Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

В. С. Гуревич, С. А. Уразгильдеева, А. В. Трегубов, М. В. Музалевская

АТЕРОГЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

(диагностика, профилактика и лечение)

Учебное пособие

Утверждено Ученым советом Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова и учебно-методической комиссией по УГСН 31.00.00 «Клиническая медицина» Санкт-Петербургского государственного университета в качестве дополнительной литературы для обучающихся медицинских вузов и факультетов, клинических ординаторов, аспирантов и практикующих врачей

Под научной редакцией и при участии

засл. врача РФ., д. м. н. проф. Ю. С. Титкова

и засл. врача РФ., д. м. н. проф. Я. А. Накатиса

Санкт-Петербург
НП-Принт
2022

УДК [616-008.9-07-08+577.125.8](07)
ББК 52.5я7
А92

Рецензенты:

Филиппов Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор
Берштейн Леонид Львович, доктор медицинских наук, профессор

Гуревич, В.С.
Атерогенные дислипидемии. Диагностика профилактика и лечение: учебное пособие /
А92 В. С. Гуревич, С. А. Уразгильдеева, А. В. Трегубов, М. В. Музалевская / под науч. ред. Ю. С. Титкова и Я. А. Накатиса; Северо-Западный окружнойнаучно-клинический центр им. Л. Г. Соколова, ФМБА Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет. – Санкт-Петербург : НП-Принт, 2022. – 196 с. Текст : визуальный (непосредственный).

ISBN 978-5-6048546-8-6

Учебное пособие посвящено вопросам патогенеза атеросклероза, характеристике различных атерогенных нарушений липидного обмена, методам обследования больных с дислипидемиями и подбора гиполипидемической терапии. Описаны все группы гиполипидемических средств, приведены результаты клинических исследований по эффективности и безопасности их применения. Подробное освещение проблемы атерогенных дислипидемий способствует созданию более полной картины современных знаний как об атеросклерозе в целом, так и о возможностях липидснижающей терапии в конкретных клинических ситуациях.
Предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов и факультетов, клинических ординаторов, аспирантов и практикующих врачей — кардиологов и терапевтов.

АВТОРЫ

Гуревич Виктор Савельевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова ФМБА РФ;

Уразгильдеева Сорейя Асафовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, врач-кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова ФМБА РФ

Трегубов Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-педагогического отдела научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, врач-кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова ФМБА РФ;

Музалевская Мария Вячеславовна — врач-кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Северо-западного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова ФМБА РФ;

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения……5
Введение……..8
1. Патогенез атеросклероза ……...9
2. Эпидемиология атеросклероза ……...15
3. Факторы риска атеросклероза ……19
4. Категории сердечно-сосудистого риска ……30
5. Атерогенные нарушения липидного обмена ……38
5.1. Липиды и липопротеиды плазмы крови ……38
5.2. Количественное определение липидов плазмы крови ……..42
5.3. Классификации дислипидемий ……...43
5.4. Семейные гиперлипидемии ……47
6. Медикаментозное лечение дислпидемий……...58
6.1. Принципы гиполипидемической фармакотерапии ……...58
6.2. Гиполипидемические лекарственные препараты ……..63
6.2.1. Статины …….. 64
6.2.2. Фибраты ……83
6.2.3. Секвестранты желчных кислот ……86
6.2.4. Ингибиторы абсорбции холестерина …….. 87
6.2.5. Ингибиторы ПКСК-9 …… 88
6.2.6. Препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК) ……...91
6.2.7 Антиатерогенное действие других кардиологических препаратов ……...94
6.2.8. Перспективные гиполипидемические препараты ……..96
6.2.9. Перспективные гиполипидемические препараты ……101
6.3. Лечение дислипидемий у отдельных категорий пациентов……106
6.3.1. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа ……..106
6.3.2. Лечение дислипидемий у женщин ……112
6.3.3. Коррекция дислипидемий у детей и подростков ……..114
6.3.4. Лечение дислипидемий у пациентов пожилого возраста ……... 115
7. Немедикаментозные методы лечения дислипидемий……129
7.1. Диетотерапия ……...129
7.2. Модификация образа жизни (общие поожения)……...136
7.2.1.Регулярная физическая активность и метаболизм липидов ……138
7.2.2. Отказ от курения …….. 146
7.3. Эфферентные методы лечения дислпипидемий ……..146
8. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза ……...159
Вопросы итогового программированного контроля …….. 166
Материалы для самоподготовки ……...177
Литература……...178
Ответы на вопросы к клиническим задачам ……...182
Ключи к ответам на вопросы итогового программированного контроля ……193

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД — артериальное давление.
АГ — артериальная гипертензия.
АЛТ — аланинаминотрансфераза.
АСТ — аспарарагинминотрансфераза.
АССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное атеросклерозом.
АХАТ — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза.
АЦЛ — АТФ-зависимая цитратная лиаза.
АТ — ангиотензин.
АТТ — антитромботическая терапия.
БАД — биологически активная добавка.
ВГН — верхняя граница нормы.
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов.
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.
ГБ — гипертоническая болезнь.
ГГТП — гамма-глютамилтрансфераза.
ГЗТ — гормон-заместительная терапия.
ГКП — гепариновая криоплазмапреципитация.
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.
ГЛП — гиперлипидемия.
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метил-глютарил-коэнзим А.
ГТГ — гипертриглицеридемия.
ГХС — гиперхолестеринемия.
ДАД — диастолическое артериальное давление.
ДИ — доверительный интервал.
ДЛП — дислипидемия.
ЖК — жирные кислоты.
ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.
ИБС — ишемическая болезнь сердца.
ИМ — инфаркт миокарда.
ИМТ — индекс массы тела.
КА — коэффициент атерогенности.
КАГ — коронароангиография
КИ — индекс коронарного кальция.
КТ — компьютерная томография.
КФК — креатинфосфокиназа.
КШ — коронарное шунтирование.
ЛВП — липопротеид высокой плотности.
ЛЖ — левый желудочек сердца.

ЛНП — липопротеид низкой плотности.
ЛОНП — липопротеид очень низкой плотности.
ЛП — липопротеид/липопротеин.
Лп(а) — липопротеин (а).
ЛПЛ — липопротеинлипаза.
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.
ЛПП — липопротеид промежуточной плотности.
МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10 пересмотр.
МС — метаболичесекий синдром.
МТП — микросомальный триглицеридтранспортный белок-переносчик (Microsomal triglyceridetransferprotein).
НОА — национальное общество по изучению атеросклероза.
НК — никотиновая кислота.
НПВП — нестероидное противовоспалительное средство.
Ок-ЛНП — окисленный липопротеин низкой плотности.
ОКС — острый коронарный синдром.
ОИМ — острый инфаркт миокарда.
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.
ОР — отношение рисков.
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота.
ω-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенная жирная кислота.
ПКСК-9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.
ПФ — плазмаферез.
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
РКИ — рандомизированое клиническое исследование.
РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии.
САД — систолическое артериальное давление.
САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы.
СЖК — секвестранты желчных кисло.
СС — сердечно-сосудистый.
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.
ССС — сердечно-сосудистая смертность.
С-РБ — С-реактивный белок.
СД — сахарный диабет.
СГХС — семейная гиперхолестеринемия.
СКФ — скорость клубочковой фильтрации.
СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле ChronicKidney DiseaseEpidemiologyCollaboration.
ТГ — триглицериды.
ТИА — транзиторная ишемическая атака.
ТТГ — тиреотропный гормон.
УЗИ — ультразвуковое исследование.

ФЛ — фосфолипиды.
ФР — факторы риска.
ХБП — хроническая болезнь почек.
ХМ — хиломикроны.
ХС — холестерин.
ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.
ЦОГ-2 — циклоксигеназа-2.
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.
ЧСС — частота сокращений сердца.
ЭКГ — элекрокардиография.
AACE — AmericanAssociationofClinicalEndocrinologist (Американская ассоциация клинических эндокринологов).
ACE — AmericanCollegeofEndocrinologist (Американский колледжэндокринологов).
AHA — AmericanHeartAssociation (Американскаяассоциациясердца).
ANGPTL3 — Angiopoietin-likeprotein 3 (ангиопоэтин-подобный белок 3).
CETP — Cholesterylestertransferprotein (белок, переносящийэфирыхолестерина).
CYP3A4 — фермент 3А4 семейства цитохромов Р450.
CYP2C8 — фермент 2С8 семейства цитохромов Р450.
CYP2C9 — фермент 2С9 семейства цитохромов Р450.
GLUT-2 — Glucosetransporter (белок-переносчик глюкозы), тип 2.
GLUT-4 — Glucosetransporter (белок-переносчик глюкозы), тип 4.
GPIIb/IIIa — гликопротеиновый рецептор типа IIb/IIIa.
ESC — EuropeanSocietyofCardiology (Европейское общество кардиологов).
EAS — EuropeanAtherosclerosisSociety (Европейское общество по изучению атеросклероза).
FDA — FoodDrugAdministration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).
HPS — HeartProtectionStudy («Исследованиизащитысердца»).
HELP — HeparinInducedExtracorporealLDLPrecipitation (гепарин-преципитацияЛНП).
MET — MetabolicEquivalents (метаболическая единица измерения физической нагрузки).
NO — Nitric Oxide (оксидазота).
NNT — NumberNeedtoTreat (количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (или добиться положительного исхода для одного пациента) по сравнению с контрольной группой).
PCSK-9 –Proproteinconvertasesubtilisin-kexintype 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9).
PPAR — Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (рецептор, активированный пролифератором пероксисом).
siRNA — smallinterferingRNA (малаяинтерферирующаяРНК).
SCORE (англ.) — счет, оценка.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз — это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, атерогенной модификацией и отложением липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими в результате атеротромбоза к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда.

Результаты многочисленных эпидемиологических и популяционных исследований, проведенных с середины прошлого века до настоящего времени, дали возможность сформулировать основные положения о распространенности атеросклероза и факторах риска его клинических осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта. Во многих развитых странах мира, включая Российскую Федерацию, за последние десятилетия удалось добиться существенного снижения заболеваемости и смертности от атеросклероза и его клинических осложнений. В России наблюдается отчетливая тенденция к снижению этих показателей, уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по данным Росстата в 2017 г. составил 587,6 случаев на 100 000 населения при первичной регистрации 4 млн. 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения, что ниже, чем в предыдущие годы. Вместе с тем Россия сохраняет свое место в группе европейских стран с высокой сердечно-сосудистой смертностью (ССС) наряду с другими странами Восточной Европы, где ССЗ составляют более 40% от общей заболеваемости и продолжают оставаться основной причиной смертности населения.

В связи с этим вопросы профилактики атеросклеротических ССЗ, возможности немедикаментозного и медикаментозного воздействия на ведущие факторы риска атеросклероза сохраняют свою актуальность. Широкомасштабные научно-клинические исследования не только привели в последнее время к введению в клиническую практику инновационных высокоэффективных гиполипидемических препаратов, но и позволили создать сбалансированную систему популяционного мониторинга доклинических форм атеросклероза и эффективного лечения его клинических проявлений.

1. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Слово «атеросклероз» происходит от греческого «атере» — *кашица* и «склерозис» — *уплотнение, затвердение* и отчасти отражает морфологические изменения в стенках артерий — формирование атеросклеротических бляшек с липидным ядром и фиброзной капсулой. Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки — интима, медия, адвентиция и отделяющие медию от других оболочек внутренняя и наружная эластические мембраны.

*Интима*здорового сосуда представляет собой выстилку его внутренней поверхности, состоящую из одного слоя эндотелиальных клеток. Поверхность здорового эндотелия обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Этот клеточный слой функционирует как полупроницаемая мембрана, синтезируя и секретируя ряд регуляторных соединений, обеспечивающих нормальное состояние других сосудистых тканей. *Медиа* — слой гладкомышечных клеток с экстраклеточным матриксом. Сокращение и расслабление этого слоя изменяет просвет сосуда в ответ на действие различных системных и локальных вазоактивных соединений, регулирующих сосудистый тонус, скорость кровотока и кровяное давление. Основными эффекторами этой функции сосудистой стенки являются некоторые простагландины, эндотелин и окись азота. *Адвентиция* — наружный рыхлый соединительнотканный слой сосудистой стенки, активно осуществляющий поддерживающую и питательную (в частности, за счет *vasavasorum*) функции.

На этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, морфологически характеризующееся нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей и экспозицией субэндотелиальных структур, — нередко на фоне дисфункции vasa vasorum. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при артериальной гипертензии, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности метаболитов табачного дыма, продуктов загрязнения внешней среды, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования. Важными агентами первичного повреждения эндотелия являются бактериальные и вирусные инфекции и сопутствующие им

клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции. Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерферон-гамма), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный фактор, интерлейкин-8) и некоторые факторы роста (фактор роста тромбоцитарного происхождения, факторы роста фибробластов и др.).

К участкам эндотелия с повышенной адгезивностью прикрепляются моноциты и Т-лимфоциты, которые мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые захватывают модифицированные в результате перекисного окисления липропротеиды низкой плотности (ок-ЛНП) и транформируются в конечном итоге в пенистые клетки, составляющие основу так называемых липидных полосок — начальной фазы атеросклеротического поражения сосуда. Ок-ЛНП инициируют локальную воспалительную реакцию, сопровождающуюся гибелью эндотелиальных клеток и вызывающую дисфункцию эндотелия. Кроме того, ок-ЛНП модифицируют реакцию сосудистой стенки на ангиотензин II. Это приводит к нарушению вазодилатации и индуцирует протромботическое состояние, активируя тромбоциты и запуская каскад факторов коагуляции плазмы крови.

На следующих этапах патогенеза атеросклероза происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму и их трансформация в фибробласт-подобные клетки с частичной или полной потерей сократительных свойств. Вместе с коллагеновыми и эластическими волокнами они отграничивают липидное ядро от других тканей и формируют «покрышку» стабильной атеросклеротической бляшки, отделенную от кровотока эндотелием. Неустойчивое (ранимое) состояние атеросклеротических бляшек имеет место в результате истончения покрышки из-за прогрессирования воспалительного процесса, увеличения ее внутреннего напряжения за счет роста липидного ядра, и наружного напряжения за счет действия пульсовой волны, а иногда как следствие резкой вазодилатации. Основной причиной клинических осложнений атеросклероза является дестабилизация ранимой бляшки, заключающаяся в нарушении целостности ее покрышки и формировании тромба.

