемический эффект при назначении статинов наступает через 2-3 недели от начала лечения. Однако результаты терапии по снижению ССО начинают проявляться не ранее 6-9 месяцев от начала приема статинов.

Согласно данным современных регрессионных исследований REVERSAL и ASTEROID, терапия статинами в высоких дозах (аторвастатин 80 мг/сут. и розувастатин 40 мг/сут.) в течение 18-24 месяцев может стабилизировать процесс или привести к регрессии атеросклероза в КА. Вместе с тем, пока не ясно, в какой степени «агрессивная» терапия статинами влияет на сердечно-сосудистую и общую смертность.

В настоящее время в России зарегистрированы более 30 статинов-генериков (воспроизведенные копии оригинальных препаратов), некоторые из которых представлены в таблице 8.

Статины-генерики при регистрации испытывают на биоэквивалентность с оригинальными препаратами. К сожалению многие статины-генерики не прошли через пострегистрационные, ознакомительные, клинические исследования, что по мнению экспертов секции атеросклероза ВНОК неправильно, т. к. практика показывает, что в ряде случаев не наблюдается полной эквивалентности генериков с

оригинальными препаратами по степени изменений показателей липидного спектра.

Статины-генерики применяются в тех же дозах 20-40 мг/сут, что и оригинальные статины. Как правило, по своей гиполипидемической активности они не уступают оригинальным препаратам, но являются менее дорогостоящими, что в какой-то мере помогает решать проблему их доступности более широкому кругу пациентов. Все эти вопросы врач должен обсудить с пациентом при назначении лечения для того, чтобы найти оптимально приемлемый вариант гиполипидемической терапии.

Переносимость и побочные эффекты лечения статинами. По данным завершенных клинических исследований, статины относятся к одним из самых безопасных классов лекарственных средств. Прием статинов изредка может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение активности печеночных ферментов АЛТ, АСТ наблюдается у 1-5% больных. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений (ВГН), прием статина нужно прекратить. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени уровни ферментов возвращаются к норме, и лечение возобновляют либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином.

Согласно Report of NLA Task Force on Statin Safety, 2006, терапия статинами может быть ре-

Метаболизм статинов через изоформы цитохрома Р-450

Статины	Цитохром Р-450 (изоформы)	Результаты метаболизма статинов
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин	Цитохром Р-450 (3А4)	Различные метаболиты
Флувастатин Розувастатин	Цитохром Р-450 (2С9)	Различные метаболиты
Правастатин	Гидролиз печени	Значимых метаболитов нет

комендована пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени. При этом требуется тщательный контроль за уровнем активности печеночных ферментов.

В 0,1-3% случаев при приеме статинов наблюдаются миалгия и миопатия. Выраженная миопатия проявляется болями в мышцах или мышечной слабостью и повышением активности КФК в 5 раз превышающим ВГН.

Самое тяжелое осложнение при терапии статинами – рабдомиолиз (распад поперечно-полосатой мышечной ткани) возникает, если своевременно не диагностировать миопатию и продолжить лечение статином. Рабдомиолиз – тяжелое, жизнеугрожающее осложнение, проявляющееся миалгией, миопатией, мышечной слабостью, повышением активности КФК более 10 ВГН, повышением креатинина и миоглобинурией. Рабдомиолиз требует срочной госпитализации.

Для лечения рабдомиолиза используют экстракорпоральные методы очистки крови – плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками-макролидами. Причина более частого возникновения осложнений при таком сочетании обусловлена тем, что метаболизм ловастатина, симвастатина, аторвастатина происходит через систему цитохрома Р-450 и ее изоформы 3А4. Конкуренентное связывание фермента ведет к повышению концентрации статинов в плазме крови и, следовательно, к увеличению их миотоксических свойств. В таблице 9 показано через какие ферментные изоформы цитохрома Р-450 происходит метаболизм различных статинов.

Статины метаболизируются, главным образом, при участии изоферментов 3А4 и 2С9 системы цитохрома Р-450 в печени. Ниже представлен перечень препаратов, метаболизм которых также осуществляется через эти изоформы цитохрома Р-450 (таблица 10).

При необходимости сочетания этих препаратов со статинами (особенно с сильнодействующими)

следует назначать минимальную дозу статинов, тщательно контролировать содержание печеночных ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц.

4.2.2. Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб)

Эзетимиб относится к новому классу гиполлипидемических средств, блокирующих абсорбцию ХС в эпителии тонкого кишечника. Со времени регистрации в РФ 2004г значительно вырос опыт применения эзетимиба, поэтому в настоящей версии рекомендаций о нем представлена более подробная информация.

Механизм действия. После приема пер ос эзетимиб подвергается в стенке кишечника быстрой глюкуронизации и в виде глюкуронида начинает циркулировать по энтеропеченочному пути. Период полужизни эзетимиба в плазме крови достигает 22 часов, поэтому препарат вполне достаточно назначать один раз в сутки. Основным местом действия эзетимиба и его глюкуронида является ворсинчатый эпителий тонкого кишечника. Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС вызывает снижение содержания ХС в гепацитах, что усиливает процесс внутриклеточного синтеза ХС, повышает число рецепторов к ХС ЛНП на поверхности мембран печеночных клеток.

