

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

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

Российские рекомендации. IV пересмотр

Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)

11. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

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

11.1. ДИЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

В пищевом рационе рекомендуется ограничить потребление продуктов животного происхождения, богатых ХС и насыщенными жи-

рами: жирных сортов мяса, сала, сливочного масла, сметаны, яичного желтка, жирного сыра, колбасы, сосисок, всех субпродуктов, рыбной икры, креветок, кальмара. Рекомендуется заменить животный жир растительным, поскольку последний богат антиатерогенными ненасыщенными жирами. Полиненасыщенные жиры содержатся в виде омега-6 линолевой кислоты в растительном масле (подсолнечном, кукурузном, хлопковом) и в виде омега-3 альфа-линоленовой кислоты в льняном и соевом маслах. Минимальная суточная потребность человека в незаменимой линолевой кислоте составляет 2–6 г, что эквивалентно 10–15 г подсолнечного масла (2–3 чайные ложки).

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

В пищевой рацион необходимо включать оливковое масло, в котором содержится достаточное количество антиатерогенной мононенасыщенной олеиновой кислоты. Растительные масла не содержат ХС, но являются высококалорийными, поскольку это 100 % жир. Потребление их в объеме, превышающем 10 % от суточной калорийности, может вызвать сниже-

* Окончание. Начало публикации см. в № 2, 2010 г.

Публикуется с согласия председателя экспертной группы по подготовке текста Рекомендаций чл.-корр. РАМН, профессора В.В. Кухарчука.

ние уровня ХС-ЛВП в крови (этот эффект нивелируется к концу первого года), повышение окисляемости ЛНП и увеличение массы тела. Поэтому не рекомендуется употреблять более 1 чайной ложки оливкового масла в день.

За последнее десятилетие в питании широко используются гидрогенизированные растительные масла. Уровень транс-изомеров (вредных веществ) в твердых маргаринах может достигать до 60 %. Транс-изомеры ненасыщенных жирных кислот в обмене ЛП подобны насыщенным жирным кислотам. Доказано, что их потребление (более 1 %) увеличивает риск развития и прогрессирования ИБС за счет значительного повышения уровней общего ХС и ХС-ЛНП и снижения концентрации ХС-ЛВП. Для профилактики атеросклероза рекомендуется использовать в пищу только мягкий маргарин с низким содержанием насыщенного жира и транс-изомеров ЖК (менее 1 %), выпускаемый в тубиках (маргарин-спред) и пластмассовых коробочках. Замена сливочного масла на «мягкий» маргарин снижает риск ИБС на 10 %. Однако количество потребляемого «мягкого» маргарина следует ограничить, намазывая на хлеб не более 5 г.

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

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

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

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

— **растительные станола** (не менее 3 г в день); они содержатся в соевом и рапсовом маслах, экстрактах хвойных масел; в последнее время было показано, что стеролы/станола, являясь растительными липидами, снижают уровень ХС-ЛНП в крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике. Было показано, что их регулярный прием сопровождается снижением концентрации ХС-ЛНП на 10–15 %; в настоящее время выпуска-

ются маргаины и кисломолочные продукты, обогащенные стеролами/станолами, которые могут быть полезной добавкой к гиполипидемической диете или медикаментозному лечению ГЛП.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11.2. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Всем пациентам с ДЛП и другими факторами риска рекомендуется повысить физическую активность с учетом их возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

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

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

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

11.3. ПРЕКРАЩЕНИЕ КУРЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

12. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

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

12.1. ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ)

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят

из кровотока атерогенные частицы ЛНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопrenoидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, ко-

торые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в том числе гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

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

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

12.1.1. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ

12.1.1.1. ПРАВАСТАТИН (ЛИПОСТАТ®, BMS, США)

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

12.1.1.2. Симвастатин (Зокор®, MSD, США)

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

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

12.1.1.3. ФЛУВАСТАТИН (ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ, НОВАРТИС, ШВЕЙЦАРИЯ)

Флувастатин назначается в форме замедленного высвобождения в дозе 80 мг (Лескол® Форте) один раз в день. Форма замедленного высвобождения является единственной среди всех статинов и позволяет назначать препарат вне зависимости от времени суток, при этом принимаемая доза препарата высвобождается в течение 8 часов. Данные свойства лекарственной формы обуславливают минимальную системную экспозицию (только 6 % препарата поступает в системный кровоток), а следовательно, низкий риск мышечных нежелательных явлений. Это было подтверждено результатами наблюдательного исследования PRIMO, в котором при применении высоких доз статинов мышечные нежелательные явления легкой и умеренной степени выраженности были отмечены в среднем у 10,5 % пациентов, получавших правастатин, симвастатин, аторвастатин и флувастатин в высоких дозах. У пациентов, получавших флувастатин 80 мг/сут, был отмечен наименьший риск мышечных нежелательных явлений – 5,1 %. В связи с высокой селективностью действия в

печени и метаболизмом через изоформу 2C9 цитохрома P450 флувастатин обладает минимальным риском межлекарственного взаимодействия и показан больным с пересаженными органами, получающими циклоспорин и другие цитостатики, пациентам с нефротическим синдромом, а также в комбинированной терапии с фибратами.

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

Исследование **LIPS** («Профилактическое исследование с применением Лескола») было двойным-слепым, рандомизированным, плацебо контролируемым с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики. Исходные характеристики больных были следующие: большинство мужчин (83 %), средний возраст 60 лет, средний исходный уровень общего холестерина — 5,2 ммоль/л, ХС-ЛНП — 3,4 ммоль/л. Больные были рандомизированы на две группы: прием флувастатина 80 мг/сут или плацебо. За 4 года наблюдения в основной группе коронарных событий было зарегистрировано на 22 % меньше, чем в группе плацебо. Это было одно из последних исследований с применением плацебо в качестве контроля, поскольку польза от назначения статинов была слишком очевидной. Исследование **LIPS** также показало, что польза от применения Лескола в дозе 80 мг была наиболее выражена у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (снижение риска на 34 %) и у больных с СД 2-го типа (снижение риска на 47 %).