Морфологически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки разделяется на шесть стадий или типов (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Морфологические проявления атеросклеротического поражения сосудов. Адаптировано из StaryH.C. [etal.] A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis // A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Circulation. 1995; 92: 1355–1374

Стадия атерогенеза	**Характеристика**	**Возможность регрессии**
I	Изолированные макрофаги	Регрессия возможна
II	Липидные полоски	
III	Экстраклеточные липиды и кальций (Преатерома)	
V	а. Фиброатерома; в. Кальцинат; с. Фиброз	Потенциал для повреждения
VI	а. Дефект; в. Гематома- геморрагия; с. Тромб	При повторении — окклюзия

При начальном повреждении (тип I) обнаруживается повышенное число макрофагов и рассеянные пенистые клетки. Эти изменения нередко определяются в младенческом возрасте и обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвергающихся более интенсивному механическому воздействию. Повреждения типа II (липидные полоски) являются сочетанием отложений пенистых клеток и нагруженных липидами гладкомышечных клеток. Тип III — промежуточный между типом II и типом IV. В добавление к клеткам, нагруженным липидами, как при типе II, повреждения сосудистой стенки типа III содержат рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и нарушения целостности интимы. Эти образования являются ближайшим предшественником более крупных экстраклеточных включений, сливающихся в большое липидное ядро атеросклеротического повреждения IV типа — собственно атеромой, которой часто сопутствует клиническая симптоматика. Начиная с четвертой декады жизни атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или трещины, гематомы и внутренние тромбы (VI тип). Некоторые повреждения V типа сильно кальцифицированы (тип Vb), а некоторые состоят преимущественно из фиброзной соединительной ткани — тип Vc. Повреждения VI типа также могут подразделяться на подтипы: Via — при наличии трещины, VIb — при

геморрагии и VIc — при развитии тромба. Комбинацию всех указанных признаков патологи рассматривают как повреждение типа VIabc.

Формирование тромба в месте нарушения целостности атеросклеротической бляшки получило название *атеротромбоза*. Ведущую роль в этом процессе играют тромбоциты, которые на начальных этапах атеротромбоза составляют основу так называемого тромбоцитарного тромба, структура и организация которого зависят от вида повреждения бляшки. Нарушения целостности покрышки атеросклеротической бляшки могут иметь вид надрыва, щели или эрозии, а сам тромб может быть окклюзивным или неокклюзивным. Окклюзивный тромб под действием эндогенных факторов или в результате лечения может подвергаться реканализации. Неокклюзивные тромбоцитарные тромбы в результате лечения или спонтанно могут подвергаться обратному развитию. Этот процесс может стать рецидивирующим. При морфологическом исследовании коронарных тромбов часто обнаруживаются следы неоднократных геморрагий и многослойность тромба. На более поздних этапах атеротромбоза тромбы пронизываются и укрепляются волокнами фибрина, их обратное развитие менее вероятно, однако просвет сосуда и в этом случае может увеличиваться, если степень ретракции содержащей фибрин «головки» тромба превалирует над скоростью формирования тромбоцитарного «хвоста» тромба. Несмотря на то что и на ранних стадиях атерогенеза тромбоциты играют важную роль в качестве клеточных элементов, активирующих хемоаттрактивные и пролиферативные реакции сосудистой стенки, их патогенетическое значение на этапе атеротромбоза при появлении клинической симптоматики, являющейся следствием недостатка кровоснабжения миокарда, становится существенным.

На первых этапах созревания атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов и имеют сравнительно тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые ранимые, или желтые, бляшки, их называют иногда незрелыми. Они занимают небольшую часть окружности сосуда и не вызывают его гемодинамически значимого сужения. Фиброзная покрышка таких бляшек может быть повреждена в результате воздействия гемодинамических факторов или под влиянием протеиназ, вырабатываемых макрофагами и тучными клетками, находящимися на периферии бляшки. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту липидного ядра бляшки с тромбоцитами и формированию тромба. Кроме того, гладкомышечные клетки, находящиеся в зоне формирования незрелой бляшки и не утратившие способности к сокращению, реагируют спазмом артерии на воздействие выделяемых тромбоцитами вазоактивных соединений.

На более поздних этапах развития атеросклеротические бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную

капсулу и относительно небольшое липидное ядро. Эти бляшки называют зрелыми, или белыми, так как при макроскопическом исследовании или при ангиоскопии в отличие от желтых липидное ядро белых бляшек не просвечивает сквозь капсулу. Они обычно расположены концентрически, вызывают гемодинамически значимое сужение сосуда, характерной чертой таких бляшек является значительная гипертрофия гладкомышечных клеток. Наличие этих бляшек характерно для больных с медленно прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, их разрывы менее вероятны.

Клиническая картина атеросклероза зависит от его локализации и характера поражения артерии. Так, коронарный атеросклероз — ведущая причина стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти. Атеросклероз церебральных артерий приводит к мозговым транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и инсульту. Атеросклероз периферических артерий — причина перемежающейся хромоты и гангрены ног. Атеросклероз нередко поражает артерии брыжейки, а также почечные артерии, приводя к симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии.

Для атеросклероза характерно очаговое поражение артерий. Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса — проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, в сонных артериях — их бифуркация. В то же время в некоторых артериях, например внутренней грудной, атеросклероз практически не встречается. Такая локализация атеросклеротических поражений, по-видимому, связана с неблагоприятными локальными гемодинамическими условиями и в определенной степени с генетически детерминированными анатомическими особенностями.

Известно, что течение атеросклероза носит волнообразный характер. Его первые проявления в виде липидных пятен и полосок находят уже в артериях новорожденных. В дальнейшем скорость роста атеросклеротических бляшек не постоянна, и периоды относительного покоя сменяются периодами быстрого прогрессирования. Иногда заболевание характеризуется многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как ИМ, инсульт или внезапная сердечная смерть. В других случаях течение болезни может приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты и др. Такое разнообразие вариантов течения и клинических проявлений заболевания кажется труднообъяснимым, однако современные исследования все же позволили выявить ряд фундаментальных механизмов его развития. В частности, большое значение придают морфологической перестройке артерий в процессе атерогенеза. Так, на ранних этапах атеросклеротическая бляшка обычно растет в сторону, противоположную просвету сосуда,

и это не препятствует кровотоку. За счет перестройки гладкомышечного слоя и эластических мембран происходит компенсация кровотока, и просвет сосуда уменьшается лишь тогда, когда бляшка начинает занимать более 40% от площади внутренней эластической мембраны. Небольшие стенозы артерий, как правило, не приводят к нарушениям гемодинамики, и только когда степень стеноза достигает 80% и более появляются клинические симптомы в виде стабильной стенокардии напряжения или перемежающейся хромоты. С другой стороны, даже полная окклюзия коронарной артерии не обязательно приводит к инфаркту, так как предшествующая хроническая ишемия способствует открытию коллатералей, обеспечивающих кровоснабжение пораженной зоны миокарда.

Известно, что к развитию острых коронарных синдромов (ОКС) часто приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и иногда невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. По данным патологоанатомических исследований, выполненных у умерших от ИМ, нарушение коронарного кровотока в большинстве случаев связано с серьезным повреждением эндотелия, изъязвлением или разрывом бляшки и тромбозом артерии. В случаях, когда тромб не полностью перекрывает просвет сосуда, развивается нестабильная стенокардия либо транзиторные ишемические нарушения кровоснабжения головного мозга. Показано, что склонность атеросклеротических бляшек к разрывам неодинакова. Изучение бляшек, приведших к ИМ, выявило ряд особенностей — наличие тонкой фиброзной покрышки, крупного липидного ядра, высокого содержания макрофагов. Такие бляшки, как оказывалось выше, называют нестабильными, легкоранимыми или бляшками-кандидатами. В месте их разрыва находят большое количество макрофагов и Т-лимфоцитов, но мало гладкомышечных клеток. Большую роль в регуляции прочности атеросклеротической бляшки играют медиаторы воспаления. Так, интерферон-гамма, выделяемый Т-лимфоцитами и стимулирующий экспрессию антигена HLA-DR, подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена. Ряд цитокинов (фактор некроза опухолей — альфа- и интерлейкин-1), а также интерферон-гамма стимулируют синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной покрышки. Таким образом, цитокины нарушают синтез и ускоряют распад коллагена, что облегчает разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. С другой стороны, бляшки с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной покрышкой и небольшим липидным ядром (стабильные бляшки), как правило, не разрываются и не ведут к тромбозу. Течение заболевания в таких случаях носит стабильный или даже бессимптомный характер, больные нередко умирают от других причин, а атеросклеротические поражения сосудов находят лишь на аутопсии.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Около четверти смертельных исходов во всем мире обусловлены сердечно-сосудистой патологией, главным образом ИБС и инсультами. В развитых странах эта цифра приближается к 50%, в развивающихся — к 15%, где ведущими причинами смертности являются инфекционные заболевания, недостаток питания и др. Однако, поскольку 80% всех смертей приходится именно на развивающиеся страны, абсолютное количество сердечно-сосудистых смертей в развитых и развивающихся странах примерно равно. Распространенность ССЗ в XX веке приобрела характер эпидемии, что в свою очередь привело к формированию эпидемиологического подхода к изучению этой патологии. Начиная с 50-х годов прошлого века во многих странах был предпринят целый ряд крупных популяционных исследований, проливших свет на распространенность атеросклероза и его взаимосвязь с факторами риска среди различных групп населения.

В 1980 г. был опубликован анализ частоты ИБС среди 12 763 мужчин среднего возраста — жителей семи стран: Японии, Италии, Греции, Голландии, Югославии, Финляндии и США. Выбор именно этих стран был не случайным — они существенно отличались друг от друга по частоте ИБС. Первоначально были оценены результаты 5- и 10-летнего проспективного наблюдения, однако полученные данные оказались настолько важными, что исследование продолжается и сейчас. «Исследование 7 стран» позволило сделать ***три главных вывода***:

1. Средний уровень холестерина (ХС) в популяции прямо связан со смертностью от ИБС. Самый высокий средний уровень ХС крови был выявлен у жителей Финляндии (6,6 ммоль/л), при этом смертность от ИБС в этой стране в 15 раз превышала соответствующий показатель среди жителей Японии, где средняя концентрация ХС составила 4,1 ммоль/л.

2. Средний уровень ХС в крови у населения прямо связан с количеством потребляемых насыщенных жиров.

3. Уровень ХС крови — ключевой фактор, определяющий риск ИБС в популяции. В популяциях с высокой частотой других риск факторов, но с низким уровнем ХС, например в Японии, частота ИБС все равно остается низкой.

Показано, что распространенность ИБС существенно отличается в странах Восточной и Западной Европы, в Средиземноморье и Японии. Эти отличия главным образом объясняют особенностями стиля жизни (привычками питания,

распространенностью курения и др.), а также социально-экономическими условиями. В то же время эти отличия трудно объяснить генетическими особенностями, свойственными той или иной популяции, что хорошо продемонстрировано в исследованиях иммигрантов. Одно из таких исследований поставило целью проследить за судьбой иммигрантов из Японии, где, как известно, частота ИБС крайне низка. Оказалось, что у японцев, переехавших и проживших некоторое время в Гонолулу (Гавайи) и Сан-Франциско (Калифорния), частота свойственных Японии риск-факторов (курения и артериальной гипертензии) постепенно снижалась, однако уровень ХС повышался, а с ним увеличивалась и частота ИБС. Этот феномен трудно объяснить генетическими изменениями, которые не могли произойти за столь короткий период времени, а скорее всего можно связать с отрицательным воздействием факторов окружающей среды, в частности с так называемой западной диетой.

Различия в частоте ИБС между разными популяциями — динамический процесс. Одни страны уступают лидерство по смертности от ИБС другим по мере того, как частота заболевания в них уменьшается. В развитых странах Западной Европы, США, Австралии частота ИБС неуклонно снижается, но скорость этого снижения разная. Так, за период с 1970 по 1985 г. падение частоты ИБС в Англии составило лишь 11%, тогда как в США оно достигло 48%. В то же время в ряде стран Восточной Европы и в России сохраняется относительно высокая частота этого заболевания, хотя в последние годы и наметилась отчетливая тенденция к снижению ССС. ИБС постепенно становится главной причиной смертности населения и в развивающихся странах. В курируемой ВОЗ международной программе MONICA показано, что средние уровни ХС в разных странах тесно связаны с распространенностью ИБС. Так, средний уровень общего ХС в Китае составлял во второй половине XX в. 4,1 ммоль/л, США — 5,3 ммоль/л, Шотландии — 6,2 ммоль/л, Чехословакии — 6,3 ммоль/л. Такую же последовательность эти страны занимали и по частоте ИБС. В целом в странах, где средний уровень ХС не превышает 4,5–5,0 ммоль/л, частота ИБС относительно невелика.

Фремингемское исследование, начатое в 1948 г. в небольшом американском городке Фремингеме и продолжающееся до настоящего времени, послужило толчком к созданию теории факторов риска атеросклероза. В ходе длительного проспективного наблюдения была оценена прогностическая значимость изолированных факторов риска и их комбинаций для развития ИБС, создан алгоритм для подсчета индивидуального риска пациента.

Фремингемское исследование выявило следующие ***основные закономерности***:

- уровень общего ХС имеет прямую связь с ИБС;
- уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) имеет прямую связь с ИБС;
- уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) имеет обратную связь с ИБС. Отношение общего ХС к ХС ЛПВП — наиболее информативный предиктор коронарного риска (лучше, чем отношение ХС ЛНП к ХС ЛВП);
- систолическая и диастолическая артериальные гипертензии (АГ) являются равнозначными предикторами ИБС. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — также важный предиктор ИБС;
- курение является независимым риск-фактором ИБС;
- сахарный диабет (СД) или нарушенная толерантность к глюкозе — серьезный риск-фактор ИБС. Низкий уровень ХСЛВП у женщин с СД полностью нивелирует существующую у них исходно резистентность к ИБС;
- малоподвижный образ жизни — серьезный риск-фактор ИБС;
- уровень фибриногена — имеет прямую связь с ИБС;
- потребление алкоголя имеет сложную связь с ИБС: умеренное — защищает, чрезмерное — увеличивает риск заболевания;
- отягощенный семейный анамнез — увеличивает риск на 30% при ранней (до 65 лет) сердечно-сосудистой смерти одного из родителей.

Важно отметить, что комбинация нескольких риск факторов, таких как гиперхолестеринемия (ГХС), АГ и курение, не просто суммирует риск, а увеличивает его в геометрической прогрессии.

Данные Фремингемского исследования подтвердили ведущую роль атерогенной дислипидемии (ДЛП) в генезе ИБС. В развитии цереброваскулярной патологии гиперлипидемия (ГЛП) играет несколько меньшую роль; на первый план здесь выходит АГ. Главными же факторами риска периферического атеросклероза выступают курение и СД.