Эзетимиб не влияет на абсорбцию ЖК, ТГ и жирорастворимых витаминов. Предваритель-

Таблица 10

Изоферменты цитохрома Р-450, участвующие в метаболизме (окисление, глюкуронизация) препаратов, часто применяемых в клинической практике

Цитохром Р 3А4	Цитохром Р 2С9
Циклоспорин	Атенолол
Эритромицин	Диклофенак
Фелодипин	Гексобарбитал
Лидокаин	Н-десметилдиазепам
Мибефрадил	Толбутамид
Мидазолам	Варфарин
Нифедипин	
Хинидин	
Тербинафин	
Триазолам	
Верапамил	
Варфарин	

ные исследования, проведенные за рубежом и в РФ, показывают, что при монотерапии эзетимиба в дозе 10 мг/сут. снижает уровень ХС ЛНП на 17-19%, повышает содержание ХС ЛВП на ~ 1,5%. Однако, основная сфера применения эзетимиба – комбинированная терапия с невысокими дозами различных статинов.

Клинические исследования, проведенные в т.ч. в России (Исследование Двух Столиц), показали, что добавление 10 мг/сут. эзетимиба к любому из статинов в любой дозе дает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25-30% по сравнению с монотерапией статинами. Терапия симвастатином в дозе 10 мг/сут. в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут. позволяет снизить содержание ХС ЛНП так же, как монотерапия симвастатином в дозе 80 мг/сут. Очевидно, что комбинация статинов с эзетимибом открывает новые возможности в достижении целевых уровней ХС ЛНП и снижении побочных явлений, наблюдаемых при монотерапии статинами в высоких дозах. Сегодня эзетимиб зарегистрирован во многих странах в качестве средства дополнительной терапии к статинам для снижения ОХС, ХС ЛНП в плазме крови у больных с ГЛП Ia, Ib, III типов. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний фиксированной комбинации симвастатина и эзетимиба (этот препарат ждет регистрации в РФ в 2008г под названием Инеджи) по «твердым» конечным точкам. Результаты этих исследований ожидаются после 2008г. Имеются единичные сообщения об успешном сочетании эзетимиба с фенофибратом у больных с ГЛП Ib, III типов. Комбинация эзетимиба с фенофибратом позволяет добиться более эффективного снижения уровня ХС ЛНП и ТГ.

Назначение и дозировка. Эзетимиб назначается в таблетках в дозе 10 мг/сут. один раз вне зависимости от приема пищи и времени суток. Монотерапия эзетимибом используется редко ввиду низкой эффективности в снижении ХС и ТГ. Эзетимиб рекомендуется комбинировать со статинами, которые назначают в подобных случаях в начальных дозах (10-20 мг/сут.). Препараты можно назначать одновременно или порознь.

Побочные эффекты. Эзетимиб хорошо переносится, редко его прием может сопровождаться болями в спине, артралгией, слабостью, повышением активности сывороточных тран-

саминаз. Эзетимиб нельзя назначать и комбинировать со статинами у больных с уровнем активности печеночных ферментов в 3 раза, превышающим ВГН и при острых заболеваниях печени. Одновременный прием циклоспорина может существенно повысить концентрацию эзетимиба в плазме, поэтому такое сочетание не рекомендуется.

4.2.3. Секвестранты желчных кислот (ионнообменные смолы)

СЖК используют в качестве гиполипидемических средств ~ 30 лет. В клинических исследованиях была доказана их эффективность по снижению частоты ССО. Вероятно, с появлением статинов, обладающих более выраженным гиполипидемическим эффектом, СЖК исчезли с аптечных прилавков России. Однако в большинстве стран Европы и в США СЖК в настоящее время назначают в качестве дополнительных средств к основной терапии статинами больным с СГХС. СЖК не всасываются в кровь и лишены системного действия, поэтому они могут быть препаратами выбора, например у беременных или детей с СГХС.

Механизм действия. СЖК, являясь сложными полимерными соединениями, связывают желчные кислоты, содержащие ХС, в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с фекалиями. В результате уменьшения всасываемости желчных кислот в печеночных клетках развивается дефицит ХС, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛНП из плазмы крови. СЖК назначают больным с Ia типом ГЛП. Представителями смол являются холестирамин, колестипол и колесевелам. Последний получил более широкое распространение в мире, главным образом в силу того, что он лишен отрицательных органолептических свойств, присущих другим препаратам этой группы. В западных клиниках проходит клиническое исследование IV фазы: CHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke), в котором колесевелам применяется в комбинированной терапии со статинами или эзетимибом (иногда третьим препаратом в дополнение к статинами и эзетимибу) в дозе 3,8 г/сут. Возможно, колесевелам будет зарегистрирован и РФ.

Назначение и дозировка. Холестирамин

назначают в дозе 8-24 г/сут., колестипол – в дозе 5-30 г/сут. в виде порошка, который растворяют в жидкости (чай, кисель), колесевелам – в дозе 3,750 мг/сут. в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг). СЖК снижают уровень ОХС и ХС ЛНП на 15-30% и повышают концентрацию ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III и IV типах ГЛП, в виду того, что повышают уровень ТГ.

Побочные эффекты. СЖК в 50% случаев вызывают запоры, метеоризм и диспепсию; многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. СЖК могут снизить всасываемость других препаратов при их совместном назначении, поэтому их принимают за 1-2 ч до или 4 ч спустя после приема других лекарств.

4.2.4. Производные фиброевой кислоты (фибраты)

К фибратам относятся клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат. Из перечисленных препаратов клофибрат не используется из-за высокой частоты осложнений, в частности, холелитиаза.