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

12.1.1.4. АТОРВАСТАТИН (ЛИПРИМАР®, ПФАЙЗЕР, США)

Аторвастатин — полностью синтетический статин III генерации, хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях (**AVERT**, **MIRACL**, **ASCOT-LLA**, **TNT**, **IDEAL**, **PROVE-IT TIMI 22**, **ALLIANCE**, **REVERSAL**,

CARDS). В исследовании **AVERT** было показано, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 месяцев превосходит по своим конечным результатам ангиопластику коронарных артерий. Более поздние исследования (**MIRACL**, **PROVE-IT TIMI 22**) с высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) у больных с ОКС показали, что можно значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений за 16–24 месяца применения препарата. Исследования **ASCOT-LLA** и **CARDS** показали эффективность аторвастатина в дозе 10 мг в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2-го типа. **REVERSAL** — первое исследование с использованием метода внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления процесса коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

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

12.1.1.5. РОЗУВАСТАТИН (КРЕСТОР®, АСТРАЗЕНЕКА, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ)

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

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

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

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

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

В рамках программы **GALAXY** были проведены современные регрессионные исследования с использованием новых инструментальных технологий (внутрисосудистого ультразвука (**ASTEROID**), мониторинга толщины комплекса интима-медиа (**METEOR**), метода магнитно-ядерного резонанса бляшек в сонных артериях (**ORION**). В исследовании **METEOR** изучали эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 месяцев у пациентов с относительно низким риском развития атеросклероза по данным измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ). К концу исследования было отмечено прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином. Исследование **METEOR** открывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС. В исследовании **ASTEROID** (349 пациентов) с помощью метода внутрисо-

судистого ультразвука коронарных артерий оценивали объем атеромы в коронарных сосудах под влиянием терапии розувастатином в дозе 40 мг/сутки. В исследовании было достигнуто снижение уровня ХС-ЛНП на 53 %, что привело к достижению среднего уровня ХС-ЛНП, равного 1,6 ммоль/л. К концу наблюдения было зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий. У 78 % больных было продемонстрировано обратное развитие объема атеросклеротической бляшки. В исследовании **ORION** за два года лечения розувастатином 5 и 40 мг/сут было получено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40 %.

12.1.2. СТАТИНЫ-ГЕНЕРИКИ

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

12.1.2.1. ГЕНЕРИКИ СИМВАСТАТИНА

Генерики симвастатина достаточно хорошо изучены в открытых клинических исследованиях в РФ. Наибольшее число опубликованных результатов исследований посвящено оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Вазилип® (КРКА). Так, в открытом исследовании **ОСКАР**, в котором приняли участие 7098 пациентов с ИБС в возрасте $57,7 \pm 0,2$ года, в течение 8 недель приема Вазилипа в дозе 20 мг/сут наблюдалось снижение ОХС на 22,7 %, ЛНП — на 26,7 % и ТГ — на 24 %, что сопровождалось уменьшением риска ССО на 33 % (С.А. Шальнова, А.Д. Деев, 2007 г.). Положительное влияние Вазилипа в дозе 5–10 мг/сут

на морфофункциональные параметры сердца и вазодилатирующую функцию эндотелия было показано в исследовании Г.Г. Еремушкина с соавторами у пациентов с ИБС в возрасте $75,4 \pm 2,2$ года. Применение Вазилипа сопровождалось достоверным улучшением эхокардиографических показателей (уменьшение размеров и объема ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ). Назначение Вазилипа в дозе 10–20 мг в течение 24 месяцев у больных с цереброваскулярной патологией ($n = 210$) в исследовании Э.А. Мельник с соавторами привело к достоверному снижению уровня ОХС, ХС-ЛНП и повышению ХС-ЛВП, что сопровождалось достоверным улучшением когнитивной функции у этих больных по шкале MMSE. В работе О.М. Драпкиной с соавторами продемонстрировано достоверное снижение гиперлипидемии при применении Вазилипа в дозе 20 мг/сут у больных с жировым гепатозом и сопутствующей дислипидемией ($n = 30$). Через 12 месяцев терапии Вазилипом достоверно снизились уровни ОХС на 17,5 %, ТГ — на 26,3 %, ХС-ЛНП — на 27,8 %. Переносимость лечения пациентами с сопутствующей патологией печени была хорошей. В исследовании Л.Г. Гонохой назначение Вазилипа в дозе 10–20 мг/сут в течение 12 недель у больных СД 2-го типа привело к достижению целевых уровней ОХС, ХС-ЛНП у 60 % больных. Вазилип хорошо переносился больными, нежелательные явления со стороны ЖКТ были минимальными и не требовали прекращения лечения.

Другим препаратом-генериком симвастатина, который также хорошо изучен в клинических исследованиях, является Симвастол® (Гедеон-Рихтер, Венгрия). Всего в клинических исследованиях с Симвастолом (включая исследование «Эластика», 2008 г.) приняло участие более 2500 человек не только с дислипидемией, но также с ИБС, ОКС и с ревматоидным артритом. Дозы симвастола составили 10–40 мг/сут, продолжительность исследований — от 6 недель до 24 месяцев. Во всех этих работах была показана хорошая гиполипидемическая эффективность и переносимость Симвастола.

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

12.1.2.2. ГЕНЕРИКИ АТОРВАСТАТИНА

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

Из этих препаратов в открытых клинических исследованиях наиболее хорошо изучен Аторис® (КРКА, Словения). Опубликованы данные многоцентрового, открытого исследования «АТ-ЛАНТИКА», в которое были включены 655 пациентов, средний возраст которых незначительно превышал 60 лет, в 26 центрах (8 в Москве и 18 в других городах России). Продолжительность исследования составила 24 недели. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: в группе А пациенты получали Аторис в дозе 10 мг в течение 6 месяцев; в группе В — начальная доза Аториса 10 мг титровалась до 20–40–80 мг с учетом достижения целевого уровня ХС-ЛНП на протяжении 6 месяцев; группа С была контрольной, в ней проводилась обычная терапия, которая была назначена пациентам после рандомизации, включая липидснижающие препараты. В результате исследования было показано, что фиксированная доза Аториса (10 мг) снижала уровень ХС-ЛНП на 31,1 %, в группе титрования дозы ХС-ЛНП снизился на 38,6 %, в контрольной группе (другие статины) — на 24,8 %. 73 % больных в группе титрования достигли целевого уровня ХС-ЛНП, в то время как в группе контроля лишь 39 %. Частота побочных эффектов при применении Аториса не выходила за пределы 3 %.

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

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

12.1.3. ЛЕЧЕНИЕ СТАТИНАМИ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

12.1.3.1. ДЕТИ

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

В нашей стране назначение статинов у детей должно проводиться только врачами-педиатрами, с обязательной консультацией ребенка

в специализированном липидном центре, имеющем опыт ДНК-диагностики и ведения пациентов с СГХС.