Проведение исследования по многофакторной профилактике MRFIT было стимулировано результатами «Исследования 7 стран» и ставило целью показать, может ли модификация риск-факторов, в частности коррекция диеты и отказ от курения, снизить частоту ИБС на уровне популяции. В это исследование было включено 361 662 мужчин, а период проспективного наблюдения составил 12 лет. По объему выборки исследование MRFIT в 70 раз превзошло Фремингемское исследование,

и, следовательно, его результаты имеют высокий уровень статистической достоверности. Исследование MRFIT показало, что нет порогового уровня ХС, ниже которого ИБС не развивается. При концентрации ХС выше 5,2 ммоль/л частота ИБС начинает возрастать драматически. Именно это наблюдение послужило основанием для формирования понятия об «идеально желаемом» уровне ХС. Было показано, что лишь 3% популяции не имеют трех ведущих факторов риска: курения, ДЛП и АГ. С учетом высокой репрезентативности выборки эти данные были экстраполированы на всю американскую популяцию мужчин. Рассчитанный в этом исследовании абсолютный риск ИБС, свойственный наименьшему уровню риск-факторов, составил 3 на 10 000 человеко/лет наблюдения, тогда как в группе с наивысшим риском он превысил 62, т.е. был в 20 раз выше.

Эпидемиологический подход позволил выявить истинную распространенность атеросклероза, ИБС и ведущих факторов риска среди разных этнических, профессиональных и популяционных групп. Помимо этого были обозначены главные и второстепенные факторы риска атеросклероза, сформулирована и обоснована концепция его профилактики.

В 2004 г. опубликованы результаты крупного международного эпидемиологическогоисследования INTERHEART, в котором были проанализированы данные анкетирования 15 152 больных, перенесших ИМ, из 52 стран мира, и 14 820 лиц того же возраста в качестве контрольной группы.

Расчет атрибутивного популяционного риска развития ИМ показал, что ***наиболее значимыми факторами риска*** практически во всех регионах мира оказались следующие девять (по убыванию значимости):

- нарушение соотношения аполипопротеин В/аполипопротеин А-1;
- курение;
- сахарный диабет;
- гипертония;
- абдоминальное ожирение;
- психосоциальные параметры (стресс и депрессия);
- низкая физическая активность;
- низкое потребление овощей и фруктов;
- потребление алкоголя.

Вместе эти факторы определяют атрибутивный популяционный риск развития ИМ у мужчин на 90% и на 94% — у женщин, независимо от возраста.

3. ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Современные представления о факторах риска атеросклероза не ограничиваются простой констатацией их наличия. Понятие о факторах риска как основополагающего звена в развитии атеросклероза и его клинических осложнений появилось несколько десятилетий тому назад, однако до недавнего времени при ранжировании их значимости в атерогенезе ограничивались делением на модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относили ИБС в анамнезе, семейный анамнез ИБС, возраст и мужской пол, а к модифицируемым факторам риска — все остальные, включая курение, ДЛП, АГ, СД, ожирение, гиподинамию, диетические, метаболические, тромбогенные и другие факторы, всего более двухсот.

Некоторые факторы риска оценивали также как «независимые», или «изолированные», т.е. способные отдельно от других факторов привести к атеросклерозу. К ним относили все немодифицируемые факторы риска, АГ, СД, изолированную гипертриглицеридемию (ГТГ), высокий уровень ЛНП, липопротеида(а) (Лп(а)) и некоторые тромбогенные факторы.

Для определения лечебной тактики факторы риска атеросклероза предлагается разделять также по патогенетической и клинической значимости на причинные (главные) и предрасполагающие (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Причинные и предрасполагающие факторы риска атеросклероза

Причинные (главные) факторы риска	Предрасполагающие факторы риска
Дислипидемия Артериальная гипертония Гипергликемия Курение,	Ожирение, Гиподинамия Семейный анамнез раннего проявления ИБС Мужской пол Социально-экономические

Наличие атеросклеротической бляшки как морфологического субстрата атеросклероза вполне можно рассматривать в качестве изолированного фактора риска атеросклероза. Такая позиция поддерживается и тем, что в настоящее время имеется возможность в дополнение к коронарной ангиографии с помощью ряда других инвазивных инструментальных методов выявить локализацию и проанализировать структуру атеросклеротических бляшек. К этим методам относятся, например, ультразвуковое внутрисосудистое исследование и оптическая когерентная томография. Из

неинвазивных методов, позволяющих визуализировать характер атеросклеротического поражения сосудов, получили широкое распространение ультразвуковое исследование каротидных артерий и мультисрезовая компьютерная томография.

Многочисленные данные о вкладе различных факторов риска в атерогенез заставили усовершенствовать и представления о типах риска больных ССЗ. Это необходимо, во-первых, для правильного применения количественного расчета рисков возникновения ИБС для решения о методах дальнейшего обследования и лечения пациентов, а во-вторых, для адекватного анализа результатов клинических исследований, посвященных совершенствованию диагностики и фармакотерапии клинических осложнений атеросклероза.

Для оценки индивидуальных рисков используется расчет абсолютного риска, при проведении многоцентровых эпидемиологических популяционных или когортных исследований обычно оперируют понятиями относительных или атрибутивных рисков (табл. 3.2). Абсолютный риск может быть краткосрочным и долговременным. Для клинических осложнений атеросклероза краткосрочным принято считать риск развития сердечно-сосудистого события в период менее 10 лет, а долговременного — в период более 10 лет.

Таблица 3.2. Типы рисков сердечно-сосудистых заболеваний

Типы рисков	**Абсолютный риск**	**Относительный риск**	**Атрибутивный риск**
Характеристики	Риск развития заболевания в течение определенного периода времени. Краткосрочный — < 10 лет. Долговременный — >10 лет.	Отношение риска наступления заболевания или его осложнения у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска или лечебному воздействию по отношению к контрольной группе	Разница между индивидуальным абсолютным риском и риском контрольной группы в данный момент в данном исследовании
Применение	Для расчета индивидуальных рисков; для оценки результатов популяционных и эпидемиологических исследований	Для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий по результатам клинических исследований	Для оценки вклада отдельных факторов (в том числе и факторов риска) или диагностических показателей в течение и прогноз заболевания

В 2020 г. Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) был принят и опубликован седьмой пересмотр Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Во многом положения, представленные в этом документе, совпадают с принятыми в 2019 г. Европейским обществом атеросклероза (EAS) и Европейским кардиологическим обществом (ESC) рекомендациями по коррекции нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска. В этих документах приведены основные факторы риска развития атеросклероза, которые считаются наиболее доказанными в соответствии с общепринятыми классами рекомендаций и уровнями доказанности (табл. 3.3, 3.4, 3.5).

Таблица 3.3. Классификация рекомендаций НОА

Класс I	Рекомендуемое вмешательство и/илитерапия, несомненно, полезны и эффективны
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство скорее всего полезно и эффективно (т.е. должно быть рассмотрено — уточнение EAS/ESC)
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой (т.е. может быть рассмотрено — уточнение EAS/ESC)
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства и/или терапии не подтверждены в исследованиях и даже могут принести вред (т.е. не рекомендовано — уточнение EAS/ESC)

Таблица 3.4. Уровень доказанности в рекомендациях

Уровень A	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований
Уровень B	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень C	Рекомендуемые методы основаны на согласованном мнении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, стандартах оказания медицинской помощи

Таблица 3.5. Факторы риска развития атеросклероза в соответствии с рекомендациями НОА «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», VII пересмотр (2020 г.)

Факторы риска		**Класс**	**Уровень**
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 55 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л в капиллярной крови и 7,0 ммоль/л в венозной крови	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (наследственная отягощенность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см	I	C
Хроническая болезнь почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин	I	C
Ожирение	Повышение ИМТ > 25 кг/м^2	I	C

У практически здоровых лиц риск сердечно-сосудистых осложнений чаще всего является результатом нескольких взаимодействующих факторов риска. Скрининг факторов риска в широкой клинической практике рекомендуется проводить у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин старше 50 лет (или ранее при наступлении менопаузы).

Существует несколько подходов к оценке риска развития ССЗ. В одной из первых систем оценки риска Фрамингемской модели, оценивается общий риск развития ИБС. Для расчета этого вида риска применяются такие факторы риска, как возраст, пол, статус курения, уровень глюкозы крови, ХС и ХС ЛВП. В данной системе риск развития ИБС можно рассчитать по таблице или с помощью специального калькулятора. Наиболее простыми способами являются расчет по номограмме или с помощью подсчета очков или баллов (табл. 3.6). Высоким уровнем риска развития ИБС в период до 10 лет в данной системе считается риск величиной 20% и более.

Таблица 3.6. Расчет абсолютного риска возникновения ИБС

	Систол. АД (MMHg)	Муж		Глюкоза ммоль/л	Муж	Жен
20% абсолютный риск для мужчин – 10 очков для женщин – 17 очков	<120	0	-3	<6,5	0	0
	120-129	0	0	6,5-6,9	1	2
	130-139	1	1	>6,9	2	4
	140-159	2	2	Курение		
	>160	3	3	Нет	0	0
				Да	2	2

Общ. ХС	**Муж**	**Жен**	**ХС-ЛВП**	**Муж**	**Жен**
<160	-3	-2	<35	2	5
169-199	0	0	35-44	1	2
200-239	1	1	45-49	0	1
240-279	2	2	50-59	-1	0
>280	3	3	>60	-2	-3

Возраст	Муж	Жен
<34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	9
70-74	7	10

В настоящее время разработаны несколько удобных и полезных в клинической практике электронных калькуляторов риска, рассчитывающих СС-риск с учетом более широкого перечня параметров. Относительное неудобство использования таких калькуляторов — обязательное наличие компьютера с выходом в Интернет. В то же время это не большая проблема в условиях все более широкого распространения всевозможных электронных устройств. Так, электронный калькулятор 10-летнего риска развития ССЗ Reynolds Risk Score (http://www.reynoldsriskscore.org/) позволяет оценить риск у лиц от 45 до 80 лет с учетом таких показателей, как возраст, уровень ХС, ХС ЛВП, С-реактивного белка (С-РБ), курение, наследственность. Еще более широкий спектр параметров учитывает

калькуляторпожизненного риска JBS3 Risk Score (jbs3risk.com), разработанный объединенным британским сообществом по предупреждению ССЗ. Этот калькулятор предназначен для работы с пациентами и очень иллюстративен, кроме того, он позволяет «смоделировать» уменьшение степени риска при коррекции тех или иных ФР. Следует учитывать, что этот калькулятор предназначен для лиц старше 30 лет. Еще один пример — электронный калькулятор СС-риска, основанный на применении алгоритма PROCAM (https://www.mdapp.co/cardiovascular-risk-procam-score-calculator-255/). Он позволяет рассчитать риск развития ИМ в течение ближайших 10 лет у пациентов от 20 до 75 лет с учетом следующих параметров: пол, возраст, рост, вес, наличие СД, курение, наследственность, уровень ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов (ТГ).

Вместе с тем следует иметь в виду, что основным методом совокупной оценки степени риска СС-осложнений в России, в соответствии с VII пересмотром Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», является система SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), принятая в Евросоюзе. Эта модель разработана в рамках проекта SCORE с учетом национальных статистик смертности, в т.ч. российской. Поэтому в России используется шкала для стран с высоким СС-риском. В отличие от фремингемской модели, применяющейся для расчета риска развития ИБС, в этой модели устанавливается риск развития всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. При этом учитываются только смертельные случаи. По созданным таблицам можно оценить 10-летний риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Для определения риска используются следующие данные: пол, возраст, курение, величина систолического АД, уровень общего ХС. Для оценки риска по шкале SCORE следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и общего ХС данного пациента. По системе SCORE критерием высокого риска развития фатальных ССЗ служит величина «5% и выше», которую можно определить с помощью цветных таблиц, разработанных отдельно для регионов с высоким и низким риском ССЗ. Чтобы получить значение риска развития ИБС в% по шкале SCORE, нужно показатель фатального исхода умножить на 3 — у мужчин и на 4 — у женщин. На рис. 3.1. представлена шкала расчета риска для стран с высоким СС риском, к которым относится и Россия.

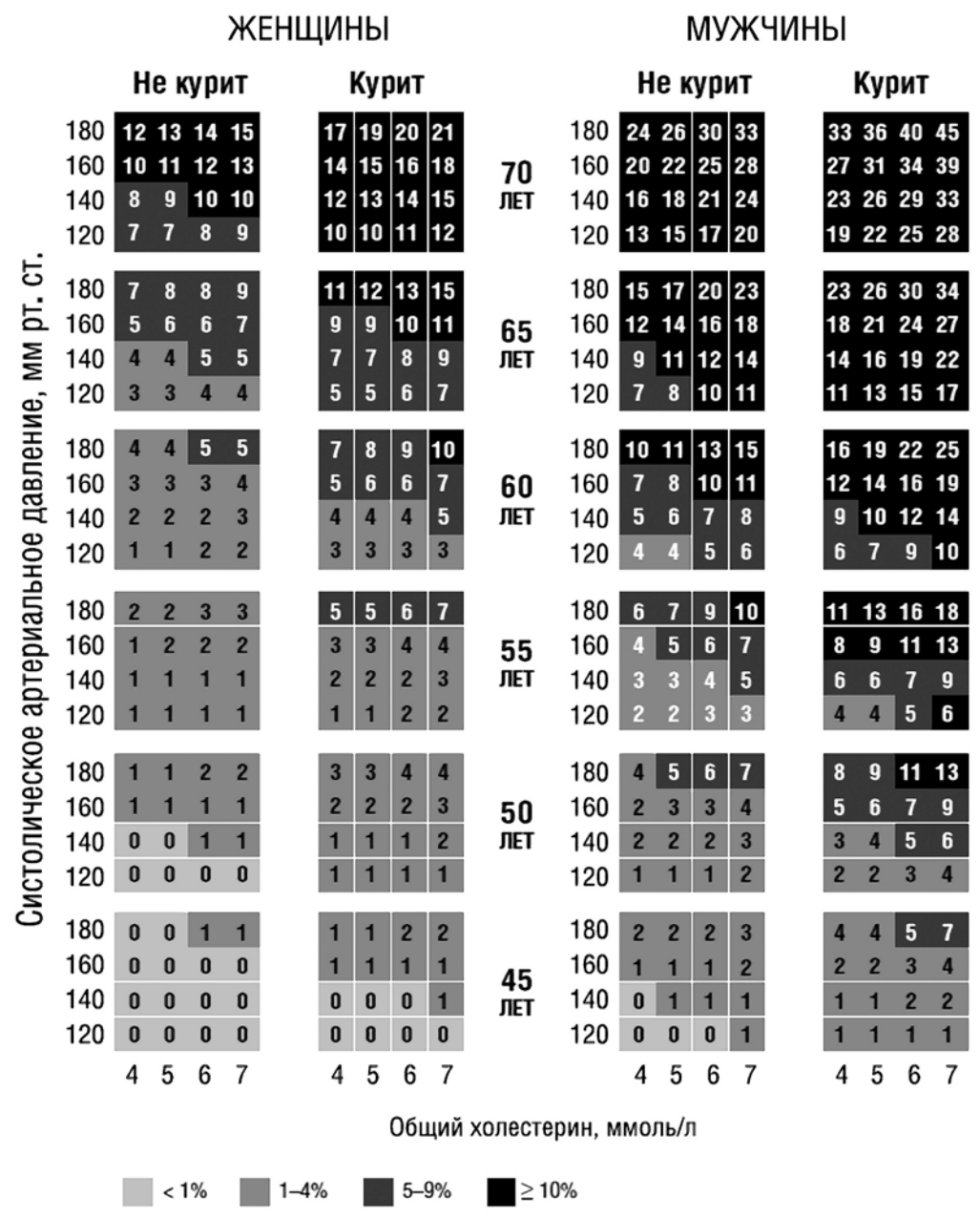

Рис. 3.1. Шкала SCORE для стран с высоким СС риском

При оценке риска ССЗ с помощью системы SCORE важно помнить, что полученный прогноз может быть завышен в странах с низкой смертностью от ССЗ и недооценен в странах с высокой смертностью. Кроме этого имеется и ряд других ограничений.