Механизм действия. Фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов – PPARs- α , внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов активизирует постгепариновую и печеночные липопротеидлипазы, ферменты, регулирующие гидролиз ХМ, ЛОНП, ЛПП. Терапия фибратами сопровождается достоверным повышением концентрации ХС ЛВП вследствие усиления синтеза апо А-I.

В клинических исследованиях по первичной профилактике – WHO Clofibrate trial; Helsinki Heart Study, фибраты снижали смертность от основных ССЗ на 25% и 26% соответственно. В исследовании по вторичной профилактике VA-NIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) было получено достоверное снижение смертности от ИБС и других ССО на фоне приема гемфиброзила у больных с низким содержанием ХС ЛВП, умеренной ГТГ и нормальным уровнем ХС ЛНП.

Результаты недавно завершившегося исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) по применению фенофибрата в течение 5 лет у больных СД показали, что

препарат снижает число осложнений, связанных с поражением МЦР; существенно уменьшалась частота назначения лазерной терапии диабетической ретинопатии и нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных СД. Следовательно, появились предпосылки, однако требующие подтверждения в дальнейших исследованиях, рекомендовать фенофибрат больным СД 2 типа для предупреждения осложнений, связанных с поражением МЦР.

Назначение и дозировка. Фибраты назначают в следующих дозах: гемфиброзил – 600 мг 2 раза в сутки (в настоящее время срок регистрации гемфиброзила в РФ истек), безафибрат – 200 мг 2-3 раза в сутки (в РФ отсутствует), ципрофибрат (Липанор) – 100 мг 1-2 раза в сутки, фенофибрат (Трайкор 145, Липантил 200 М) – 145, 200 мг 1 раз в сутки, соответственно. Фибраты лучше принимать с утренним приемом пищи, т. к. синтез ЛП, богатых ТГ, происходит более интенсивно в утренние часы.

Фибраты снижают содержание ТГ на 30-50%, ХС ЛНП на 10-15% и повышают уровень ХС ЛВП на 10-20%. Следовательно, основные показания для назначения фибратов – изолированная ГТГ (ГЛП IV типа) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Если у больного уровень ТГ > 5,6 ммоль/л (500 мг/дл), то у него существует реальная опасность развития острого панкреатита, и первоочередная задача врача заключается в его предупреждении. Фибраты в такой ситуации наряду с НК, являются препаратами выбора.

Существуют данные, что фибраты обладают плейотропными свойствами, в частности, они подавляют агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, снижают уровень фибриногена.

В случаях комбинированной ГЛП (типы IIb, III) возможна комбинация фибратов со статинами (флувастатин, симвастатин). Сочетанная терапия обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП, ТГ и более выраженное повышение ХС ЛВП (синергический эффект фибратов и статинов).

Побочные эффекты. Фибраты хорошо переносятся, однако у 5-10% больных возможны побочные эффекты в виде болей в животе, запоров, диареи, метеоризма, а также сыпи, зуда, головных болей, бессонницы. Как правило, эти симптомы не тяжелые и не требуют прекращения лечения. Фибраты первой и второй генерации (клофибрат, безафибрат и гемфиброзил) при

длительном приеме могут повышать литогенность желчи, поэтому их не рекомендуют назначать больным с желчекаменной болезнью. Фенофибрат и ципрофибрат не оказывают выраженного влияния на литогенность желчи.

При лечении фибратами возможно повышение активности ферментов печени, гомоцистеина и креатинина.

При сочетании фибратов со статинами возрастает риск развития миопатии. При необходимости такого сочетания нужно контролировать показатели печеночных ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц. Есть сообщения о редких случаях повышения уровня креатинина, развития панкреатита, тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у больных СД, находящихся на длительном лечении фенофибратом.

4.2.5. *Никотиновая кислота*

НК (ниацин) в высоких дозах (2–4 г/сут.) обладает гиполипидемическим действием, снижая в большей степени уровень ТГ, в меньшей – ОХС и ХС ЛНП, но существенно повышает содержание ХС ЛВП и является единственным препаратом, уменьшающим концентрацию Лп (а).

Механизм действия. НК снижает синтез ЛОНП в печени и частично блокирует высвобождение ЖК из жировой ткани. В исследовании CDP (Coronary Drug Project) в группе больных, лечившихся НК, в отдаленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже по сравнению с группой плацебо.

Назначение и дозировка. НК назначают в дозе 2–4 г/сут. (в 2–3 приема), что ведет к снижению уровня ХС ЛНП на 10–20%, ТГ на 20–30%, повышению концентрации ХС ЛВП на 15–20%. В РФ зарегистрирована пролонгированная форма НК – Эндурацин, в которой активное вещество фиксировано на восковидной матрице, что обеспечивает медленное высвобождение активной субстанции и постепенное нарастание концентрации препарата в крови. Эндурацин назначают в дозе по 0,5 г 3 раза в сутки. Однако необходимо отметить, что Эндурацин не оказывает такого выраженного действия на липиды крови, как кристаллическая форма НК. Основное показание для применения НК – комбинированная ГЛП (тип IIb), а также ГТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛВП.