12.1.3.2. ЖЕНЩИНЫ

До менопаузы женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами, что во многом обусловлено защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах нормальных значений. Однако у молодых женщин, страдающих СГХС, гиполипидемическая терапия необходима. Необходимо помнить, что статины не рекомендуется назначать женщинам, планирующим рождение ребенка, а в случае беременности немедленно прекратить их прием. В период постменопаузы терапия гиперлипидемии у женщин не отличается от таковой у мужчин. В частности, исследование 4S показало, что у женщин профилактический эффект от применения статинов выражен в большей степени, нежели у мужчин. В исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином 40 мг не зависел от пола. На сегодняшний день не получено убедительных данных о пользе гормональной заместительной терапии с использованием эстрогенов для профилактики ИБС и ее осложнений. Об этом свидетельствуют результаты больших клинических исследований HERS, Nurses' Health Study, ERA. Более того, гормональная заместительная терапия чревата тяжелыми осложнениями, такими как рак матки и грудной железы, тромбоэмболия легочной артерии.

12.1.3.3. ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ

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

Необходимо отметить, что пожилые больные подвержены большему риску побочных явлений при приеме гиполипидемических средств, поэтому коррекцию нарушений липидного обмена у них следует начинать с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности, прекращению курения. Назначение гиполипидемических препаратов показано лишь в случае безуспешности перечисленных мер, соблюдаемых по крайней мере в течение трех месяцев. При наличии по-

казаний назначать препараты следует с минимальной дозы, с постепенным ее увеличением, контролируя показатели печеночных ферментов не реже одного раза в месяц.

12.1.3.4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

Больные с СД 2-го типа представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений. Нередко у больных СД нет выраженной ГХС, однако их частицы ЛНП по сравнению с нормой более атерогенны, имеют меньший размер, большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению. Другая особенность нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа заключается в преобладании ГТГ. Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют более интенсивному образованию в печени ЛОНП и накоплению в плазме крови СЖК. Повышение концентрации липопротеинов с высоким содержанием ТГ ведет к снижению концентрации ХС-ЛВП. Все перечисленные нарушения липидного обмена ведут к формированию атерогенной дислипидемии. В ряде исследований было показано, что контроль у больных СД 2-го типа только гипергликемии предупреждает развитие в основном микрососудистых осложнений и мало влияет на предупреждение макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий). Чтобы предотвратить развитие последних, врач должен проводить адекватную терапию гиперлипидемии и артериальной гипертензии. Выбор гиполипидемических препаратов зависит от конкретной ситуации. В большинстве случаев показана терапия статинами в силу убедительных фактов, полученных в рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ИБС у больных с СД (4S, HPS, CARDS).

О назначении больным СД 2-го типа фибратов смотри соответствующий раздел.

12.1.3.5. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

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

чать начальные дозы правастатина (20 мг), аторвастатина (10 мг) и флувастатина (20–40 мг).

12.1.3.6. БОЛЬНЫЕ С ХПН И ПЕРЕСАЖЕННЫМИ ОРГАНАМИ

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

12.1.3.7. БОЛЬНЫЕ, ПЕРЕНЕСШИЕ ОПЕРАЦИИ НА СОСУДАХ СЕРДЦА

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

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

12.1.3.8. БОЛЬНЫЕ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

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

12.1.4. БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

12.1.4.1. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СТАТИНОВ

Статины назначают с осторожностью лицам с острыми заболеваниями печени, жировым гепатозом, неконтролируемым СД и клинически выраженным гипотиреозом. Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного

на фоне лечения статинами развивается острая инфекция, требующая назначения антибиотиков, или если он получил тяжелую травму, или ему планируется провести полостную операцию, если, наконец, у него развились выраженные эндокринные или электролитные нарушения. Статины не назначают женщинам репродуктивного периода, которые не пользуются адекватными методами контрацепции.

12.1.4.2. СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

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

12.1.5. СТАТИНЫ И ПЕЧЕНЬ

При терапии статинами повышение активности АСТ и АЛТ связано с дозой препарата; чем она выше, тем выше вероятность повышения печеночных ферментов. Однако даже при назначении высоких доз статинов это осложнение развивается сравнительно редко (< 2%). По данным крупного мета-анализа повышение уровня трансаминаз выше трех ВПН на терапии статинами сравнимо с плацебо и составляет менее 0,1 %. Зарубежный опыт показывает, что при умеренно повышенном уровне печеночных ферментов, при хронических заболеваниях печени вне обострения, включая неалкогольную жировую болезнь печени, статины могут применяться без повышенного риска повреждения печени. Статины при наличии показаний могут быть назначены при компенсированном циррозе печени. Декомпенсированный цирроз или острая печеночная недостаточность являются противопоказаниями для лечения статинами.

12.1.5.1. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБ)/НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (НАСГ)

Часто встречается у пациентов с ГЛП и СД 2-го типа.

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

12.1.5.2. СТАТИНЫ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

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

12.1.5.3. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ И УДХК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Данные многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС-ЛНП ($118,8 \pm 8,6$ и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответствен-

но; $p = 0,0034$). Сходные данные по снижению уровня ХС-ЛНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл соответственно, $p = 0,0037$).

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

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

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности.

- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.

- Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить.

- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы (ВПН) на терапии статинами, необходимости в их отмене нет.

- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает трех ВПН.

12.1.6. СТАТИНЫ И МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

По данным фармакокинетических и клинических исследований терапия статинами может сопровождаться реальным риском развития миопатии. Вероятность риска невысока, но она возрастает с увеличением дозы статина. Миопатия проявляется болями (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня КФК. Рабдомиолиз — крайняя степень миопатии, характеризующаяся разрушением миоцитов, резким повышением КФК, миоглобина, миоглобинурией, развитием острой почечной

недостаточности. Причина развития миопатии при проведении терапии статинами не известна. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. Потенциальная возможность вызывать миопатию характерна для всех статинов.

Риск развития миопатии возрастает:

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

Определение миопатии и рабдомиолиза (31)

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

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

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

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

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

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

12.1.7. СТАТИНЫ И ПОЧКИ

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

12.1.8. СТАТИНЫ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

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

- прием статинов не сопровождается какими-либо отрицательными проявлениями со стороны периферической нервной системы;
- статины не снижают память и когнитивную функцию;
- снижение уровня ХС-ЛНП при применении статинов не повышает риск геморрагического инсульта;
- при снижении уровня общего ХС до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.