Как можно видеть, система оценки риска по шкале SCORE может быть использована только у пациентов без ССЗ и в возрасте от 45 до 70 лет. Лица более молодого возраста с высоким уровнем риск-факторов могут иметь низкий абсолютный риск, что может скрывать очень высокий относительный риск. При необходимости оценки степени риска для лиц моложе 40 лет используют таблицы относительного риска (рис. 3.2)

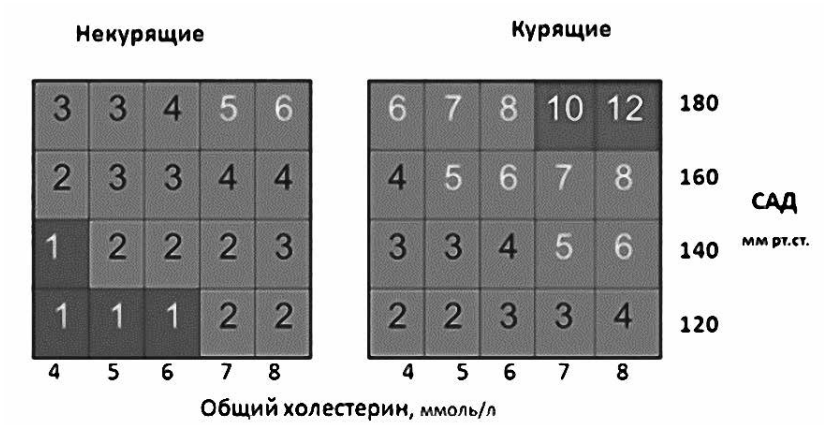

Рис. 3.2. Шкала оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц моложе 40 лет

Вторая особенность системы SCORE связана с оценкой риска у лица пожилого возраста. В некоторых возрастных категориях у большинства людей, в особенности у мужчин, расчетные суммарные риски смерти от ССЗ ближайшие 10 лет заведомо будут превышать уровень 10%, исходя только из возраста, даже при относительно низких уровнях других факторов СС-риска. Это мы можем наблюдать на рис. 3.1. для группы мужчин в возрасте 70 лет.

Оценка риска по шкале SCORE не применяется у больных с установленным диагнозом ССЗ или семейной гиперхолестеринемии (СГХС), СД 2 типа или хронической болезнью почек (ХБП). Тем не менее несмотря на представленные ограничения именно данная система в настоящее время используется в рамках диспансеризации населения для ранжирования пациентов и отнесения их к той или иной группе риска, что определяет и тактику лечения.

Национальное общество по изучению атеросклероза совместно со специалистами ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России разработали калькулятор расчета сердечно-сосудистого риска Aterostop. Это приложение, созданное на основе Клинических рекомендаций по коррекции нарушения липидного обмена 2020 г., предназначено

для бесплатной установки на устройства под управлением Android и iOS (iPhone). Калькулятор предназначен для использования врачами, а также пациентами с целью последующего обсуждения тактики лечения со своим лечащим врачом. Он учитывает все параметры, требующиеся для определения категории риска, определяет целевой уровень ХС ЛНП, предоставляет рекомендации по коррекции гиполипидемической и противодиабетической терапии и ряд дополнительных возможностей: встроенный калькулятор для выявления СГХС (Голландские критерии), шкала SCORE, расчет ИМТ, СКФ.

На практике следует помнить о том, что все существующие в настоящее время системы оценки риска являются достаточно приблизительными, поэтому полученные с их помощью данные следует интерпретировать на основании знаний и личного опыта клинициста.

Клинические задачи по теме «Факторы риска атеросклероза»

3.1. Мужчина 23 года. Уровень общего ХС — 7,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1 ммоль/л, триглицеридов — 1,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 5,17 ммоль/л. Курит с 17 лет. Наследственность по ССЗ не отягощена. АД — в норме. Индекс массы тела — 30,1 кг/м$^{2.}$

Вопрос. Каким способом следует оценить 10-летний риск развития сердечно-сосудистого заболевания у пациента?

Варианты ответа:

А. Шкала SCORE.

Б. Калькулятор риска JBS3 RiskScore.

В. Фрамингемская шкала риска и шкала оценки относительного риска.

Г. Электронный калькулятор ReynoldsRiskScore

3.2. Мужчиина 58 лет. 2 года назад перенес острый инфаркт миокарда, выполнено стентирование правой коронарной артерии. Получает терапию статином, ингибитором АПФ, аспирином. Уровень общего ХС — 4,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,0 ммоль/л, триглицеридов — 1,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,4 ммоль/л. Не курит последние 2 года. Наследственность по ССЗ отягощена. АД — 130/80 мм рт.ст. (на фоне терапии). Индекс массы тела — 27,4 кг/м$^{2.}$

Вопрос. Каким способом следует оценить 10-летний риск развития фатального сердечно-сосудистого события у пациента?

Варианты ответа:

А. Шкала SCORE.

Б. Калькуляторриска JBS3 RiskScore.

В. Электронный калькулятор ReynoldsRiskScore.

Г. Шкалы расчета риска в данном случае неприменимы.

3.3. Мужчина75 лет. Длительный анамнез гипертонической болезни. Уровень общего ХС — 6,7 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1 ммоль/л, триглицеридов — 2,0 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,75 ммоль/л. Не курит и ранее не курил. Наследственность по ССЗ не отягощена. АД — 136/88 мм рт.ст. (на фоне терапии). Индекс массы тела — 27,1 кг/м$^{2.}$

Вопрос. Каким способом следует рассчитать 10-летний риск развития фатального сердечно-сосудистого события у пациента?

Варианты ответа:

А. Шкала SCORE.

Б. Калькуляторриска JBS3 RiskScore.

В. Электронный калькулятор ReynoldsRiskScore.

Г. Шкалы расчета риска в данном случае неприменимы.

3.4. Мужчина 59 лет, обратился к кардиологу для коррекции терапии по поводу ранее установленного диагноза смешанной ДЛП (уровень общего ХС повышался максимально до 12 ммоль/л, ТГ — до 8 ммоль/л). Ан. крови: общий ХС — 10 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,06 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,65 ммоль/л, ТГ — 6,6 ммоль/л, АЛТ — 40 Е/л. АД редко повышается до 150/90 мм рт. ст., привычные цифры АД — 130/80 мм рт. ст. Регулярно занимается аэробными нагрузками (игра в футбол, кардиотренажеры — несколько раз в неделю). Не курит. Наследственность по ССЗ не отягощена. Рост — 176 см, вес — 82,0 кг, ИМТ — 26,5 кг/м^2.

Вопрос. Можно ли оценить пациента по шкале SCORE?

Варианты ответов:

А. Можно.

Б. Нельзя.

3.5. Мужчина 29 лет обратился по поводу повышения АД до 178/100 мм рт. ст. Вес — 130 кг, рост — 160 см, ИМТ — 50,8 кг/м^2. АД — 160/90 мм рт. ст. на обеих руках, пульс — 93 в минуту, ритмичный. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Анализ крови: общий ХС — 8,0 ммоль/л, ТГ — 12,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,8 ммоль/л, глюкоза натощак — 8,0 ммоль/л, СКФ — 94 мл/мин/1,73 м^2, АЛТ — 60 Е/л. Каждые выходные выпивает крепкие алкогольные напитки до 1–2 литров, курит 20 сигарет в день в течение более 10 лет, работает поваром в ресторане, дополнительных физических нагрузок нет.

Вопрос. Каков риск фатального СС-события по шкале SCORE у пациента?

Варианты ответов:

А. > 10%.

Б. 5–10%.

В. < 5%.

Г. Шкалой SCORE в данном случае пользоваться не следует.

4. КАТЕГОРИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

В соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2020 г. выделяют 5 групп пациентов в зависимости от риска возникновения фатального ССЗ (табл. 4.1). Как уже указывалось, оценка риска по шкале SCORE не применяется у больных с установленным диагнозом ССЗ или семейной гиперхолестеринемии (СГХС), СД 2 типа или хронической болезнью почек (ХБП). Следует отметить, что в VII пересмотре Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» впервые внутри категории очень высокого риска предлагается выделить категорию лиц с экстремальным риском.

Таблица 4.1. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска

Категория риска	Характеристика больных
Экстремальный риск	• Сочетание ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ) с СД 2 типа и/или СГХС или два СС осложнения в течение 2-х лет у пациента с АССЗ несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП ≤ 1,4 ммоль/л
Очень высокий риск	• Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ) или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий). • Значимая атеросклеротическая бляшка по данным КАГ/КТ (стеноз ≥ 50% в двух коронарных артериях) или дуплексного сканирования сонных артерий (стеноз(ы) > 50%). • СД + поражение органов-мишеней + ≥ 3 факторов риска (ФР), а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет. • Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2. • Оценка риска по шкале SCORE ≥ 10%. • СГХС + ССЗ или ФР
Высокий риск	• Значимо выраженный ФР: ХС > 8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л, и/или АД ≥ 180/110 мм рт. ст. • СГХС без ФР. • СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР. • Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2. • Оценка риска по шкале SCORE5–10%. • Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25–49%)
Умеренный риск	• Молодые пациенты (СД 1 типа — моложе 35 лет, СД 2 типа — моложе 50 лет) с длительностью течения СД < 10лет без поражения органов-мишеней и ФР. • Оценка риска по шкале SCORE1–5%
Низкий риск	• Оценка риска по шкале SCORE < 1%

Ранжирование пациентов по категориям риска продиктована необходимостью индивидуализировать подходы к коррекции выявленных нарушений липидного профиля с целью максимально снизить риск прогрессирования атеросклеротического процесса. Целевые уровни ХС ЛНП, которых необходимо достигать при гиполипидемическом лечении, различаются у различных категорий больных и будут рассмотрены во второй части пособия в главе, посвященной принципам антиатеросклеротической терапии.

Основные положения рекомендаций ESC/EAS2019 г., касающиеся оценки риска ССЗ, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Рекомендации ESC/EAS2019 года по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс	Уровень
Общие рекомендации		
Оценка общего риска с помощью такой системы оценки риска, как SCORE, рекомендуется у бессимптомных взрослых лиц в возрасте старше 40 лет при отсутствии доказательств наличия ССЗ, СД, ХБП, СГХС или при уровне ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л (> 190 мг/дл).	I	C
Лиц с высоким и очень высоким риском рекомендуется определять на основе документально подтвержденного ССЗ, СД, ХБП умеренной и тяжелой степени, очень высокого уровня индивидуальных факторов риска, СГХС или высокого риска по шкале SCORE. Таким пациентам в первоочередном порядке следует проводить консультирование и проводить коррекцию всех факторов риска.	I	C

Системы оценки риска, разработанные для общей популяции, не рекомендуются для оценки СС риска у пациентов с СД или СГХС.	III	C
Показатели липидного обмена		
Определение уровня ХС ЛВП рекомендуется для дальнейшего уточнения оценки риска с помощью электронной версии системы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС ЛНП рекомендуется в качестве основного показателя липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения.	I	C
Определение уровня ТГ рекомендуется в рамках стандартного анализа показателей липидного обмена.	I	C
Определение уровня ХС неЛВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом или очень низким уровнем ХС ЛНП. Данный показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС ЛНП (при наличии такой возможности), как основной показатель липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения, также ему может отдаваться предпочтение в сравнении с ХС неЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛНП.	I	C
Измерение Лп(а) следует проводить по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а) > 180 мг/дл (> 430 нмоль/л). Риск АССЗ в течение жизни у таких пациентов эквивалентен риску, связанному с гетерозиготной СГХС.	IIa	C
Измерение Лп(а) следует проводить у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации у лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска.	IIa	C
Методы визуализации		
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B
Определение КИ по данным КТ коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B

У лиц, не имеющих ССЗ или выраженных факторов риска, оценку риска рекомендуется проводить на основании системы SCORE. Так, пациентов с риском по SCORE менее 1% следует отнести к группе низкого риска, при значении от 1 до 5% — к группе умеренного риска. При значении от 5 до 10% пациента следует отнести к группе высокого риска, а при SCORE более 10% — к группе очень высокого риска. Применение системы оценки риска может помочь в принятии логических решений по тактике ведения пациентов, а также дать возможность избежать недостаточной

или избыточной терапии. При этом рекомендуется учитывать и ***ряд таких факторов, влияющих на оценку SCORE***, модифицирующих риск и создающих основу для повышения риска, как:

- социальная депривация;
- ожирение и центральное ожирение, определенные на основании индекса массы тела и окружности талии соответственно;
- недостаток физической активности;
- психосоциальный стресс, включая жизненное истощение;
- семейный анамнез преждевременного развития ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет);
- хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание;
- большие психические расстройства;
- лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека;
- фибрилляция предсердий;
- гипертрофия левого желудочка;
- хроническая болезнь почек;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- неалкогольная жировая болезнь печени.

Система SCORE не должна применяться у пациентов с подтвержденным ССЗ, у лиц с СД, СГХС, ХБП, наличием бляшек в сонных или бедренных артериях, индексом коронарного кальция (КИ) > 100 или чрезмерным повышением уровня Лп(а).

Например, при СД для оценки риска фатального ССЗ имеют значение такие факторы, как возраст пациента, длительность течения заболевания, наличие других ФР и поражений органов-мишеней. Так, лица с СД 1 типа — моложе 35 лет, СД 2 типа — моложе 50 лет, имеющие длительность течения болезни менее 10 лет и не имеющие поражений органов-мишеней, должны быть отнесены к группе умеренного риска. При длительности течения заболевания более 10 лет риск пациента с сахарным диабетом следует оценивать как высокий. В случае если имеет место поражение органов-мишеней или присутствует не менее 3-х ФР ССЗ, пациента следует относить группе очень высокого риска. То же касается и лиц с СД 1 типа с длительностью течения болезни более 20 лет.