Побочные эффекты НК. Прием НК часто сопровождается побочными явлениями в виде

гиперемии лица и верхней половины туловища с чувством жара и приливов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов под влиянием препарата. Побочные эффекты НК можно ослабить постепенным титрованием дозы и назначением 250 мг аспирина за полчаса до ее приема. Принимать НК рекомендуется одновременно с приемом пищи. При приеме Эндурацина побочные реакции возникают реже. Из других побочных явлений возможны боли в животе, на которые жалуются до 5% больных, и которые могут быть связаны с обострением гастрита. Очень редко при приеме НК развивается печеночная недостаточность, которая проявляется внезапным падением уровня ОХС, выраженным повышением печеночных ферментов и клиникой печеночной комы. Лучшая профилактика этого осложнения – периодический контроль ферментов АЛТ, АСТ. Не рекомендуется без перерыва переходить с приема кристаллической формы НК на прием формы замедленного высвобождения и наоборот. Особую осторожность следует соблюдать при комбинировании НК со статинами или фибратами. У 5–10% больных подагрой возможно обострение основного заболевания, у них следует избегать применения любых форм НК. Назначение НК не рекомендуется больным СД и с МС из-за возможного развития гипергликемии или повышения толерантности к глюкозе.

4.2.6. *ω-3 ПНЖК*

ω-3 ПНЖК в дозе 3–4 г/сут. используют для лечения ГТГ (IV-V типы ГЛП). В 1999г были опубликованы результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione), в котором сравнивали высокоочищенные ω-3 ПНЖК, содержащие 84% ЭПК и ДГК, витамин Е и плацебо у больных, с недавно перенесенным ИМ. В исследование были включены > 11 тыс. больных, перенесших ИМ. Результаты исследования показали, что терапия ω-3 ПНЖК сопровождалась снижением общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 30% и риска ВС на 45%. Концентрация ТГ при этом существенно не изменялась. В настоящее время один из препаратов (Омакор), содержащий 84% высокоочищенных ω-3 ПНЖК, зарегистрирован в России.

Основное показание для препаратов ω-3 ПНЖК – вторичная профилактика сердечно-

Таблица 11

Выбор гиполипидемических препаратов и комбинированная терапия в зависимости от типа ГЛП

ГЛП	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
ГХС (IIa тип)	статины	эзетимиб, НК, СЖК	статин + эзетимиб
Комбинированная ГЛП (ХС ↑, ТГ↑) (IIb, III, V типы)	статины, фибраты	НК, ω-3 ПНЖК	статин + фибрат* фибрат + эзетимиб
ГТГ (I, IV типы)	фибрата, НК	статины ω-3 ПНЖК	фибрат + статин НК + статин

Примечание: * – помнить, что комбинация статинов с фибратами повышает риск миопатии.

сосудистой смерти и ВС у пациентов, перенесших ИМ, в дополнение к стандартной терапии: статинами, ИАПФ, аспирином, β-АБ.

Для коррекции ГТГ ω-3 ПНЖК необходимо назначать в дозе 2-4 г/сут. Монотерапия ГТГ препаратами ω-3 ПНЖК с точки зрения соотношения стоимость/эффективность лечения не является оптимальной; длительная терапия чревата повышенным риском диареи и желудочных кровотечений.

4.2.7. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия нарушений липидного обмена позволяет решить задачи, которые не под силу монотерапии. Каждое из гиполипидемических средств влияет преимущественно на определенное звено метаболизма липидов и ЛП. Статины и комбинация статинов с эзетимибом преимущественно снижают ХС ЛНП, мало влияют на концентрацию ТГ и умеренно повышают содержание ХС ЛВП. Фибраты снижают уровень ТГ и повышают ХС ЛВП, почти не оказывая влияния на ХС ЛНП. НК действует умеренно на все звенья метаболизма липидов, однако ее применение ограничено из-за высокой частоты побочных эффектов.

В настоящее время наметилась отчетливая тенденция к более широкому назначению комбинированной гиполипидемической терапии. Созданы фиксированные комбинации различных препаратов. В РФ в 2008г будет зарегистрирован комбинированный препарат «Инеджи», который содержит фиксированные дозы симвастатина (10, 20, 40, 80 мг) и эзетимиба (10 мг).

К комбинации статинов с фибратами все чаще прибегают у больных СД 2 типа и с МС при выраженной ГТГ. Основная идея такой комбинации состоит в том, что статины более эффективно предупреждают развитие макрососудистых осложнений – ИМ, стенокардия, МИ, а фибраты предупреждают развитие диабетической микроангиопатии: диабетическая ретинопатия, диабетическая стопа. Нередко при этих заболеваниях не наблюдается выраженной ГХС,

однако ЛНП имеют меньший размер, большую плотность и более высокую склонность к окислению, чаще встречается ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП; назначение статинов с фибратами, по всей видимости, даст лучшие результаты, нежели монотерапия каждым из этих препаратов в отдельности, однако для подтверждения окончательного преимущества такой комбинации нужны более убедительные данные клинических исследований, нежели те, которые известны сегодня. То же самое относится к комбинации статинов с НК.

В таблице 11 отражены ориентировочные принципы подбора гиполипидемических препаратов и их комбинаций в зависимости от типа ГЛП.

Результаты клинических испытаний гиполипидемических препаратов позволяют прогнозировать, что снижение уровня ХС ЛПН на 55-60% за счет применения высоких доз статинов или комбинации статинов с эзетимибом может привести к двукратному уменьшению числа коронарных событий у больных с высоким риском смерти от ССЗ.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что комбинированная терапия требует более тщательного наблюдения за больными и более частого анализа активности печеночных ферментов и КФК.