12.2. ДЕРИВАТЫ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ФИБРАТЫ)

Классификация

В клинической практике используется 4 генерации фибратов.

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

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

Механизм действия фибратов

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

Эти препараты также способствуют умеренному снижению уровня ХС-ЛНП за счет уменьшения количества мелких плотных частиц

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

Гиполипидемическая эффективность фибратов

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

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

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

показаны положительные эффекты терапии фенофибратом на микроциркуляцию. При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутаций на 47 %, лазерного лечения диабетической ретинопатии — на 30 %, микроальбуминурии — на 15 %. Наиболее существенное влияние лечение фенофибратом оказало на диабетическую ретинопатию у больных с СД 2-го типа. В частности, было получено достоверное снижение случаев пролиферативной ретинопатии на 30 %, макулопатии сетчатки — на 31 %. Фенофибрат существенно снижал частоту прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии на 79 %. Было отмечено также снижение частоты возникновения новых случаев ретинопатии в группе больных, получавших фенофибрат. Таким образом, в исследовании FIELD было впервые показано, что фенофибрат снижает риск не только макрососудистых, но и микрососудистых осложнений у больных с СД 2-го типа, в отличие от симвастатина, терапия которым способствовала предупреждению, главным образом, макрососудистых осложнений (42).

Доказательная база фибратов

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

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

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

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

Лечение фибратами отдельных категорий пациентов

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

Предостережения и противопоказания

Фибраты должны использоваться с осторожностью у лиц с ХПН. Ципрофибрат, фенофибрат и безафибрат могут повышать уровень креатинина на 8–18 %, в меньшей степени это касается применения гемфиброзила. Дополнительная осторожность необходима при комбинированной терапии фибратов со статинами, исключение составляет фенофибрат (исследование SAFARI). Фибраты потенцируют действие антикоагулянтов и гипогликемических средств. В литературе есть сообщения о хорошей эффективности и переносимости фенофибрата и розувастатина (54).

Контроль за безопасностью терапии фибратами

Монотерапия фибратами и их комбинация со статинами обычно хорошо переносится.

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

Взаимодействие с другими препаратами

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

12.3. НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в более высоких дозах (3–5 граммов в день) она обладает гиполлипидемическим действием, снижая в равной степени уровни ХС и ТГ.

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

Классификация

Никотиновая кислота (ниацин)
 Аципимокс
 Ниаспан
 Эндурацин
 Адвикор

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

Механизмы действия

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

Фармакокинетика

60–76 % принятой дозы НК быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30–60 минут после назначения обычных форм НК и через 4–5 часов для форм НК замедленного высвобождения. До 90 % принятого пер os препарата выделяется с мочой как в нативном виде, так и в виде метаболитов. Есть данные, что действие НК более выражено у женщин, чем у мужчин, из-за особенностей метаболизма этого препарата в зависимости от пола.

Гиполипидемическая эффективность

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

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

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

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

Побочные явления, наблюдаемые при приеме НК

При приеме НК возможно развитие следующих побочных явлений:

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

Покраснение кожи связано с периферической вазодилатацией сосудов кожи. Дилатация кожных сосудов — следствие выброса простагландинов (простаглицлин, простаглицлин D2 и E2). На фоне лечения НК нередко возникают кожные побочные эффекты: сухость, ихтиоз и acanthosis nigricans. Кроме того, никотиновая кислота является витамином группы В (никотинамид — дериват НК) и применяется для профилактики и лечения авитаминоза. НК активизирует фибринолитическую систему. В больших дозах НК снижает экскрецию мочевой кислоты (может спровоцировать приступ подагры) и ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с СД.

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

Доказательная база для препаратов никотиновой кислоты

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

По результатам проекта **CDP** прием ниацина в дозе 3 г в день в течение нескольких лет сопровождался снижением ССС на 11 % по сравнению с группой плацебо. В исследованиях **CLAS I и II** с ангиографическими конечными точками в группе пациентов, принимавших ниацин с колестиполом, наблюдали регрессию атеросклероза или стабилизацию атером в коронарных артериях по сравнению с группами, принимавшими плацебо. В исследовании **HATS** с применением комбинированной терапии симвастатином 10–20 мг с ниацином 1 г/сут в течение трех лет было получено замедление прогрессирования атеросклероза по данным повторной количественной ангиографии. В настоящее время завершены клинические исследования препарата ларопипрант (Кордаптив), таблетка которого состоит из двух активных веществ (никотиновая кислота и ингибитор рецепторов DPI). По предварительным данным применение ларопипранта не сопровождается развитием побочных эффектов, присущих кристаллической форме НК (покраснение кожи).

Применение никотиновой кислоты у отдельных категорий больных

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

Предостережения и противопоказания

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность следует соблюдать при

назначении НК пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются гипотония, подагра, СД 2-го типа. По данным контролируемых исследований не отмечено тератогенного действия НК у женщин в первом триместре беременности. Однако не рекомендуется применять НК беременным и кормящим женщинам. В настоящее время нет убедительных клинических данных о хорошей переносимости и безопасности приема НК у детей младше 16 лет. Формы замедленного высвобождения НК (ниаспан, эндурацин) не должны назначаться молодым людям моложе 18 лет, а препарат Адвикор — лицам моложе 21 года. У пожилых пациентов эффективность и переносимость НК в форме замедленного высвобождения такая же, как и у лиц более молодого возраста.

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

Для минимизации побочных эффектов и повышения приверженности к лечению рекомендуется:

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

Ниацин (никотиновая кислота замедленного высвобождения) принимается 1–2 грамма 2–3

раза в день. Для снижения риска гепатотоксичности для длительного лечения ниацин применяют в малых дозах.