Большое значение имеет выявление атеросклеротических бляшек в артериях у бессимптомных пациентов с помощью современных методов визуализации. В таком случае необходима реклассификация больного в группу высокого или очень высокого риска и активное воздействия на факторы риска. Реклассификации пациентов могут

требовать такие метаболические маркеры, как повышенный уровень ХС-неЛВП, апоВ, Лп(а), КИ > 100 единиц Агатстона, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) < 0,9 или > 1,40, скорость распространения пульсовой волны в сонной и бедренной артериях > 10 м/с или наличие бляшек в сонной или бедренной артериях по результатам ультразвукового исследования (УЗ). Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС ЛВП до 2,3 ммоль/л (90 мг/дл) или семейный анамнез долголетия, могут быть ассоциированы с более низким риском.

Клинические задачи по теме «Категории сердечно-сосудистого риска»

4.1. Женщина 21 года с определенной семейной гиперхолестеринемией (СГХС)страдает артериальной гипертензией, получает комбинированную антигипертензивную терапию с достижением целевого уровня АД. При инструментальном обследовании данные за атеросклеротическое поражение коронарных, прецеребральных артерий и артерий нижних конечностей не получено.Хронических заболеваний в анамнезе нет.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациентку?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.2. Мужчина 36 лет шесть месяцев назад перенес острый циркулярный инфаркт миокарда с формированием зубца Q передней стенки левого желудочка. При обследовании выявлена «предположительная» СГХС. Хронических заболеваний в анамнезе нет.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациента?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.3. Мужчина 56 лет считает себя здоровым, жалоб не предъявляет. Проходит диспансеризацию. Курит 5–8 сигарет в день. При обследовании: АД 142/84 мм рт. ст. Общий ХС — 6,4 ммоль/л. В остальном — без патологических изменений.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациента?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.4. Женщина 45 лет страдает сахарным диабетом 1 типа в течение 15 лет. Не курит. При обследовании: АД — 120/74 мм рт. ст. Липидограмма: общий ХС — 4,22 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,48 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,24 ммоль/л, триглицериды — 1,11 ммоль/л. Признаки атеросклероза крупных артерий и сопутствующие заболевания не выявлены.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациентку?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.5. Женщина 62 лет перенесла острый проникающий передне-перегородочный инфаркт миокарда. Через три месяца после инфаркта миокарда было выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство со стентированием правой коронарной артерии, была достигнута полная реваскуляризация миокарда. При обследовании выявлена дислипидемия: общий ХС — 5,04 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,56 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,04 ммоль/л, триглицериды — 1,34 ммоль/л. Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа. Наследственность отягощена: мать пациентки страдала сахарным диабетом и артериальной гипертензией, умерла от ишемического инсульта в возрасте 67 лет.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациентку?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.6. Мужчина 45 лет обследуется в связи с ранней смертью старшего брата в возрасте 52 лет. Не курит. При обследовании: АД — 120/78 мм рт. ст. Липидограмма (без терапии): общий ХС — 4,86 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,32 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,17 ммоль/л, триглицериды — 0,82 ммоль/л. Лп(а) — 294 мг/дл. Признаки атеросклероза крупных артерий и сопутствующие заболевания не выявлены.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациента?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.7. Женщина 58 лет страдает артериальной гипертензией. На фоне антигипертензивной терапии АД — на целевом уровне. Не курит. При обследовании: АД — 120/78 мм рт. ст. Липидограмма (без терапии): общий ХС — 6,52 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,41 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,46 ммоль/л, триглицериды — 1,42 ммоль/л. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлено утолщениекомплекса до 1,6 мм в области луковицы левой внутренней сонной артерии с формированием атеросклеротической бляшки, сужающей просвет до 38% по площади. Сопутствующих заболеваний не выявлено.

Вопрос. К какой категории сердечно-сосудистого риска следует отнести пациентку?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Экстремальный риск.

4.8. Мужчина 59 лет обратился к кардиологу для коррекции терапии по поводу ранее установленного диагноза смешанной ДЛП (уровень общего ХС повышался максимально до 12 ммоль/л, ТГ — до 8 ммоль/л). Ан. крови: общий ХС — 10 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,06 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,65 ммоль/л, ТГ — 6,6 ммоль/л, АЛТ — 40 Е/л. Сопутствующая патология: стеатоз печени по данным УЗ исследования. АД редко повышается до 150/90 мм рт. ст., привычные цифры АД — 130/80 мм рт. ст. Регулярно занимается аэробными нагрузками (игра в футбол, кардиотренажеры — несколько раз в неделю). Не курит. Наследственность по ССЗ не отягощена. Рост — 176 см, вес — 82,0 кг, ИМТ — 26,5 кг/м^2.

Вопрос. К какой категории СС-риска следует отнести пациента?

Варианты ответов:

А. Низкий риск.

Б. Умеренный риск.

В. Высокий риск.

Г. Очень высокий риск.

Д. Требуется дополнительное обследование .

5. АТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

5.1. Липиды и липопротеиды плазмы крови

Основными липидами плазмы крови человека являются ТГ, фосфолипиды (ФЛ) и ХС. Эти соединения в качестве липидного компонента входят в состав липопротеидов. В плазме крови также присутствуют в свободной (неэстерифицированной) форме жирные кислоты.

Липиды играют важную роль в клеточном метаболизме. ТГ являются эфирами высших жирных кислот и трехатомного спирта глицерина, в состав одной молекулы ТГ входят обычно остатки двух или трех разных жирных кислот. Основная функция ТГ и жирных кислот в организме — энергетическая, они служат главным источником энергии для работающих мышц. Время полужизни ТГ в плазме относительно невелико, они быстро гидролизуются и захватываются различными тканями, главным образом жировой тканью. После приема жирной пищи уровень ТГ в плазме заметно повышается и остается высоким в течение нескольких часов.

ХС состоит из четырех колец стероидного ядра и гидроксильного радикала. ХС присутствует в подавляющем большинстве тканей, так как наряду с ФЛ является структурным компонентом клеточных мембран. В коре надпочечников, плазме крови и атероматозных бляшках преобладают эфиры холестерина. ХС является метаболическим предшественником стероидных гормонов коры надпочечников гидрокортизона и альдостерона, а также половых гормонов. Кроме того, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в кишечнике. Основным источником экзогенного ХС являются пищевые продукты животного происхождения, однако даже при исключительно вегетарианской диете эндогенного ХС, синтезируемого в печени, вполне достаточно для обеспечения всех потребностей организма.

На первом этапе синтеза ХС из трех молекул ацетата и коэнзима А синтезируется 3-гидрокси-3-метил-глютарил-коэнзим А (ГМГ-КоА). Ключевым ферментом синтеза ХС, катализирующим превращение ГМГ-КоА в один из промежуточных продуктов синтеза ХС мевалоновую кислоту, является ГМГ-КоА-редуктаза. Активность фермента регулируется по механизму отрицательной обратной связи конечным продуктом — ХС и его метаболитами. Кроме того, при увеличении содержания внутриклеточного ХС ингибируется активность ГМГ-КоА-редуктазы, в результате чего уменьшается

синтез ХС и активируется фермент ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза (АХАТ), что приводит к реэстерификации ХС.

Липиды переносятся между тканями и органами в составе особых частиц — липопротеидов (ЛП), так как эфиры ХС и ТГ являются гидрофобными соединениями и в свободном виде транспортироваться не могут. ЛП состоят из нерастворимого ядра, состоящего из эфиров ХС и ТГ, и оболочки, включающей молекулы свободного ХС, ФЛ и белков — аполипопротеинов. ЛП плазмы крови различаются по размеру, плотности гидратированных частиц, скорости флотации и электрофоретической подвижности. С помощью ультрацентрифугирования или электрофореза ЛП можно разделить на несколько классов: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Размер частиц уменьшается с увеличением плотности (табл. 5.1). ЛП существенно различаются по составу и содержанию аполипопротеинов (табл. 5.2). Аполипопротеины обладают сродством к различным клеточным рецепторам, а также обладают ферментативной активностью.

Таблица5.1. Основныесвойствалипопротеидовплазмы
(адаптированоиз 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk)

Липопротеиды	**Плотность, кг/л**	**Диаметр частиц, нм**	**Электрофоретическая подвижность**
Хиломикроны	< 0,95	80–1200	Остаются на старте
ЛОНП	0,950–1,006	30–80	Пре-β
ЛПП	1,006–1,019	23–35	Широкая β
ЛНП	1,019–1,063	18–25	β
ЛВП	1,063–1,210	5–12	
Лп(а)	1,006–1,125	25–30	Занимают промежуточное положение между α

Таблица5.2. Составлипопротеидовплазмыкрови
(адаптированоиз 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk)

Показатель	ТГ (%)	Эфиры ХС (%)	ФЛ (%)	ХС (%)	Аполипопротеины	
					основные	другие
ХМ	90–95	2–4	2–6	1	АпоВ-48	АпоА-I, А-II, А-IV, А-V
ЛОНП	50–65	8–14	12–16	4–7	АпоВ-100	АпоА-I, С–II, С–III, Е, А-V
ЛПП	25–40	20–35	16–24	7–11	АпоВ-100	АпоС–II, С–III, Е
ЛНП	4–6	34–35	22–26	6–15	АпоВ-100	
ЛВП	7	10–20	55	5	АпоА-I	АпоА-II, С–III, Е, М
Лп(а)	4–8	35–46	17–24	6–9	Апо(а)	АпоВ-100

ХМ — самые крупные ЛП частицы, содержат преимущественно ТГ. Основная функция ХМ — перенос пищевых ТГ из кишечника, где происходит их всасывание в кровоток, а затем к месту использования в качестве источника энергии. В норме ХМ определяются в плазме только после приема пищи и в случае их высокой концентрации могут обусловливать хилезный вид плазмы. Концентрация ХМ в плазме крови обычно достигает максимума через 3–6 часов после приема жирной пищи, а затем постепенно снижается. У здоровых людей после 12-часового голодания ХМ в плазме не обнаруживаются. Большая часть ТГ, содержащихся в ХМ, расщепляется под воздействием липопротеинлипазы до жирных кислот и глицерина. Жирные кислоты утилизируются в миоцитах или, подвергшись реэстерификации, откладываются в виде ТГ в жировой ткани. Остаточные, или ремнантные, частицы ХМ, содержащие ХС, поступают в печень, где полностью разрушаются. Атерогенность ХМ не доказана, однако ремнанты ХМ являются атерогенными.

ЛОНП по структуре и составу похожи на ХМ, но обладают меньшими размерами, содержат меньше ТГ, но больше ХС, ФЛ и белка. ЛОНП образуются главным образом в печени и служат для переноса эндогенных ТГ из печени в мышцы. Скорость образования ЛОНП увеличивается при поступлении в печень большого количества свободных жирных кислот, а также при возрастании скорости синтеза эндогенных жирных кислот при потреблении избыточного количества углеводов. После извлечения

миоцитами из ЛОНП большей части ТГ они, как и ХМ, преобразуются в ремнантные частицы (или ЛПП), которые затем переносятся в печень. В отличие от ремнантов ХМ, ЛПП в печени почти не утилизируются, а трансформируются в ЛНП.

Частицы ЛПП являются атерогенными и могут поглощаться макрофагами, образуя пенистые клетки. Кроме того, они являются непосредственными предшественниками высокоатерогенных ЛНП, служащих основными переносчиками ХС в плазме крови. В состав ЛНП, помимо эфиров ХС и свободного ХС, входит небольшое количество ТГ. Единственным аполипопротеином в ЛНП является апо-В100, причем в каждой частице ЛНП содержится только одна молекула апо-В100. Повышенный уровень апо-В в плазме крови свидетельствует о повышенном количестве ЛНП и является одним из независимых факторов риска ИБС.

Метаболизм ЛНП протекает главным образом по рецептор-опосредованному пути. В 1985 г. американским ученым Брауну и Гольдштейну была присуждена Нобелевская премия за открытие рецептора к ЛНП и установление причин возникновения семейной гиперхолестеринемии. Рецепторы ЛНП, расположенные на поверхности клеток, узнают апо-В100 и апо-Е и способны специфически связывать ЛНП, а также ЛПП и один из подклассов ЛВП, содержащий апо-Е. Комплекс рецептор-ЛНП проникает в клетку, где расщепляется в лизосомах. Один рецептор связывает одну частицу ЛНП, число рецепторов, расположенных на одной клетке, варьирует от 15 до 70 тысяч. Дефекты гена рецепторов ЛНП, расположенного в 19 хромосоме, приводят к уменьшению продукции рецепторов ЛНП и развитию семейной гиперхолестеринемии. Наибольшее количество рецепторов содержат клетки печени, половых желез и надпочечников. Печень является основным местом рецептор-опосредованного катаболизма ЛНП. Скорость синтеза рецепторов ЛНП регулируется с помощью механизма, чувствительного к содержанию внутриклеточного ХС, по принципу обратной связи.

Частицы ЛВП имеют наименьший размер и наибольшую плотность по сравнению с другими ЛП. Белковые компоненты составляют около 50% массы этих частиц, основными аполипопротеинами ЛВП являются апо-А I и апо-А II, кроме них в состав ЛВП входят также апо-С и апо-Е. В зависимости от размеров и содержания липидов различают несколько подклассов ЛВП. ЛВП синтезируются в печени и кишечнике, поначалу имеют форму двухслойных дисков, состоящих главным образом из аполипопротеинов, ФЛ и свободного ХС. При помощи таких дисковидных ЛВП свободный ХС удаляется из клеток организма и превращается в эфиры ХС при участии ферментов АХАТ (ацил-КоА: холестеролацилтрансферазы) и ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацилтрансферазы). Эти процессы приводят к трансформации ЛВП в сферические частицы,

которые затем переносятся в печень. Таким образом, назначение ЛВП состоит в транспорте ХС от периферических клеток к печени, так называемом обратном транспорте ХС. Таким способом частично реализуется антиатерогенное действие ЛВП. За счет входящего в их состав фермента параоксоназы ЛВП обладают собственным антиоксидантным действием и способностью, вследствие этого, препятствовать атерогенному окислению ЛНП. ЛВП способны стимулировать продукцию эндотелием простациклина — потенциального вазодилататора и ингибитора агрегации тромбоцитов.