4.2.8. Экстракорпоральные методы лечения

В случаях, когда гиполипидемическая медикаментозная терапия не достаточно эффективна и/или не может быть назначена, прибегают к инвазивному лечению ДЛП, которое проводят в специализированных клиниках. К инвазивной терапии ДЛП относятся методы терапевтического афереза – плазмаферез и ЛНП аферез. ЛНП аферез – это совокупность экстракорпоральных методов лечения, таких как каскадная плазмафильтрация, плазма и гемосорбция на ионообменных или иммунных сорбентах. ЛНП аферез показан больным гомозиготной и тяжелой формой гетерозиготной наследственной ГХС, больным резистентным к лекарственной гиполипиде-

демической терапии, а также пациентам с тяжелой ГЛП, перенесшим операцию реваскуляризации миокарда или ангиопластику с целью предотвращения образования рестенозов, связанных с повторным образованием липидных бляшек. В РФ в ряде клиник осуществляется процедура иммуносорбции Лп (а) при его выраженной концентрации и высокого риска смерти от ССЗ.

4.3. Особенности коррекции нарушений липидного обмена в отдельных группах больных

Женщины. Женщины до менопаузы имеют меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами. Однако у молодых женщин, страдающих СГХС или другими заболеваниями с ДЛП, гиполипидемическая терапия необходима. Статины не рекомендуется назначать женщинам, планирующим рождение ребенка, и при беременности. В период постменопаузы терапия ГЛП у женщин должна быть такой же, как и у мужчин. В настоящее время получены доказательства отсутствия пользы ГЗТ для профилактики ИБС и других ССО. Более того, ГЗТ чревата такими осложнениями, как рак матки и грудной железы, тромбоз легочной артерии.

Пожилые больные (> 70 лет). Закончившееся в 2002г исследование PROSPER продемонстрировало, что применение правастатина в дозе 20-40 мг/сут. в течение 3 лет у пожилых (70-82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо. Число случаев смерти от всех других причин также было меньше в основной группе. Результаты этого исследования дают основание рекомендовать гиполипидемические препараты не только практически всем пожилым больным при наличии ИБС, но и большинству пациентов при ее отсутствии. В последнем случае необходимость в гиполипидемической терапии определяется индивидуально на основании оценки риска.

Пожилые больные подвержены большему риску побочных явлений при приеме гиполипидемических средств, поэтому начинать нормализацию нарушений липидного обмена у них следует с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной ФА, коррекции других ФР. При безуспешности проведения в течение 3 месяцев перечисленных мероприятий, рекомендуется начинать медикаментозную терапию **I (B)** с минимальной дозы препарата, постепенно ее повышая для достижения необходимо-

го гиполипидемического эффекта, контролируя при этом уровни печеночных ферментов не реже 1 раза в месяц.

Больные СД 2 типа. Больные СД 2 типа в сочетании с ИБС требуют интенсивной гиполипидемической терапии; назначение статинов приносит у них наибольшую пользу. Целевое значение ХС ЛНП при этом должно быть 2,5 ммоль/л, но возможно 2,0 ммоль/л и даже ниже. У больных СД 2 типа без ИБС применение статинов также приносит пользу в виде значительного уменьшения риска тяжелых коронарных осложнений. Уровень ХС ЛНП в этих случаях должен быть снижен до 2,5 ммоль/л. В случаях, когда у больных СД преобладают ГТГ и сниженный уровень ХС ЛВП, рекомендуется назначить фибрат, однако второй задачей будет достижение целевого уровня ХС ЛНП, и, если этого нельзя сделать с помощью фибрата, необходимо добавить статин (см. Комбинированная терапия).

Дети и подростки. Терапия нарушений липидного обмена у детей и подростков имеет свои особенности:

- липидный профиль определяют у детей, в семье которых есть четкие указания на преждевременное развитие ССЗ, а также у детей, родители которых имеют СГХС или ГТГ;
- у детей с подозрением на наследственные нарушения липидного обмена и у детей больных СД;
- не рекомендуется начинать диетическую или лекарственную терапию у детей < 2 лет;
- в случаях СГХС (ксантома, стеноз аортального клапана) решение о медикаментозной терапии принимается после обследования ребенка в специализированной клинике;
- у детей > 10 лет с диагнозом СГХС (гомозиготная и тяжелая гетерозиготная формы) показаны регулярные плазмаферез или иммуносорбция ЛНП в комбинации с медикаментозной терапией. Эти сложные вмешательства выполняются в специализированных учреждениях.

Больные с ОКС. В последнее время убедительно продемонстрированы преимущества «агрессивной» гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг/сут.) по сравнению с терапией умеренными дозами статинов для улучшения прогноза больных с ОКС. «Агрессивная» терапия отчетливо снижала число

случаев коронарной смерти, фатальных и нефатальных ИМ, МИ, инвазивных вмешательств на КА: исследования MIRACL, PROVE-IT-TIMI22. Учитывая проблемы, связанные с назначением высоких доз статинов в России, у всех без исключения больных с ОКС рекомендуется определить липидный профиль при поступлении в стационар и начать терапию одним из статинов в возможно ранние сроки после госпитализации (Рекомендации ВНОК по терапии острого коронарного синдрома).

Больные АГ. Результаты клинического исследования ASCOT продемонстрировали снижение числа случаев ИМ и смертности от ИБС на 36%, случаев МИ на 27% в группе больных умеренной АГ, принимавших 10 мг/сут. аторвастатина, по сравнению с группой плацебо. Эти данные дают основание рекомендовать статины больным АГ < 80 лет, у которых расчетный риск сердечно-сосудистой смерти превышает 5% по шкале SCORE. Целевые уровни ОХС и ХС ЛНП должны быть < 5,0 и < 3,0 ммоль/л, соответственно.