12.4. СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (ИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ)

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

Классификация

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

Механизм действия

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

Гиполипидемическая эффективность

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

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

Доказательная база секвестрантов ЖК

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

Лечение отдельных категорий пациентов

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

Побочные эффекты секвестрантов ЖК

Терапия секвестрантами ЖК нередко осложняется побочными эффектами, наиболее характерными из которых являются: запоры, метеоризм, изжога, диспепсия и неприятные вкусовые ощущения. В исследовании LRC-CPPT эти побочные эффекты отмечались у 39 % пациентов, однако в течение дальнейших 7 лет наблюдения о запорах сообщали только 8 % пациентов. При приеме высоких доз холестирамина (24 г/сут) отмечены случаи гиперхлоремического ацидоза, тем не менее секвестранты ЖК относятся к категории относительно безопасных препаратов, поскольку не поступают в кровоток. Колесевелам (последняя генерация секвестрантов ЖК) имеет меньшее количество побочных явлений. При его назначении в суточной дозе 3,75 г (6 таблеток) запоры и диспепсия отмечались лишь у 7 % пациентов.

Предостережения и противопоказания

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

Контроль за безопасностью терапии

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

12.5. ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Классификация

Омакор — единственный из зарегистрированных в России рецептурный препарат омега-3 ПНЖК. Одна капсула препарата представляет собой концентрат, в 1 г которого содержится 90 % незаменимых (эссенциальных) омега-3 ПНЖК в виде этиловых эфиров. Эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты являются основными (84 %) компонентами препарата Омакор, остальные 6 % составляют другие длинноцепочечные омега-3 ПНЖК.

Механизмы действия

Омега-3 ПНЖК снижает содержание ТГ плазмы крови за счет частичного подавления секреции ЛОНП печеночными клетками и усиления катаболизма ХМ в плазме крови. Кроме того, препарат воздействует на гемостаз, вмешиваясь в процесс синтеза тромбоксана А₂ и других эйкозаноидов, вызывает модификацию

жирнокислотного состава в фосфолипидах клеточных мембран. Есть данные о влиянии омега-3 ПНЖК на инозитоллипидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах. Возможно, именно этими механизмами действия омега-3 ПНЖК можно объяснить результаты по снижению частоты фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, полученные в итальянском исследовании GISSI PREVENZIONE (см. ниже).

Доказательная база применения омега-3 ПНЖК

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

Определенный интерес вызывают результаты другого рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность добавления Омакора 2 г/сут у пациентов за 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования и вплоть до выписки (17 дней). Оказалось, что у лиц, принимавших Омакор, было достоверно меньше частоты фибрилляции предсердий (–54 %, $p = 0,013$).

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

Лечение отдельных категорий пациентов

Вторичная профилактика ИМ препаратами омега-3 ПНЖК (в сочетании с другими стандартными методами лечения) по 1 капсуле (1 г) в сутки; эндогенная гипертриглицеридемия в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности 2–4 капсулы (2–4 г) в сутки; гипертриглицеридемия IV фенотипа (в качестве монотерапии, возможно повышение

уровня ХС-ЛНП), лечение дислипидемии фено-типа *lib/ III* (в комбинации со статинами в случае, когда концентрация ТГ остается высокой).

Предостережения и противопоказания

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

Контроль за безопасностью терапии

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

Взаимодействие с другими препаратами

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

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

12.6. ИНГИБИТОР КИШЕЧНОЙ АБСОРБЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ЭЗЕТИМИБ

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

Механизм действия

Эффект эзетимиба заключается в ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. Эзетимиб не влияет на интестинальную абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов. Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюкуроновой кислотой и образует метаболит более активный в отношении ингибирования абсорбции ХС, чем эзетимиб. Глюкуронид эзетимиба вступает в энтерогепатическую циркуляцию с периодом полужизни в плазме око-

ло 22 часов. Эзетимиб локализуется в кишечнике на поверхности энтероцитов и блокирует специфический белок (белок Ньюмана-Пика (Newman-Pick 1)), способствующий транспорту ХС из просвета кишечника. Эзетимиб не влияет на активность желудочной и панкреатической липаз (как орлистат), не влияет на метаболизм желчных кислот (как ионообменные смолы), не влияет на проницаемость мицелл (как маргарины на основе растительных стеролов). Поскольку период полужизни препарата составляет 22 часа, это дает основание назначать его один раз в сутки, утром или вечером. Эзетимиб не катаболизируется через изоформы цитохрома P-450, 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при комбинированном назначении эзетимиба с препаратами, метаболизирующимися через перечисленные изоформы цитохрома P-450.

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

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

Комбинация эзетимиба с симвастатином повышает возможность достижения целевых уровней ХС-ЛНП с 15 до 91 %.

Комбинированная терапия с фибратами. К настоящему времени имеются лишь единичные данные по эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с фибратами, в соответствии с которыми комбинация Инеджи (эзетимиб 10/симвастатин 20 мг в одной таблетке) с фенофибратом 160 мг позволяет снизить уровень ТГ до 50 %, ХС-ЛНП — на 45,8 % и повысить уровень ХС-ЛВП на 18,7 % (48).

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

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

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

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

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

В исследовании SEAS изучали влияние комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/ симвас-

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

Особенности применения эзетимиба у отдельных категорий пациентов:

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

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

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

8 января 2009 года Food and Drug Administration (FDA, USA) опубликовало официальное заявление по анализу безопасности исследования ENHANCE. Результаты исследования ENHANCE не меняют позицию FDA о том, что повышенный уровень ХС-ЛПН — это риск кардиологических заболеваний и то, что снижение уровня ХС-ЛНП уменьшает риск кардиологических заболеваний. Уровень ХС-ЛНП снизился на 56 % у группы, принимавшей ИНЕДЖИ (эзетрол 10 мг/ симвастатин 80 мг в одной таблетке), и на 39 % в группе симвастатина 80 мг/сут (разница достоверна). Позиция FDA заключается в том, что пациенты не должны прекращать прием Эзетрола и ИНЕДЖИ или других медикаментов, снижающих холестерин, и им следует

обратиться к лечащему врачу в случае возникновения вопросов по эффективности и безопасности такого лечения. Продолжающееся исследование под названием **IMPROVE-IT** изучает эффективность препарата **ИНЕДЖИ** в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ишемической болезни и инсульта) в сравнении с применением симвастатина в отдельности. В это многоцентровое исследование включено 18 000 пациентов после ОКС, результаты ожидаются к 2012 году.