Особое место занимает такая частица, как Лп(а).По липидному составу эти ЛП идентичны ЛНП, но содержат дополнительно аполипопротеин (а) — полиморфный белок, обладающий структурным сходством с плазминогеном. Показано, что Лп(а) является независимым фактором риска ИБС. Изолированные Лп(а) способны к спонтанной агрегации, они ассоциируются с повышенным риском возникновения коронарного тромбоза. Уровень Лп(а) генетически детерминирован и широко варьирует. Предиктором раннего развития ССЗ является уровень Лп(а) более 50 мг/дл. Результаты недавнего исследования с использованием метода менделевской рандомизации показали, что влияние Лп(а) на риск развития АССЗ пропорционально абсолютному изменению уровня Лп(а) в плазме крови. Данное исследование также показало, что у лиц с крайне высокими уровнями Лп(а) (свыше 430 нмоль/л) пожизненный риск развития АССЗ может возрастать до уровня, характерного для лиц с гетерозиготной СГХС. Крайне высокий уровень Лп(а) может представлять собой новое наследственное нарушение обмена липидов, которое связано с крайне высоким пожизненным риском развития АССЗ, имеющее распространенность в два раза выше, чем у гетерозиготной СГХС. С учетом имеющихся к настоящему времени данных определение уровня Лп(а) в общей популяции следует проводить по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а) более 180 мг/дл (> 430 нмоль/л). Риск АССЗ в течение жизни у таких пациентов следует считать эквивалентным риску, связанному с гетерозиготной СГХС.

5.2. Количественное определение липидов плазмы крови

Определение липидов можно производить как в плазме, так и в сыворотке. При этом необходимо помнить, что содержание липидов, определяемое в сыворотке, примерно на 3% выше, чем в плазме. Внешний вид сыворотки или плазмы зачастую позволяет приблизительно оценить концентрацию ТГ и сделать заключение о наличии в ней хиломикрон. Так, если сыворотка слегка опалесцирует, то содержание ТГ

повышено, молочно-непрозрачный вид сыворотки свидетельствует о наличие ХМ или высокой концентрации ТГ. ХМ образуют поверхностную пленку или слой, если сыворотке дать постоять при t = 4°

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск	Экстремальный риск
Общий ХС, ммоль/л	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE				
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	< 1,4	< 1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины > 1,0; женщины > 1,2				
ТГ, ммоль/л	< 1,7				
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30		

5.3. Классификации дислипидемий

В соответствии с классификацией, предложенной в 1967 г. D. S. Fredrickson и соавторами и принятой ВОЗ, выделяют 6 основных типов ГЛП. В рекомендациях НОА 2020 г. она приведена с некоторыми изменениями (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Фенотипическая классификация гиперлипидемий

Фенотип		Синоним	Повышение уровня ЛП плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I		Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	+	< 1
II	A	Гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	B	Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III		Дисбеталипопротеидемия	ЛПП	ТГ	+++	< 1

IV	Гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Эта классификация широко используется в нашей стране, однако она не лишена определенных недостатков. В частности, в данной классификации не учитывается уровень ХС ЛВП, в то время как пониженный уровень ХС ЛВП (< 0,9 ммоль/л) является значимым фактором риска ИБС. В соответствии с этой классификацией ГЛП того или иного типа представляет собой скорее лабораторный феномен, чем клинический синдром. ГЛП I, III и V типов встречаются крайне редко и на практике врач чаще сталкивается с необходимостью оценить степень повышения концентрации ХС ЛНП и ТГ, что может быть легко выполнено с использованием другой классификации, рекомендованной Европейской ассоциацией атеросклероза (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Клиническая классификация гиперлипидемий

Тип ГЛП	**Характеристика дислипидемии**	**Общий ХС (мг/дл) (ммоль/л)**	**ТГ (мг/дл) (ммоль/л)**
A	Умеренная гиперхолестеринемия	200–250 5,2–6,5	< 200 < 2,25
B	Выраженная гиперхолестеринемия	250–300 6,5–7,8	< 200 < 2,25
C	Изолированная гипертриглицеридемия	< 200 < 5,2	200–500 2,25–4,5
D	Смешанная гиперлипидемия	200–300 5,2–7,8	200–500 2,25–4,5
E	Серьезная гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия	>300 и/или > 500 > 7,8 и/или > 4,5	

Использование данной классификации позволяет лечащему врачу по данным лабораторного исследования сформулировать предварительный диагноз ДЛП даже несмотря на отсутствие показателей ХС ЛВП и ЛНП.

Принципиально важно также определить, первичный или вторичный характер носит ДЛП. Первичными являются ДЛП, в генезе которых ведущую роль играют генетические факторы, взаимодействующие с факторами окружающей среды. Вторичные ДЛП являются следствием другого заболевания. В табл. 5.6 приведены основные вторичные причины дислипидемий.

Таблица 5.6. Основные причины вторичных дислипидемий: гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии

Показатель	**Вторичная ГХС**	**Вторичная ГТГ**	**Вторичная гипоальфа-холестеринемия**
Диета и образ жизни	Насыщенные жиры	Насыщенные жиры, углеводы, алкоголь	Курение, гиподинамия
Заболевания	Гипотиреоз, нефротический синдром, билиарный цирроз, холестаз, неврогенная анорексия	Сахарный диабет, ожирение, подагра, Панкреатит, синдром Кушинга, булимия ВИЧ-инфекция	Сахарный диабет, цирроз печени, холестаз, болезнь Крона, кахексия, ожирение ВИЧ-инфекция
Лекарства	Контрацептивы, глюкокортикоиды, андрогены, иммуносупрессоры антиретровирусная терапия	Эстрогены, глюкокортикоиды, тиаз.диуретики, β –блокаторы	Прогестероны, анабол.стероиды тестостерон β –блокаторы

Клинический пример 1. *Мужчина 56 лет поступил в неврологическое отделение с эпизодами кратковременной потери сознания. В ходе обследования данных за острое нарушение мозгового кровообращения получено не было. При разговоре пациент заторможен, лицо пастозное. По данным суточного мониторирования ЭКГ выявлены паузы до 3 с на фоне выраженной синусовой брадикардии (ЧСС 35–40 в мин в течение суток). В анализах крови уровень общего ХС — 7,8 ммоль/л, ХС ЛНП — 5,6 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,8 ммоль/л, ТГ — 1,8 ммоль/л, уровень ТТГ — 26 мкМЕ/мл (при норме до 4,2 мкМЕ/мл). Курит в течение 30 лет. Наследственность по ССЗ не отягощена.*

Диагноз: тяжелый гипотиреоз. Вторичная гиперхолестеринемия. Гипоальфохолестеринемия.

Рекомендовано: УЗИ щитовидной железы, консультация эндокринолога, дуплексное сканирование БЦА, анализ крови на АЛТ, АСТ, креатинин, гормоны щитовидной железы и антитела к ткани щитовидной железы, клинический анализ крови, электроэнцефалограмма. По результатам обследования решение вопроса о назначении заместительной терапии. После достижения эутиреоза — решение вопроса о необходимости проведения липидоснижающей терапии и контрольное обследование для уточнения вопроса о необходимости имплантации электрокардиостимулятора.

Клинический пример 2. *Женщина 43 лет с впервые выявленной гиперхолестеринемией. Вредные привычки, сопутствующие заболевания отрицает. Наследственность по ССЗ не отягощена. В анализах крови уровень общего ХС — 6,6 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,3 ммоль/л, ТГ — 1,1 ммоль/л. Выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — толщина комплекса интима-медиа составляет 0,8 мм.*

Представление о пациентке: несмотря на наличие выраженной гиперхолестеринемии (IIа тип по классификации Фредериксена), при расчете риска по шкалам PROCAM и SCORE — риск ССЗ низкий. Обращает на себя внимание высокий уровень С ЛВП (гиперальфохолестеринемия). Необходимо выполнить обследование для исключения вторичной гиперхолестеринемии (оценка гормонального статуса щитовидной железы, уровня половых стероидов, наличия патологии желчевыводящих путей). Учитывая низкий риск ССЗ, медикаментозная терапия не показана, однако необходимо соблюдение диеты с ограничением животных жиров и холестерина. Диетотерапия может быть дополнена приемом препарата Армолипид с последующим контролем липидограммы.

Клинический пример 3. *Мужчина 34 года, гиперхолестеринемия выявлена впервые. Стаж курения — 5 лет. Физичсекие нагрузки минимальные, работа сидячая, пешком практически не ходит. Наследственность по ССЗ не отягощена. ИМТ — 27,6 кг/м^2. В анализах крови уровень общего ХС — 6,0 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,28 ммоль/л, ТГ — 1,67 ммоль/л. Клинический и стандартный биохимический анализ крови — без отклонений от нормы. Выполнено определение уровня витамина 25(ОН) Д — 16 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), ТТГ — 1,34 мЕд/л (норма 0,4–4,0 мЕд/л), гомоцистеина — 17,0 мкмоль/л (норма 5,46–16,1 мкмоль/л), тестостерона — 2,0 нмоль/л (норма 8,9–42,0 нмоль/л). Комплекс интима-медиа по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий не утолщен.*

Представление о пациенте: у пациента с умеренной гиперхолестеринемией (IIа тип по классификации Фредериксена) нельзя исключить etвторичного характера на фоне выраженной гипоандрогенемии и дефицита витамина Д. Необходима консультация уролога-андролога и эндокринолога для коррекции выявленных нарушений. Для снижения уровня гомоцистеина может быть рекомендован прием фолиевой кислоты (или препарата Ангиовит). Оценка риска ССЗ и необходимости проведения медикаментозной коррекции должна быть выполнена с использованием калькулятора АТЕРОСТОП. Обязательным является отказ от курения, ведение здорового образа

жизни (гиполипидемическая диета, умеренные физические нагрузки не менее 150 мин в неделю, повышение повседневной активности).

5.4. Семейные гиперлипидемии

Все первичные ГЛП, т.е. те, которые связаны с известными или (пока) неизвестными генетическими мутациями, по сути являются семейными.

Наиболее часто встречаются 5 видов первичных ДЛП:

- полигенная ГХС;
- семейная комбинированная ГЛП;
- семейная ГХС;
- семейная эндогенная ГТГ;
- ГЛП III типа.

Полигенная ГХС предполагает наличие нескольких мутаций, но точно типы мутаций и характер наследования не установлены. Это наиболее часто встречающийся тип ГЛП, который представлен примерно у пятой части населения. Поскольку при этой ДЛП отмечено раннее развитие ИБС, то среди кардиологических пациентов лиц с полигенной ГХС может быть и существенно больше. Необходимо отметить, что повышение уровня ХС у них умеренное — не более 7,8 ммоль/л. При этом регистрируется изолированное повышение ХС-ЛНП (т.е. IIа тип ДЛП по фенотипической классификации Фредериксена).

Также достаточно часто встречается **семейная комбинированная ГЛП** (примерно у 1% населения). Как это понятно из названия, при этом типе ДЛП регистрируется повышение не только ХС ЛНП, но и ТГ, причем фенотипы могут быть разные (IIa, IIb или IV) даже в одной семье, а в процессе лечения возможен переход из одного типа в другой. Хотя точно генетический дефект при этой ДЛП не установлен, но известно, что характер наследования доминантный, а значит, раннее развитие ИБС, можно проследить при сборе семейного анамнеза.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее изученной формой из числа моногенно обусловленных гиперлипидемий, детерминирующих развитие атеросклероза. При СГХС наиболее часто обнаруживаются отложения ХС в толще кожи — ксантомы и ксантелазмы. Сухожильные ксантомы представляют собой утолщения в области пястно-фаланговых суставов и ахилловых сухожилий. Туберозные ксантомы выглядят как бугры на локтях. Мелкие, размером с просяное зерно, эруптивные или планарные ксантомы придают коже шероховатость и локализуются в основном

на коже туловища, ягодиц и иногда ладоней. Ксантелазмы проявляются в виде желтоватых узелков на веках и вокруг глаз. Патогномоничным признаком семейной СГХС считается липоидная дуга роговицы, представляющая собой замкнутое яркое кольцо или полудуги вокруг роговицы. Редко липидные отложения определяются в сетчатке глаз или проявляются в виде артритов неясного генеза. Первые описания СГХС относятся к началу XX столетия. Еще в 1910 г. Arning сообщил о случае ксантоматоза у матери и у четверых ее детей, один из которых внезапно умер в детстве. Начиная с 30-х гг. XX в. постепенно росло число публикаций, сообщающих о семьях, в которых наблюдалось большое число больных тяжелым ранним атеросклерозом в сочетании с высокой ГХС, кожными и/или сухожильными ксантомами, ранним появлением липоидной дуги роговицы. Так, в 1938 г. норвежский врач KarlMüller описал несколько случаев ксантоматоза у молодых больных с высоким уровнем ХС и ранним развитием ИМ. Он предположил аутосомно-доминантный характер наследования «врожденной ошибки метаболизма». Содержание общего ХС в сыворотке крови у больных гетерозиготной формой СГХС может достигать 10–12 ммоль/л и более. У больных гомозиготной формой СГХС эти цифры еще выше. Ранее считалось, что частота гетерозиготного носительства измененного гена СГХ в популяции составляет 1: 500, среди лиц с ГХС — 4: 100. Проводимая работа по созданию национальных регистров СГХС показала, что в большинстве европейских стран частота гетерозиготной СГХС значительно выше — от 1: 200 до 1: 250. Гомозиготная форма СГХС встречается значительно реже: примерно 1 случай на 700 000–1 000 000.

Биохимический механизм, обусловливающий развитие СГХС, открыли в 70-х гг. XX в. Brown и Goldstein. Это открытие в значительной мере способствовало пониманию причин развития атерогенных нарушений липидного обмена. Недостаточный синтез рецепторов ЛНП или нарушение их функциональных свойств из-за изменения структуры молекулы рецептора изначально обусловлены мутацией гена, кодирующего синтез рецептора ЛНП. Этот ген расположен на коротком плече 19-й хромосомы. Мутации гена могут носить различный характер, определяя весьма неоднородные изменения в синтезе рецептора ЛНП и в структуре его молекулы. Обнаружено уже около 700 мутаций гена рецептора ЛНП, и не исключено, что это число со временем может приблизиться к 1000.

Найденные к настоящему времени генные дефекты при СГХС, Goldstein и Brown образно описывают как «холестериновый квартет», включающий четыре основных вида этой патологии (табл. 5.7).