Больные с наследственными нарушениями липидного обмена. Наиболее распространенными заболеваниями этой группы являются:

СГХС, полигенная ГХС, комбинированная СГЛП, СГТГ. Реже встречается Гипо α ХС (наследственно обусловленный низкий уровень ХС ЛВП).

Наследственные нарушения липидного обмена характеризуются их стойкими проявлениями, ранним развитием атеросклероза различной локализации, но чаще коронарного. Например, у больных с СГХС клинические признаки ИБС появляются в третьей, четвертой декадах жизни. Нарушения липидного обмена нередко сопровождаются ксантелазмами век, липидной дугой роговицы, туберозными и сухожильными ксантомами. Ксантомы часто появляются в детском возрасте. Важно отметить, что те или иные нарушения липидного обмена или случаи раннего развития ИБС обнаруживают у ближайших родственников больного. Наследственный дефект можно заподозрить, если рутинная гиполипидемическая терапия в течение 3-4 недель не дает ожидаемых результатов. Больных (их ближайших родственников) с подозрением на наследственный характер заболевания, необходимо направить в специализированную клинику, где проводятся генетические консультирование и диагностика заболевания и назначается соответствующая терапия.

5. Заключение

Нарушения липидного обмена – один из наиболее важных ФР развития атеросклероза. Своевременная и правильная диагностика ГЛП – необходимые условия рациональной профилактики и терапии атеросклероза.

Объектом особого внимания служат больные ИБС, с атеросклерозом мозговых, периферических артерий и аорты. Именно у них в процессе лечения необходимо стремиться достичь целевых уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в соответствии с требованиями настоящих Рекомендаций. Важным аспектом профилактики ССЗ и атеросклероза является выявление лиц с нарушенным обменом ли-

пидов и ЛП без клинических проявлений ИБС. У таких пациентов уровень фатального риска оценивается по таблице SCORE. В зависимости от установленной категории риска определяется терапевтическая стратегия, в которой не следует ограничиваться только назначением липид-корректирующих препаратов, но также принять все необходимые меры по коррекции других ФР, таких как курение, АГ, гипергликемия, избыточный вес. Комплексный подход к профилактике и лечению атеросклероза может существенно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в РФ.

6. Резюме российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». (Краткие рекомендации)

Снижение концентрации ХС ЛНП является главной стратегической целью профилактики ССЗ, вызываемых атеросклерозом, а также основной задачей диетических и медикаментозных вмешательств у больных с атерогенными ДЛП

Скрининг для выявления ДЛП проводится при обращении к врачу, независимо от повода, у всех мужчин > 35 лет и всех женщин > 45 лет. У мужчин 20-35 лет и женщин 20-45 лет скрининг проводится при наличии СД, отягощенного по ССЗ семейного анамнеза, при подозрении на наследственную ГЛП и при наличии у пациента нескольких ФР (курение, АГ и др.).

Последовательность диагностики и коррекции нарушений липидного обмена

Этап 1

Определите полный липидный профиль у пациента в крови, взятой натощак (после 9-12 часов голодания), и рассчитайте отношение ОХС/ХС ЛВП. Оцените полученные результаты:

Уровень ОХС:

- оптимальный < 5,0 ммоль/л;
- умеренно повышенный $\geq 5,0-5,9$ ммоль/л;
- высокий $\geq 6,0$ ммоль/л;

Уровень ХС ЛНП:

- оптимальный < 3,0 ммоль/л;
- умеренно повышенный $\geq 3,0-3,9$ ммоль/л;
- высокий $\geq 4,0$ ммоль/л.

У больных ИБС, СД, облитерирующими заболеваниями периферических артерий, со стенозом сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты оптимальные уровни составляют: ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

Уровень ТГ:

- оптимальный $\leq 1,7$ ммоль/л;
- ГТГ > 1,7 ммоль/л.

Уровень ХС ЛВП:

- нормальный > 1 ммоль/л для мужчин; >1,2 ммоль/л для женщин;
- оптимальное значение не определено.

Отношение ОХС/ХС ЛВП:

Отношение ОХС/ХС ЛВП > 5 следует расценивать как ДЛП.

В большинстве случаев определяют содержание ОХС, ТГ и ХС ЛВП, а концентрацию ХС ЛНП рассчитывают по формуле Фридвальда (Friedwald W):

$$\text{ХС ЛНП, ммоль/л} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ} : 2,2)$$

$$\text{ХС ЛНП, мг/дл} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ} : 5,0)$$

Расчет ХС ЛНП по формуле Фридвальда приемлем в случаях, когда концентрация ТГ < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл), в противном случае проводят прямое определение концентрации ЛНП.

Коэффициент перевода ХС ммоль/л в мг/дл: 1 ммоль/л = 38,7 мг/дл.

Коэффициент перевода ТГ ммоль/л в мг/дл: 1 ммоль/л = 88,7 мг/дл.

Этап 2

Определите наличие клинических проявлений атеросклероза, соответствующих высокому риску смерти от ССЗ:

- Хроническая ИБС.
- Атеросклероз сонных артерий.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов.
- Аневризма брюшного отдела аорты.

Этап 3

Определите наличие основных ФР (кроме повышенного ХС ЛНП):

- Курение.
- АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) или постоянный прием антигипертензивных препаратов.
- Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л; < 40 мг/дл).
- Наличие в семье родственников первой линии с преждевременным развитием ИБС (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет).
- Возраст (мужчины > 45, женщины > 55 лет).