Предостережения и противопоказания

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

Контроль за безопасностью терапии эзетимбом

Повышение ферментов АСТ/АЛТ при монотерапии эзетимбом развивается в 0,5 %, а в комбинации со статинами — в 1,7 % случаев. Монотерапия эзетимбом в редких случаях может сопровождаться головной болью, болями в животе, запором, диареей, метеоризмом, тошнотой, миалгией. Крайне редко наблюдали ангионевротический отек и сыпь (0,0001 и 0,001 %, соответственно). При монотерапии эзетимбом частота гиперферментемии не различается по сравнению с плацебо (0,5 и 0,3 %). При комбинированной терапии частота повышения печеночных ферментов не превышает 1,3 %, при монотерапии статинами — 0,4 %. Повышение трансаминаз печени бывает транзиторным и проходит после отмены препарата. Клинически значимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), по данным завершенных исследований, бывает крайне редко как при монотерапии статинами, так и в комбинации эзетимб/статины.

Взаимодействие с другими препаратами

Как уже говорилось, эзетимб не взаимодействует с изоформами цитохрома P-450. Эзетимб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, пероральных контрацептивов, толбутамида.

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

12.7. КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Комбинированная гиполипидемическая терапия, как правило, назначается в случаях, ког-

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

Комбинированная терапия при гиперхолестеринемии II а, II б типа

Комбинация статинов с секвестрантами ЖК являлась стандартом в лечении больных с СГХС в 80–90-е годы прошлого века. В исследованиях с оценкой результатов по данным повторной количественной ангиографии (CLAS I-II FATS USSF SCORE) за 2 года интенсивной комбинированной терапии регрессия размеров атеросклеротической бляшки в коронарных артериях наблюдалась у 18 % пациентов, в то время как в контрольных группах регрессия встречалась в два раза реже. Наоборот, частота прогрессирования атеросклеротических изменений наблюдалась чаще в контрольной группе, нежели в основной (44 и 29 % соответственно). В настоящее время комбинация секвестрантов ЖК со статинами применяется все реже. Современный препарат из класса секвестрантов ЖК колесевелам обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого класса, поэтому его чаще применяют в комбинированной терапии со статинами. Так, было показано, что комбинация колесевелама в дозе 3,8 мг с симвастатином в дозе 10 мг снижала уровень ХС-ЛНП на 42 % (50). В научной литературе есть указание на успешное применение комбинированной терапии холестирамина с правастатином (51), ловастатина с колестиполом (52). Как уже упоминалось в разделе 12.4, в России ионообменные смолы (холестирамин, колестипол, колесевилам) не зарегистрированы, хотя есть надежда, что в обозримом будущем будет зарегистрирован препарат колесевелама.

Комбинированная терапия статинами с эзетимбом (см. раздел 12.6)

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

При ГТГ I, III, V типов комбинированная терапия нередко назначается для предупреждения острого панкреатита (Miller M., 2000). Считается, что риск развития острого панкреатита резко возрастает при уровне ТГ более 10 ммоль/л. При I типе ГЛП в плазме крови пре-

обладают ХМ, что сопровождается выраженной ГТГ (50–100 ммоль/л). Фармакотерапия при этом типе ГЛП ограничена и сводится, главным образом, к экстракорпоральным процедурам (плазмаферезу). «Точки приложения» при фармакотерапии ГЛП I-V типов:

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

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

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

• с учетом особенностей фармакокинетики предпочтительнее для комбинированной терапии назначать безафибрат и фенофибрат, нежели гемфиброзил и ципрофибрат.

Комбинированная терапия статинами и никотиновой кислотой

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

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

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

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

13. ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

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

Определение и оценка приверженности

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

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

Факторы, влияющие на приверженность

Неприверженность — это осознанное решение, принятое пациентом в результате собственного анализа затрат/выгод, оценки соотношения (стоимость+риск)/польза вмешательства на основании собственных представлений и доступной информации. Низкая приверженность наблюдается вне зависимости от возраста, пола, образовательного и социально-экономического статуса, заболевания, тяжести состояния, причины ее многочисленны. При хронических заболеваниях приверженность снижается с течением времени. Все причины, определяющие приверженность к рекомендациям, классифицируют как связанные с пациентом, врачом, характером самой терапии, организационные.

Факторы, влияющие на приверженность к лечению, связанные с пациентом

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

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

Врачам необходимо соотносить свою тактику со степенью готовности пациента к изменениям поведения: стимулировать к переходу на более высокую ступень, поддерживать в случае рецидива. Для применения соответствующих подходов необходимо определить, на какой стадии находится пациент. Вначале следует выяснить, изменил ли пациент что-нибудь в своем образе жизни в связи с выявленным заболеванием. Если нет, то намеревается ли изменить? Пациент, который на данном этапе не собирается ничего менять, находится на первой стадии (безразличия). У пациента, планирующего изменения образа жизни, следует выяснить, когда именно он планирует начать реальные действия. Отсутствие определенных сроков соответствует стадии размышления, а намерения начать изменения в течение ближайшего месяца свидетельствуют о стадии подготовки. Напротив, если пациент уже изменил образ жизни, важно определить, насколько ему удастся поддерживать достигнутые изменения. Пациент, которому это удастся в течение, по крайней мере, 6 месяцев, находится на стадии удержания. Неспособность поддерживать изменение образа жизни в течение 6 месяцев указывает на стадию действия.

Проблемы приверженности, связанные с врачом. Терапевтическая инертность

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

Проблемы приверженности, связанные с организацией здравоохранения

Влияние социально-экономических факторов на комплаентность пациентов варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. Цена становится определяющей, когда затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрыва-

ются пациентами и они не способны выкупить назначенные препараты.

Проблемы приверженности, связанные с характером терапии. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии — один из основных факторов, определяющих приверженность лечению. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью, что может быть связано с большей стоимостью многокомпонентной терапии, сложным режимом приема, субъективным неприятием больного. Прием лекарственных препаратов один, максимум два раза в день значительно улучшает приверженность. Исследования показывают, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного этому лечению.