Таблица 5.7. Четыре моногенных заболевания, которые обусловливают повышенный уровень ЛНП в плазме и развитие ИБС

Наименование патологии	**Частота в популяции**	**Уровень ХС ЛНП (мг/дл)**	**Результат генной мутации**	**Механизм снижения функции рецепторов ЛНП**
Семейная гиперхолестеринемия Гетерозиготы Гомозиготы	1:250 1:1000000	300 650	Рецептор ЛНП	Нефункционирующие рецепторы
Семейный лиганд-дефектный Апо В-100 Гетерозиготы Гомозиготы	1:1000 1:1000000	270 320	Апо В100	Снижение связывания ЛПНП рецепторами
Аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия	<1:10000000	470	Аутосомно-рецессивная Гиперхолестеринемия	Нарушенная локализация рецепторов в печени
Ситостеролемия	<1:10000000	От 100 до 600 в зависимости от диеты	ABCG5 и/или ABCG8	Подавление генов транскрипции рецепторов

Наиболее частой формой, к тому же характеризующейся особенно высокими уровнями холестерина и яркой клинической симптоматикой, является СГХС, обусловленная генетическим дефектом самих рецепторов. В то же время и три других моногенных дефекта, приведенные в таблице, реализуют свое патогенное действие через механизм снижения функции рецепторов ЛНП. Фенотипические черты СГХС могут развиться также при мутации гена АпоВ100. Эта мутация занимает второе место по частоте в данном «квартете». АпоВ100 является белком-носителем ЛНП, необходимым для связывания их с рецепторами на поверхности клеток. Синдром, обусловленный мутацией гена апоВ100, сходен с СГХС, но не столь тяжел. Редкие гомозиготы по этой мутации имеют более высокий уровень ЛНП, чем гетерозиготы. Кроме мутаций с потерей функции в гене рецептора к ЛНП и апоВ100, к развитию СГХ могут приводить мутации с повышением функции белка PCSK-9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9) и мутации с потерей функции в $LDLRAP_1$ — белков, регулирующих работу рецептора к ЛНП. Однако в процентном соотношении частота таких мутаций невысока.

Описан молекулярный дефект, обусловливающий развитие аутосомно-рецессивной СГХС. Этот синдром, по тяжести сходный с гомозиготной СГХС, отличается от нее по своим генетическим основам. Безусловно, гетерозиготные родители пациентов с аутосомно-рецессивной ГХС имеют нормальный уровень ЛНП, в отличие от гетерозиготных родителей гомозиготных пациентов с СГХС, у которых уровень ЛНП повышен в 2,5 раза. Молодые взрослые и дети с аутосомно-рецессивной ГХС имеют высокий уровень ХС плазмы крови, массивные отложения ХС в коже и раннее развитие ИБС.

Последним членом «холестеринового квартета» является ситостеролемия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором уникальные формы ЛНП содержат в дополнение к ХС богатые включения стеролов: ситостерол, кампестерол и стигмостерол.

СГХС приводят к раннему прогрессированию атеросклероза. Уже в юношеском, а иногда и в детском возрасте, наблюдаются стенотический шум над каротидными артериями, аортальный порок сердца атеросклеротического происхождения, перемежающаяся хромота с поражением подвздошных артерий, синдром Лериша, сужение почечных артерий, аневризма аорты, стенокардия напряжения и острый ИМ.

Важной медицинской проблемой является лечение СГХС. Большую роль в лечении СГХС сыграло создание статинов. Однако оказалось, что степень чувствительности больных СГХС к действию статинов определяется различными типами мутаций гена рецептора ЛНП, а также сочетанным действием некоторых других генов, особенно определенных аллелей гена Апо Е. Существенное снижение уровня ХС ЛНП, даже у больных с СГХС, может быть достигнуто при использовании комбинированной терапии.

В настоящее время в мире проводятся обширные исследования, посвященные изучению наследственных нарушений липидного обмена, а также ведется работа по созданию национальных регистров СГХС. Эти исследования направлены на выяснение этиологии заболевания на молекулярно-генетическом уровне, на изучение факторов, определяющих фенотипические проявления мутаций, на определение распространенности СГХС в различных популяционных группах и географических зонах, на разработку методов ранней диагностики и терапии с целью предупреждения развития фатальных осложнений, обусловленных атеросклерозом, в группе особо высокого риска.

Диагностика СГХС не всегда предполагает выполнение генетических исследований. Чаще всего установка диагноза производится с использованием так называемых диагностических критериев. Наиболее удобной в использовании является алгоритм

Сети Голландских липидных клиник — *DutchLipidClinicNetworkCriteria*(DLCNC), представленный в табл. 5.8. Этот способ предполагает оценку уровня ХС ЛНП, анализ семейного анамнеза и клинических особенностей течения заболевания. На основании набранных баллов устанавливается диагноз определенной (если сумма баллов — более 8), вероятной (сумма баллов — 6–8), возможной СГХС (сумма баллов –3–5).

Таблица 5.8. Критерии диагностики СГХС сети Голландских липидных клиник (DLCNC)

Критерии	Баллы
Группа 1. Семейный анамнез	
• Родственники 1-й линии родства с ранней ИБС или ССЗ (м < 55 лет, ж < 60 лет) • Родственники 1-й линии с ХС ЛНП > 95-й перцентиля по полу и возрасту	1
• Родственники 1-й линии с сухожильными ксантомами и/или липоидной дугой роговицы • Дети до 18 лет с ХС ЛПНП > 95-й перцентиля по полу и возрасту	2
Группа 2. Анамнез заболевания	
Ранняя ИБС (м < 55 лет, ж < 60 лет)	2
Ранний атеросклероз церебральных или периферических артерий (м < 55 лет, ж < 60 лет)	1
Группа 3. Физикальный осмотр	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы, появившаяся в возрасте до 45 лет	4
Группа 4. Результаты анализов (уровень ХС ЛНП)	
ХС ЛНП ≥ 8,5 ммоль/л (325 мг/дл)	8
ХС ЛНП 6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
ХС ЛНП 5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
ХС ЛНП 4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
Группа 5. Молекулярно-генетическое тестирование (анализ ДНК)	
Функциональная мутация в гене рецептора ЛНП, апоВ или PCSK-9	8

Клинический пример 4. *Женщина 29 лет, повышенный уровень ХС регистрируется в течение 5 лет. Не курит. Наследственность по ССЗ отягощена: у матери уровень общего ХС — 9,8 ммоль/л, перенесла инфаркт миокарда (ИМ) в 40 лет, у бабушки по материнской линии — ИМ в 45 лет, умерла в 50 лет; младшая сестра пациентки здорова, уровень общего ХС — 3,7 ммоль/л. ИМТ — 24,4 кг/м^2. Ксантом нет. Результаты анализа крови: уровень общего ХС — 10, 8 ммоль/л, ХС ЛНП — 9,01 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,3 ммоль/л, ТГ — 0,9 ммоль/л. По уровню тиреоидных гор-*

монов и других лабораторных исследований отклонений от нормы не выявлено. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий толщина комплекса интима-медия — 0,8 мм.

Диагноз: серьезная гиперхолестеринемия (IIа тип по классификации Фредериксена). Определенная семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия (согласно критериям диагностики СГХС сети Голландских липидных клиник).

Рекомендовано: генетическое тестирование СГХС, прием розувастатина в начальной дозе 20 мг 1 раз в день (с последующей коррекцией терапии для достижения целевого уровня ХС ЛНП), отмена препарата при планировании беременности.

***Клинический пример 5**. Девочка 6 лет обследована в связи с выявленными у обоих родителей высокими уровнями общего ХС: у отца 36 лет — 7,7 ммоль/, у матери 33 года — 7,0 ммоль/л. ССЗ у родителей нет. При осмотре девочка развита соответственно возрасту. Ксантом нет. При аускультации сердца и крупных артерий шумы не выслушиваются. Сопутствующих заболеваний не выявлено. В анализе крови уровень общего ХС — 8,52 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,58 ммоль/л, ХС ЛВП — 1, 74 ммоль/л, ТГ — 0,40 ммоль/л. В результате выполнения генетического тестирования выявлен редкий вариант мутации гена рецептора ЛНП (LDLR) в гетерозиготном состоянии.*

Представление о пациентке: у девочки 6 лет имеется определенная семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия. Рекомендовано наблюдение педиатра с контролем липидограммы не реже 2-х раз в год, выполнение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Необходимо соблюдение здорового образа жизни, в том числе рациональной гиполипидемической диеты. Статины могут быть назначены с 8 лет (розувастатин) с постепенной титрацией дозы под наблюдением педиатра (и эндокринолога). В случае значимого нарастания уровня гиперхолестеринемии и/или выявления атеросклеротических изменений в артериях возможно коллегиальное решение вопроса о более раннем начале терапии статинами.

Семейная эндогенная ГТГ и ГЛП III типа проявляются высоким уровнем ТГ при невысоких или даже низких уровнях ХС ЛНП. Семейная эндогенная ГТГ — достаточно частая форма семейной ДЛП. В тяжелых случаях (V тип) ДЛП уровень ТГ может превышать 11 ммоль/л, при IV типе — умеренная ГТГ (до 5–6 ммоль/л). Зачастую отмечается также пониженный уровень ХС ЛВП. Диагноз семейной эндогенной ГТГ устанавливается после исключения вторичных причин повышения уровня ГТГ, поскольку генная диагностика ГТГ представляет собой непростую задачу. Высокая ГТГ может быть обусловлена моногенной мутацией гена ЛПЛ, Апо C_2, АпоA_5 и целого

ряда ферментов, участвующих в обмене ЛП. Более низкие уровни ТГ обычно являются полигенными заболеваниями. Хотя в последнее время значение ГТГ в развитии ССЗ считается установленным, наибольшую опасность для пациента с выраженной ГТГ представляет высокий риск развития панкреатита.

Развитие семейной ГЛП III типа связано с мутацией гена апо E_2. Известно, что примерно 1% населения имеет эту мутацию, тип наследования аутосомно-рецессивный. Однако клинически заболевание проявляется лишь при наличии сопутствующего ожирения, гипотиреоза или сахарного диабета. Регистрируется резкое повышение уровня ТГ и общего ХС, при физикальном осмотре могут быть выявлены эруптивные и туберозные ксантомы, желтое прокрашивание ладоней. Для этой ДЛП характерно раннее развитие ИБС и атеросклероза других локализаций.

***Клинический пример 6.** Мужчина 37 лет. Дислипидемия выявлена впервые год назад во время прохождения диспансеризации. Курит в течение 10 лет. Крепкие алкогольные напитки употребляет 1 раз в неделю до 250 мл. В анамнезе указания на хронический панкреатит с ежегодными обострениями. ИМТ — 33 кг/м^2. Результаты анализа крови: общий ХС — 8,7 ммоль/л, ХС ЛНП (выполнен прямым методом) — 2,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,7 ммоль/л, ТГ — 15,6 ммоль/л. Другие лабораторные анализы и инструментальные обследования не выполнялись. Наследственность по ССЗ не отягощена, но у матери имеется сахарный диабет тип 2, хронический панкреатит.*

Представление о пациенте: серьезная гипертриглицеридемия (III типа по классификации Фредериксена) выявленная у молодого мужчины с ожирением, вероятнее всего, носит семейный характер, учитывая указание на сахарный диабет и приступы панкреатита у матери. Следует рекомендовать пациенту отказ от приема алкоголя и курения, диету с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных жиров, контроль показателей углеводного обмена (уровень глюкозы и инсулина крови, гликозилированного гемоглобина, выполнение теста на толерантность к углеводам), оценку печеночной и почечной функции, ультразвуковое исследование брюшной полости, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Терапию следует начать с применения фибратов (Фенофибрат 145 мг), целесообразно также использовать метформин в начальной дозе 850 мг на ночь под контролем лабораторных показателей.

Клинические задачи по теме «Семейные гиперлипидемии»

5.1. Женщина 21 год. Дислипидемия выявлена при диспансерном обследовании и подтверждена повторным исследованием. Наследственность по ССЗ отягощена: отец перенес аортокоронарное шунтирование в возрасте 41 года, умер от ССЗ в возрасте 58 лет. При осмотре у пациентки выявлены сухожильные ксантомы ахилловых сухожилий. В остальном — без особенностей. Липидограмма: общий ХС — 8,91 ммоль/л, ХС ЛНП — 7,12 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,76 ммоль/л, триглицериды — 0,76 ммоль/л.

Вопрос. Диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС):

Варианты ответов:

А. Маловероятен.

Б. Возможная СГХС.

В. Предположительная или вероятная СГХС.

Г. Определенная СГХС.

5.2. Мужчина 36 лет перенес острый циркулярный инфаркт миокарда с формированием зубца Q передней стенки левого желудочка. В ходе лечения была выявлена и верифицирована повторным исследованием дислипидемия: общий ХС — 9,21 ммоль/л, ХС ЛНП — 7,42 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,86 ммоль/л, триглицериды — 1,12 ммоль/л. При лабораторном и инструментальном обследовании данные за вторичный характер дислипидемии не получены. Признаков хронических заболеваний выявлено не было. Наследственность по ССЗ отягощена: мать перенесла ишемический инсульт в возрасте 48 лет, умерла внезапно в возрасте 62 лет.

Вопрос. Диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС):

Варианты ответов:

А. Маловероятен.

Б. Возможная СГХС.

В. Предположительная или вероятная СГХС.

Г. Определенная СГХС.

5.3. Женщина 36 лет направлена на консультацию терапевтом по поводу впервые выявленной высокой гиперхолестеринемией. Работает воспитателем в детском саду. Жалоб на боли в грудной клетке, одышку, нарушения ритма сердца, повышение АД не предъявляет. Беспокоит слабость и снижение работоспособности. Хронических заболеваний в анамнезе нет. Наследственность по ССЗ не отягощена. Не курит. Менструальный цикл сохранен, но в последние несколько месяцев нерегулярный. Гормональные контрацептивы не принимает. Замужем, было две беременности, одни роды. Сыну 12 лет, здоров, уровень ХС не контролировали. При сборе анамнеза обращает на себя внимание несколько замедленная речь. Рост — 168 см, вес — 84 кг, ИМТ — 29,8 кг/м^2 (прибавка в весе за последний год около 10 кг). При осмотре видимой патологии со стороны СС системы не выявлено. В анализе крови уровень общего ХС — 9,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 7,33 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,76 ммоль/л, ТГ — 0,9 ммоль/л.

Вопрос 1. Какие дополнительные вопросы вы зададите пациентке?

А. О переносимости психо-эмоциональных нагрузок.

Б. О состоянии волос и кожи, наличии запоров и зябкости.

В. О наличии в анамнезе заболеваний щитовидной железы.

Г. Верно Б. и В.

Вопрос 2. Какое обследование необходимо выполнить в первую очередь?

А. Анализ крови на гормоны щитовидной железы и уровень тиреотропного гормона.

Б. Анализ мочи на микроальбуминурию.

В. Дуплексное сканирование артерий шеи.

Г. Анализ крови на холестерин у сына.

5.4.Мужчина 45 лет повышенного питанияс артериальной гипертензией, принимающий ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики. Указания на другие заболевания в анамнезе отсутствуют. Наследственность по ССЗ не отягощена, у матери сахарный диабет. В последние 2 года значительное сокращение физических нагрузок, ведет сидячий образ жизни, повышение массы тела на 15 кг. Употребляет около 700 мл крепкого алкоголя в неделю. Рост — 182 см, вес — 115 кг, ИМТ — 34,7 кг/м^2. В анализе крови уровень общего ХС — 8,5 ммоль/л, триглицериды — 7,2 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,71 ммоль/л, глюкоза натощак — 5,9 ммоль/л. Ранее, 2 года назад, при плановом обследовании повышения уровня ХС и ТГ зарегистрировано не было.