Примечание: ХС ЛВП $\geq 1,5$ ммоль/л считается «отрицательным» ФР, т. е. при таком уровне ХС ЛВП один из ФР вычитается из общего счета.

Таблица 1

Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать лечение и целевые уровни ХС ЛНП у больных с различными категориями риска ССЗ

Категория риска	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств	Целевой уровень ХС ЛНП
Очень высокий риск	> 2,0	>2,0	<2,0
Высокий риск	> 2,5	> 2,5	<2,5
Умеренный риск	> 3,0	> 3,5	<3,0
Низкий риск	> 3,5	>4,0	< 3,5

Этап 4

Определите категорию 10-летнего риска смерти от ССЗ.

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ**– Категория очень высокого риска**

Больные с ОКС.

Больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте.

Больные с наличием нескольких ФР, у которых при оценке по шкале SCORE суммарный риск смерти от ССЗ > 10%.

– Категория высокого риска

Больные с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа, СД 1 типа с МАУ.

Лица без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск смерти от ССЗ находится в пределах 5%-9%.

– Категория умеренного риска

Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие наличия нескольких ФР и у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по таблице SCORE составляет 1%-4%.

Лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом: начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет.

– Категория низкого риска

Лица без клинических проявлений ССЗ с одним ФР и с 10-летним риском смерти от ССЗ по таблице SCORE < 1%.

Этап 5

- Определите тактику в зависимости от установленной категории 10-летнего риска смерти от ССЗ.
- Установите целевое значение ХС ЛНП в соответствии с категорией риска (таблица 1).
- Определите необходимость в немедикаментозной терапии.
- Определите потребность в медикаментозном лечении.

Этап 6

Если уровень ХС ЛНП выше целевого значения, начните немедикаментозную терапию.

– Диета:

- насыщенные жиры < 7% общей калорийности, пищевой ХС < 200 мг/сут.
- ежедневное потребление 10-25 г растворимой клетчатки (не менее 400 г овощей и фруктов, бобовые, злаки) и продуктов, содержащих не менее 2 г растительных станола/стеролов.

– Снижение МТ:

Увеличение ФА – 30-45 мин. 4-5 раз в неделю с ЧСС=70% от максимальной (максимальная ЧСС=220-возраст). У больных ИБС предварительно проведите тест с ФН для определения порога ишемии миокарда, после чего определите необходимый уровень ФА.

– Обязательное требование к пациенту-курильщику: полное прекращение курения.

Этап 7

Рассмотрите необходимость медикаментозной терапии, если ХС ЛНП превосходит допустимый уровень (см. Этап 5).

- Медикаментозную терапию следует начинать одновременно с немедикаментозной при очень высоком и высоком 10-летнем риске смерти от ССЗ.
- У лиц с умеренным или низким 10-летним риском смерти от ССЗ рассмотрите

необходимость в медикаментозной терапии через 3 месяца после начала немедикаментозной терапии.

Медикаментозная терапия ДЛП

У больных ИБС, СД, с ГЛП Ia, Ib, III типами препаратами выбора являются статины.

Статины назначают в следующих суточных дозах, титруя их до достижения целевого уровня ХС ЛНП:

Ловастатин 20-40 мг,
Симвастатин 20-40 мг
Правастатин 20-40 мг
Флувастатин 20-80 мг
Аторвастатин 10-80 мг
Розувастатин 5-40 мг.

При затруднениях в достижении целевого уровня, при появлении побочных эффектов на высоких дозах к терапии статинами рекомендуется добавить эзетимиб в дозе 10 мг/сут.; дозу статина при этом не следует назначать выше 20 мг/сут. Положительный опыт накоплен при применении комбинации эзетимиба с симвастатином и аторвастатином.

Этап 8

Лечение ГТГ

У больных с ГТГ, в особенности, если уро-

вень ТГ > 5,0 ммоль/л, возрастает опасность развития острого панкреатита. Для его предотвращения необходимо нормализовать уровень ТГ, назначая фибраты или НК и лишь после этого решать следующую задачу по достижению целевого уровня ХС ЛНП.

Для решения первой задачи назначают фибраты:

Ципрофибрат 100-200 мг/сут.

Фенофибрат 200 мг/сут.

Цель терапии фибратами снизить уровень ТГ < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

Для решения второй задачи к терапии фибратами возможно подключение либо статинов в минимальной дозе, либо полное переключение на терапию статинами в рекомендуемых дозах.