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

Таблица 5

Пути разрешения проблем приверженности к лечению

Информирование пациента о заболевании и лечении • Оценить понимание и принятие заболевания пациентом, его ожидания от длительного наблюдения и лечения. • Обсудить имеющиеся сомнения и прояснить непонятные вопросы. • Информировать пациента об уровне его липидов. • Согласовать с пациентом целевые уровни липидов. • Информировать пациента о рекомендованных изменениях образа жизни, терапии и обеспечить его письменной информацией о назначениях. • Выявлять проблемы, которые беспокоят пациента, предоставлять ему возможности выработать стратегию поведения для выполнения рекомендаций. • Подчеркивать необходимость длительного лечения, несмотря на достижение целевых уровней липидов.
Подбор индивидуального режима терапии • Вовлекать пациента в принятие решений. • Определять вместе с пациентом реальные краткосрочные цели в отношении изменения образа жизни и лечения. • Включать терапию в образ жизни пациента. • Обсуждать с пациентом возможные побочные эффекты препаратов. • Поощрять самоконтроль. • Минимизировать стоимость терапии.
Закрепление достигнутого • Обсуждать с пациентом уровень его липидов во время каждого визита. • На каждом визите контролировать соблюдение пациентом рекомендаций, предупреждать пациента об этом. • Поощрять поведение, направленное на достижение контроля липидов. • Убедиться, что пациент понял рекомендации в отношении режима терапии. • Назначать пациенту дату следующего визита, прежде чем он покинет кабинет. • Использовать памятки, напоминать пациенту о предстоящем визите по телефону, электронной почте. • Планировать более частые визиты для пациентов, не приверженных к лечению. • Устанавливать контакт с пациентами, пропустившими визит.
Обеспечение социальной поддержки • При согласии пациента обучать членов его семьи для обеспечения ежедневной поддержки в достижении контроля липидов. • Организовать группы пациентов для улучшения взаимной поддержки и мотивации.
Взаимодействие с другими специалистами • Использовать навыки и знания медсестер, фельдшеров, фармацевтов, диетологов. Направлять пациента к специалистам для углубленного консультирования по определенным проблемам

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

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

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

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

Взаимоотношения врача и пациента, основанные на доверии, уважении и понимании, способствуют повышению приверженности, удовлетворенности пациентов и улучшению состояния здоровья. Пациент рассматривается как

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

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

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

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

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

14. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

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

Успешное использование плазмафереза в лечении пациентов с гомозиготной формой СГХС было впервые описано в 1975 году. Лечение значительно увеличило продолжительность жизни по сравнению с пациентами, не леченными плазмаферезом. В 1981 году Stoffel et al. создали иммуносорбционные колонки, способные селективно извлекать из плазмы крови человека только ЛНП (аферез ЛНП).

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

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

В настоящее время в мире широко применяются различные методы лечения тяжелых форм атеросклероза, включая иммуносорбцию ЛНП и Лп(а), КДФ, ПС, ГС, преципитацию ЛНП гепарином.

ИС ЛНП (аферез ЛНП) применяется в мире уже более 20 лет. Во время процедуры плазма протекает поочередно через две иммуносорбционные колонки. Процедуры проводят с интервалом 1 раз в неделю у больных с гомозиготной ГХС и 2–3 раза в месяц у больных с гетерозиготной ГХС. Данный метод лечения позволяет селективно удалять из плазмы крови пациента атерогенные ЛНП, а также Лп(а), сохраняя при

этом в плазме необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, ЛВП. Большое количество неконтролируемых исследований в мире отражает этические трудности рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, несмотря на длительную максимальную терапию холестеринснижающими препаратами. При этом несколько контролируемых исследований подтверждают высокую эффективность афереза ЛНП у пациентов с СГХС и другими формами рефрактерной ГХС по сравнению с традиционной терапией лекарственными средствами.

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

Наряду с улучшением биохимического профиля у многих больных наблюдали регрессию кожных ксантом, прекращение или существенное снижение частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. По результатам селективной КАГ в 82 % отмечена стабилизация и даже регрессия атеросклеротического процесса и лишь у 18 % отмечено его прогрессирование. Ни в одном из наблюдений не отмечено появления новых стенозов. Отмечена хорошая переносимость афереза ЛНП с отсутствием каких-то серьезных осложнений.

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

КДФ выполняется путем отделения плазмы на сепараторе клеток крови, которая затем протекает через плазменный фильтр, разделяясь на концентрат, содержащий ЛНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая ЛВП, IgG, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациентам. В отличие от ИС ЛНП каскадная плазмафильтрация является менее селективным мето-

дом вмешательства, что, однако, для пациентов, страдающих ИБС и повышенной вязкостью крови, имеет свои преимущества. Метод более прост в техническом исполнении и является менее дорогостоящим, чем ИС.

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

Преципитация ЛНП гепарином (HELP)

Метод разработан немецкими учеными. В его основе лежит свойство гепарина при определенных условиях осаждать липиды и липопротеины, фибриноген, СРБ и ряд других биохимических параметров. Этот вид лечения получил широкое распространение во всем мире и применяется в 125 центрах Европы, Азии и Америки. HELP терапия оказалась особенно полезной у больных, страдающих ИБС рефрактерной к традиционной терапии и имеющих высокую концентрацию фибриногена. Достижение хороших клинических результатов связано не только с удалением ХС-ЛНП, но и фибриногена, высокая концентрация которого рассматривается в качестве независимого ФР развития неблагоприятных исходов у больных с ИБС. После проведения процедуры концентрация ХС-ЛНП, Лп(а), фибриногена и СРБ снижается в среднем на 60–70 %. HELP процедура улучшает функцию эндотелия артерий. По данным РЕТ одна процедура HELP увеличивает коронарный и мозговой кровоток в среднем на 20 %. В одном из клинических исследований сравнивались две группы больных с ИБС по 186 пациентов в каждой: первая группа получала HELP терапию, вторая оптимальную медикаментозную терапию. Наблюдение длилось 5 лет. В первой группе число коронарных осложнений оказалось на 85 % меньше, чем во второй группе. Выраженные гемореологические эффекты процедуры позволяют применять ее с целью предотвращения окклюзии сосудов у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование. Проблема широкого применения HELP терапии в широкой клинической практике (как и всех экстракорпоральных процедур) состоит в их высокой стоимости и необходимости приобретения дорогостоящей аппаратуры и расходного материала.

Аферез ЛНП на декстран-сульфат-целлюлозе (ДС) впервые выполнен в 1984 году в Японии,

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

Прямая адсорбция ЛНП из крови (DALI)

Этот метод в отличие от предыдущих не требует разделения крови на плазму и клеточные элементы; кровь непосредственно протекает через сорбент, который связывает ХС-ЛНП Лп(а), приводя к уменьшению их концентрации в среднем на 60–70 % без изменения уровня ХС-ЛВП и фибриногена. Метод впервые был применен в Германии в 1996 году и в настоящее время проведено 150 000 процедур 650 пациентам с ДЛП и ИБС в 20 странах. Терапия с применением метода DALI существенно снижала частоту ССО* (ИМ и необходимости в проведении аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий). Терапию методом DALI нужно проводить с осторожностью у больных, принимающих ингибиторы АПФ, из-за опасности развития выраженной гипотонии (во время процедуры значительно возрастает концентрация брадикинина в крови).

Плазмаферез (ПА)

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

Метод относительно прост в техническом исполнении и может выполняться в большинстве крупных больниц и клиник. Показаниями для его проведения является семейная и вторичная ГТГ, осложнившаяся острым панкреатитом или прогрессированием хронического панкреатита. Однако метод показан и при других нарушениях липидного обмена, например у больных, рефрактерных к медикаментозной терапии или не переносящих ее в силу различных причин. Рабдомиолиз — тяжелейшее осложнение терапии статинами, является прямым показанием к проведению плазмафереза. К недостаткам плазмафереза нужно отнести необходимость проведения адекватного замещения удаляемой плазмы электролитным раствором, 5 % раствором альбумина или донорской плазмой. Проведение

ПА в большом объеме в условиях нынешнего дефицита этих компонентов и опасности контаминации замещающих растворов вирусами гепатита, СПИДа и т.п. становится все более и более проблематичным.

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

Показания для афереза ЛНП

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

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

Особенности проведения афереза ЛНП у детей

Своевременное начало лечения методами афереза ЛНП предотвращает развитие ИБС у детей, страдающих тяжелыми формами СГХ. Детям до 10 лет нельзя проводить терапию стати-

нами из-за их системного действия и опасности повлиять на стероидогенез, поэтому аферез ЛНП, лишенный системного влияния на организм, является безальтернативным видом лечения СГХС у детей. Основное условие – ребенок должен иметь вес не менее 20 кг.

Особенности проведения афереза ЛНП у беременных

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

Влияние афереза ЛНП на атеросклеротический процесс в коронарных артериях

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

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

Клиническая эффективность применения афереза ЛНП и Лп(а)-афереза в лечении пациентов с СГХС, оцениваемая по данным литературы, составляет 70 % снижения различных коронарных осложнений в группе афереза ЛНП в сочетании с лекарственной терапией по сравнению с группой медикаментозной терапии. В исследовании LAARS было показано улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных, получавших аферез ЛНП, но не в группе лекарственной терапии. На фоне терапии Лп(а)-аферезом величина ТИМ увеличивалась в группе лекарственной терапии и уменьшалась в группе афереза ЛНП.

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

1. Гомозиготная форма СГХС — абсолютное показание.

2. Гетерозиготная форма СГХС — тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии и/или непереносимость лекарственных препаратов.

3. Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС.

4. Гипер Лп(а) холестеринемия (более 60 мг/дл) у больных с ИБС, в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС.

4. Рефрактерные к терапии ДЛП у больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий или операцию АКШ, с целью предотвращения рестенозов и окклюзии шунтов и стентов.

Противопоказания:

1. Непереносимость экстракорпорального кровообращения.

2. Пациенты (дети) весом менее 20 кг.

3. Кровоточивость или невозможность использования гепарина.

4. Аллергия на компоненты процедуры.

5. Выраженные нарушения гемодинамики, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца.

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

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

15. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

19. JUPITER Study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003; 108: 2292-2297.
20. Thompson G.R., Lowenthal R., Myant R. Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975, 1, 1208-11.
21. Thompson G.R., Myant N.B., Kilpatrick D., Oakley C.M., Raphael M.G., Steiner R.E. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br. Heart. J.* 1980, 43, 680-8.
22. Thompson G.R., Miller J.P., Breslow J.L. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br. Med. J.* 1985, 291, 1671-3.
23. Kroon A.A., Aengevaeren W.R., van der Werf T. et al. LDL-apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 93:1826-35.
24. Blackburn D.F., Dobson R.T., Blackburn J.L., Wilson T.W. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(8):1035-43.
25. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
26. Schedlbauer A., Schroeder K., Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2007; 24:380-387.
27. McKenney J.M. et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97:89C-94C.
28. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:6C-26C.
29. Vaughan C.J. et al. Update on statins: 2003. *Circulation*, 2004; 110:886-892.
30. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97:52C-60C.
31. Gotto A.M.Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:3C-5C.
32. Thompson P.D. et al. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97:69C-76C.
33. Despres J. et al. Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels: a 12-week randomized trial. *J. Intern. Med.* 2002:490-499.
34. Feher M.D., Caslake M., Foxton J. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res. Rev* 1999; 15:395-99.
35. Steinmetz A. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996;27:563-570.
36. Mikhailides D.P. et al. Prothrombotic and lipoprotein variables in patients attending a cardiovascular risk management clinic: response to ciprofibrate or lifestyle advice. *Int. Angiol.* 1998; 17:225-33.
37. Baskes L.M. et al. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy*. 2007; 27(3): 412-24.
38. Evans M., Anderson R.A., Graham J. et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000 Apr 18; 101(15):1773-9.
39. M.J. Chapman Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;171:1-13.
40. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Current. Med. Res. Opinion*. 2002; 18(5):269-276.
41. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007; 67(1):121-153.
42. Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. *Lancet* 2003; 361(14):2005-16.
43. Russell S. et al. Diabetes Care Publish Ahead of Print published online ahead of print November 4, 2008.
44. Drugs, Fenofibrate, 2007; 67(1): 121-153.
45. Stone N., Blum C., Winslow E. Management of Lipids in Clinical Practice. 1997.
46. Calo L. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Card.* 2005; 45:1723-8.
47. Davidson M.N. et al. *Am Coll. Cardiol.* 2002; 40:2125-34.
48. Farnier M. *Eur Heart J.* 2007; 153(2):335e1-8.
49. Kastelein J., Akdim F. et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl. J. Med.* 2008; 358:1431-43.
50. Knapp H.H. et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Med* 2001;110:352-360.
51. Tsai C.H. et al. *J. Clin. Biochemistry and Nutrition* 1995; 19(2):115-121.
52. Tonstad S. et al. Effectiveness of low-dose lovastatin combined with low-dose colestipol in moderate to severe primary hypercholesterolemia. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1993; Aug; 53(5):457-63.
53. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98(3):427-8).
54. Durrington P.N., Tuomilehto J., Hamann A. et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patient with combined hyperlipidaemia. *Diabetes. Res. Clin. Practice*. 2004; 64(2): 137-51.
55. Singh I.M. et al. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786-798.
56. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 1583-592.
57. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J. et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004; 110:3512-3517).