Этап 9

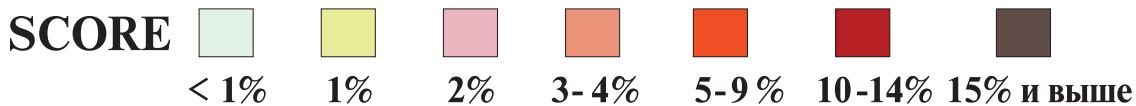
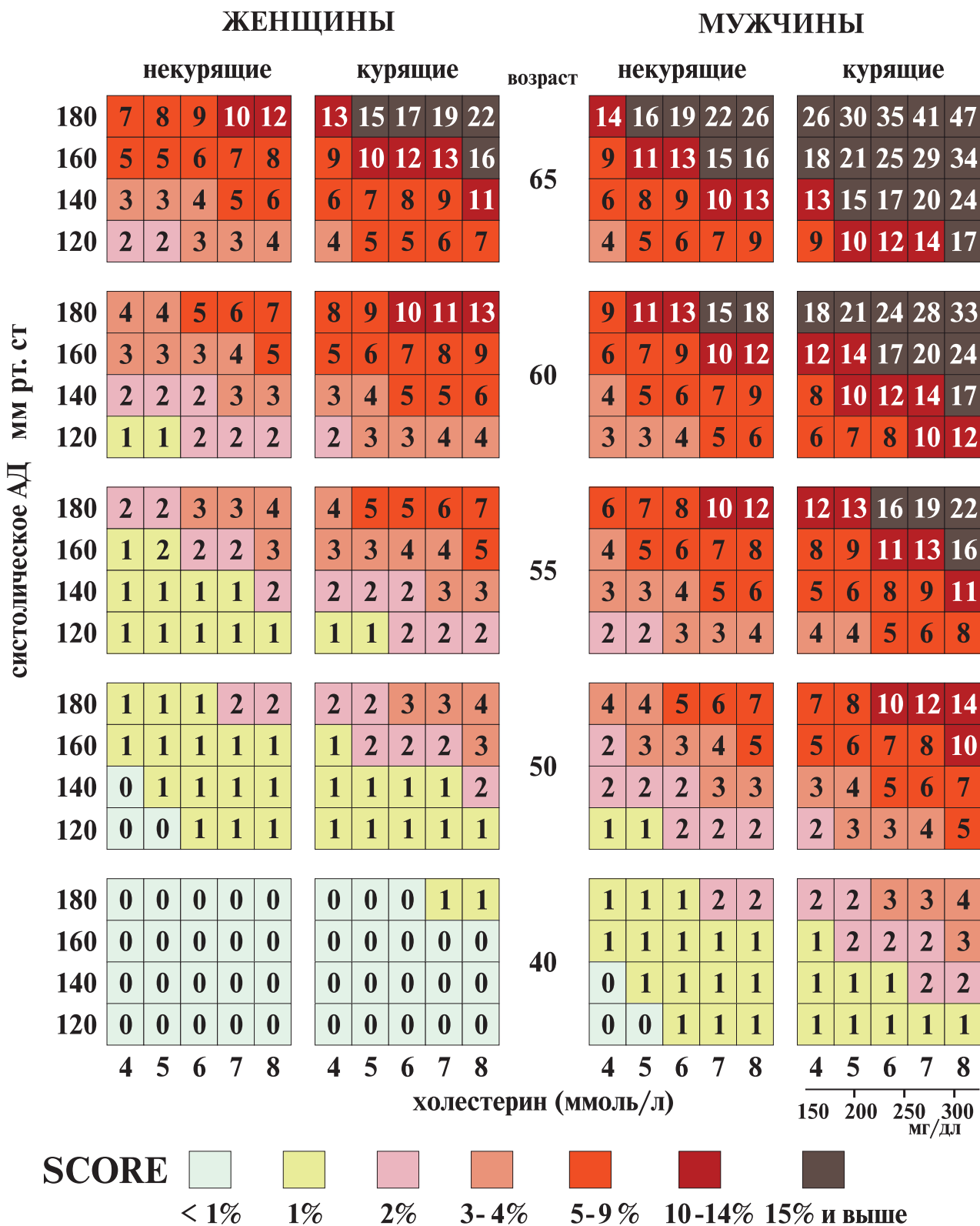
Лечебная тактика при низком уровне ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л):

- сначала необходимо достичь целевого значения ХС ЛНП, а затем:
- нормализовать МТ и увеличить ФА;
- если у больных ИБС или ее эквивалентами уровень ТГ > 1,7 ммоль/л в сочетании со сниженным содержанием ХС ЛВП, добавить НК (1000 мг) или фибраты в рекомендуемых дозах.

Эксперты секции атеросклероза ВНОК, принявшие участие в подготовке рекомендаций III пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза»

Председатель: член-корр. РАМН В.В. Кухарчук (Москва).

Члены: д.м.н. Аксенов В.А. (Оренбург), проф. Аронов Д.М. (Москва), проф. Арутюнов Г.П. (Москва), к.м.н. Ахмеджанов Н.М. (Москва), член-корр. РАМН Белоусов Ю.Б. (Москва), проф. Бойцов С.А. (Москва), д.м.н. Бубнова М.Г. (Москва), проф. Волкова Э.Г. (Челябинск), проф. Грацианский Н.А. (Москва), проф. Драпкина О.М. (Москва), проф. Карпов Ю.А. (Москва), проф. Константинов В.О. (Санкт-Петербург), проф. Коновалов Г.А. (Москва), проф. Лякишев А.А. (Москва), академик РАМН А.И. Мартынов (Москва), проф. Марцевич С.Ю. (Москва), проф. Небиеридзе Д.В. (Москва), академик РАМН Никитин Ю.П. (Новосибирск), проф. Ойроткинова О.Ш. (Москва), проф. Перова Н.В. (Москва), д.б.н. Покровский С.Н. (Москва), д.м.н. Сусеков А.В. (Москва), проф. Титов В.Н. (Москва), проф. Ткачева О.Н. (Москва), проф. Чазова И.Е. (Москва), проф. Шалаев С.В. (Тюмень), проф. Шальнова С.А. (Москва).



10-летний риск смерти от ССЗ в популяциях с высоким риском ССЗ

Примечание: таблица разработана при участии и с учетом данных ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии».

Рис 1. Таблица оценки 10-летнего фатального риска ССЗ в Европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС, и статуса курения (SCORE – Systemic COronary Risk Evaluation).