Вопрос 1. Какие дополнительные лабораторные исследования необходимо назначить пациенту прежде всего?

Варианты ответов:

А. Гормоны щитовидной железы и уровень тиреотропного гормона.

Б. Исследование электролитов крови.

В. Оценить толерантность к углеводам, функцию почек и печени.

Г. Дополнительные исследования не показаны.

Вопрос 2. Какой вариант дислипидемии следует заподозрить?

Варианты ответов:

А. Вторичная ДЛП на фоне терапии тиазидными диуретиками.

Б. Вторичная ДЛП у больного с сахарным диабетом 2 типа.

В. Семейная эндогенная гипертриглицеридемия.

Г. Семейная гиперлипидемия III типа.

5.5.Женщина 30 лет с гиперхолестеринемией, выявленной впервые в 24 года, ХС повышался до 13 ммоль/л, во время беременности — до 16 ммоль/л. Постоянной липидснижающей терапии не получала. Хронических заболеваний в анамнезе нет. Менструальный цикл сохранен, 2 года назад родила двойню. При осмотре обращает на себя внимание наличие сухожильных ксантом ахилловых сухожилий. Наследственность по ССЗ отягощена: у матери был ишемический инсульт в 53 года, ХС повышен до 12 ммоль/л. Также повышен ХС у младшей сестры 26 лет.

Вопрос 1. Следует ли рекомендовать пациентке выполнение генетического исследования для установления диагноза?

Варианты ответов:

А. Генетическое исследование следует выполнить обязательно.

Б. Диагноз СГХС может быть установлен по клиническим критериям, но генетическое исследование может быть выполнено для установления точного характера мутации и быть полезным для назначения терапии.

В. Генетическое исследование в данном случае не требуется.

Г. Генетическое исследование может быть проведено, если этого захочет сама пациентка.

Вопрос 2. Следует ли оценить уровень холестерина у детей и родственников пациентки?

Варианты ответов:

А. Обязательно следует оценить уровень ХС у детей и кровных родственников.

Б. Исследование можно не выполнять.

В. Исследование может быть рекомендовано к выполнению в рамках плановой диспансеризации.

Г. Оценить уровень ХС у детей необходимо после достижения ими возраста 12 лет.

6. МЕДИКАМЕТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

6.1. Принципы гиполипидемической фармакотерапии

При лечении атерогенных дислипидемий необходимо руководствоваться несколькими принципиальными положениями. Первое из них — это расчетное определение уровня риска возникновения ИБС или, в соответствии с Рекомендациями ВНОК и EAS/ESC, оценка фатального риска ИБС по системе SCORE в течение последующих 10 лет. В зависимости от степени риска тактика гиполипидемической терапии может быть более или менее активной, включающей только мероприятия по здоровому образу жизни, либо использование активной медикаментозной терапии (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Тактика ведения пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛНП

	Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE)	Уровень ХС ЛНП (ммоль/л)					
		< 1,4	От 1,4 до<1,8	От 1,8 до< 2,6	От 2,6 до < 3,0	От 4,0 до<4,9	≥4,9
Первичная профилактика	**Низкий риск (< 1%)**	Рекомен-дации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению обра-за жизни	Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение
	Класс/уро-вень	I / C	I / C	I / C	I / C	IIa / A	IIa / A
	Умеренный (≥1 и <5%)	Рекомендации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни	Мероприятия по изменению обра-за жизни, рассмо-треть медикамен-тозное лечение в случае неконтроли-руемых показа-телей	Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтроли-руемых показа-телей	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение
	Класс/уро-вень	I / C	I / C	IIa / A	IIa / A	IIa / A	IIa / A
	Высокий (≥5 и <10%)	Рекомендации по изменению образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни	Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствую-щее медикамен-тозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение
	Класс/уро-вень	IIa / A	IIa / A	IIa / A	IIa / A	I / A	I / A
	Очень высокий вследствие состояния, со-пряжен-ного с риском (≥ 10%)	Рекомендации по изменению образа жизни	Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикамен-тозное лече-ние в случае неконтроли-руемых показа-телей	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствую-щее медикамен-тозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение
	Класс/уро-вень	IIa / B	IIa / A	I / A	I / A	I / A	I / A
	Очень высо-кий (≥ 10%)	Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикамен-тозное лече-ние в случае неконтроли-руемых показа-телей	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутству-ющее меди-каментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствую-щее медикамен-тозное лечение	Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение
	Класс/уро-вень	IIa / A	I / A	I / A	I / A	I / A	I / A

При низком СС-риске в большинстве случаев можно ограничиться назначением антиатерогенной диеты и дать пациенту рекомендации по коррекции образа жизни — отказаться от курения, снизить избыточный вес и бороться с гиподинамией за счет регулярных умеренных физических нагрузок.

С помощью диетического питания удается снизить уровень общего ХС на 0,5–1,5 ммоль/л. Умеренные физические нагрузки приводят к снижению общего ХС на 3–7%. Отказ от курения способствует повышению содержания ХС ЛВП. Положительные сдвиги происходят обычно в течение 12 недель, но даже при отсутствии эффекта следует придерживаться диеты, по крайней мере, до 6 месяцев, прежде чем решать вопрос о целесообразности назначения гиполипидемических препаратов.

При очень высоком риске и у большинства больных высокого риска медикаментозная гиполипидемическая терапия, преимущественно статинами, должна быть назначена обязательно, практически сразу после того, как пациент отнесен к этим категориям и при отсутствии противопоказаний. Пациентам с СГХС, серьезной ГЛП,

т.е. при уровне ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л, лекарственная гиполипидемическая терапия должна быть начата как можно раньше. При проведении вторичной профилактики у пациентов с установленным диагнозом ИБС, церебрального атеросклероза, аневризмы брюшного отдела аорты и атеросклероз артерий нижних конечностей, в большинстве случаев медикаментозная терапия является обязательной. Исключение составляют только пациенты, исходно имеющие ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л: у них рекомендуется рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей на фоне немедикаментозных мероприятий. Для категории больных, в семьях которых наблюдались случаи раннего развития ИБС или других ССЗ, целесообразны рекомендации по изменению образа жизни при последующем амбулаторном наблюдении с интервалом в 1 год. В случаях, когда фатальный 10-летний риск превышает 5%, следует назначить гиполипидемическую терапию.

Вторым важным принципом гиполипидемической терапии является достижение целевых значений содержания липидов плазмы крови. Для общего ХС и ТГ это любые значения ниже верхней границы нормы. Целевые значения содержания ХС ЛНП являются наиболее важными показателями эффективности лечения ДЛП у больных с высокими рисками ИБС и определяются в зависимости от уровня риска и наличия ИБС или ее «эквивалентов» (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска (Национальные рекомендации по коррекции дислипидемий с целью профилактики и лечения атеросклероза, VII пересмотр, 2020 г.)

Параметр	**Низкий риск**	**Умеренный риск**	**Высокий риск**	**Очень высокий риск**	**Экстремальный риск**
Общий ХС, ммоль/л	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE				
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	< 1,4	< 1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины > 1,0; женщины > 1,2				
ТГ, ммоль/л	< 1,7				
ЛП (а), мг/дл	< 50				< 30

Следует отметить, что к так называемым целевым показателям в настоящее время относятся только уровни ХС ЛНП. Так, у пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП составляет менее 1,0 ммоль/л, очень высокого риска — менее 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного (класс рекомендаций I, уровень B). При высоком риске ССЗ целевой уровень ХС ЛНП— менее 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного (класс рекомендаций I, уровень B). У пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛНП — менее 2,6 ммоль/л (класс рекомендаций IIa, уровень A). У пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л (класс рекомендаций IIb, уровень A).

Уровни общего ХС и ХС ЛВП в настоящее время не рекомендуется использовать в качестве цели терапии. В отношении ХС ЛВП это обусловлено прежде всего отсутствием в клинической практике лекарственных средств, существенно повышающих его содержание.

Третьим основополагающим принципом гиполипидемической терапии, характеристика которого изложена в следующем разделе, является ее индивидуализация. Начинать лечение медикаментозными средствами нужно после выявления возможных причин вторичной ДЛП — нарушения функции щитовидной железы, диабета, заболеваний почек, сопутствующей фармакотерапии и их коррекции. При проведении гиполипидемической терапии, особенно медикаментозной, необходимо учитывать возрастные и половые особенности возникновения ДЛП, степень прогрессирования и клиническую стадию обострения атеросклероза.

В 2017 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американский колледж эндокринологов (ACE) ввели в классификацию риска СС-осложнений у больных сахарным диабетом (СД) категорию экстремального риска, в лечении которых следует достигать целевого уровня ХС ЛНП ниже 55 мг/дл (или 1,4 ммоль/л). В эту категорию были отнесены пациенты с прогрессирующим ССЗ, вызванным атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию при достигнутом уровне ХС ЛНП ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), со значимым ССЗ в сочетании с диабетом, ХБП 3–4 ст. или гетерозиготной СГХС, а также пациенты с ранним развитием ССЗ (у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет). В сентябре 2018 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов, представлявших Национальное общество атеросклероза, Российскую ассоциацию эндокринологов, Национальную лигу кардиогенетики и Российское Кардиологическое общество, на котором обсуждался вопрос о необходимости выделения категории экстремального риска при определении тактики коррекции атерогенных ДЛП. Российский совет экспертов посчитал целесообразным ввести в Российские рекомендации ***категорию экстремально высокого риска.***

В заключении Совета экспертов описывается тактика ведения таких больных с акцентом не только на необходимость достижения целевого уровня ХС ЛНП, АД и гликированного гемоглобина, но и на использование препаратов, доказавших свою эффективность в снижении СС-риска. Позиция Совета экспертов нашла отражение в VII пересмотререкомендаций НОА «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2020 г. *К **категории экстремального риска*** отнесены пациенты с сочетанием АССЗ и СД 2 типа и/или СГХС или пациенты с АССЗ, у которых в течение 2 лет развиваются 2 СС-осложнения несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП ≤ 1,4 ммоль/л. У этой группы больных оптимальным следует считать достижение более низкого уровня ХС ЛНП (менее 1,0 ммоль/л).

Подробно обсуждая диагностику и лечение нарушений липидного обмена, нельзя не остановиться на важности комплексного подхода к коррекции СС-риска. Кроме воздействия на липидные показатели рекомендуется учитывать такие факторы, как курение, уровень АД, нарушения углеводного обмена, физическую активность и антропометрические данные пациента. Цели такого воздействия представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3. Цели и задачи для профилактики ССЗ

Модифицируемые факторы	**Достижение целевых показателей для профилактики ССЗ**
Курение	Полное прекращение
Диета	Низкое содержание насыщенных жиров, предпочтение цельнозерновым продуктам, овощам, фруктам и рыбе
Физическая активность	3,5–7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю
Антропометрия	ИМТ 20–25 кг/м^2, окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
Артериальное давление	< 140/90 мм рт. ст. — У пациентов ≥ 65 лет или с ХБП целевой диапазон САД должен составлять 130–139 мм рт. ст., ДАД — 70–80 мм рт.ст.
ХС ЛНП	**Очень высокий риск:** терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем, а уровень ХС ЛНП — < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). **Высокий риск:** схема лечения, при которой достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем, а целевой уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). **Умеренный риск**: целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл). **Низкий риск:** целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л (< 116 мг/дл)

ХС неЛВП*	Поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение, особенно при метаболическом синдроме, СД, ГТГ, то в этих случаях целесообразно использовать показатель ХС неЛВП
АпоВ*	Использование показателя АпоВ может быть полезным для оценки риска у людей с ГТГ, СД, ожирением или имеющим очень низкий уровень ХС ЛНП
Триглицериды	Уровень < 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл) указывает на более низкий риск, более высокие уровни указывают на необходимость поиска причин повышения уровня триглицеридов
Липопротеид (а)	Целевой уровень для данного показателя не определен, но уровень Лп(а) > 180 мг/дл указывает на очень высокий риск, Лп(а) > 50 мг/дл — на высокий риск
Сахарный диабет	Гликированный гемоглобин HbA1c: < 7% (< 53 ммоль/моль)

6.2. Гиполипидемические лекарственные препараты

В настоящее время в распоряжении кардиологов имеется большое количество гиполипидемических лекарственных препаратов с отличающимися механизмами фармакологических эффектов (табл. 6.4). У представителей каждого класса гиполипидемических лекарственных средств имеются собственные, хотя и не равнозначные, ниши для фармакотерапии.

Таблица 6.4. Сравнительные эффекты различных классов гиполипидемических препаратов, зарегистрированных в РФ для лечения дислипидемий

Препараты	**Снижение уровня ХС**	**Снижение уровня ХС ЛНП**	**Повышение уровня ХС ЛВП**	**Снижение уровня ТГ**
Статины	+++++	++++	+	++
Фибраты	++	+	++	+++
Ингибиторы абсорбции ХС	+++	++++	+	–
Секвестранты желчных кислот	+++	++++	+	–
Никотиновая кислота	++	+++	+++	++++
Ингибиторы PCSK-9	++++	++++	+	+
Омега-3-ПНЖК	–	–	–	++

6.2.1. Статины

В основе молекулярного механизма действия статинов лежит ингибирование ключевого фермента начальных этапов синтеза ХС — ГМГ-КоА-редуктазы. Для компенсации кратковременного внутриклеточного дефицита ХС, вызванного снижением ферментативной активности ГМГ-КоА-редуктазы, гепатоциты за счет активации соответствующих генов по принципу отрицательной обратной связи экспрессируют повышенное количество рецепторов ЛНП, увеличивая захват ЛНП из плазмы. В итоге наблюдается дозозависимое снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП плазмы крови. Одновременно из-за изменения соотношения промежуточных форм липопротеидов умеренно снижается уровень ТГ, что в свою очередь способствует незначительному, но достоверному подъему содержания ХС ЛВП. Необходимо отметить, что другие предшественники холестерина — мевалонат, геранил-геранил-пирофосфат и фарнезил-пирофосфат — тоже являются эффекторными молекулами, осуществляющими за счет киназных реакций и посттрансляционной модификации G-белков регуляцию клеточного и межклеточного сигналинга, ведущего к активации проатерогенных реакций: оксидативному стрессу, миграции моноцитов, пролиферации гладкомышечных клеток, торможению ангиогенеза и подавлению активности NO-синтазы. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы под действием статинов приводит к снижению синтеза не только холестерина, но и его предшественников. Это вызывает подавление ряда проатерогенных реакций и относится к так называемым плейотропным эффектам статинов.

В табл. 6.5 представлены препараты группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применяемые в настоящее время в клинической практике.

Таблица 6.5. Наименования препаратов и дозировки статинов

Международное наименование	**Оригинальный препарат**	**Форма выпуска**	**Рекомендуемые дозы**	**Основные генерические препараты**
Ловастатин**	Мевакор	Таблетки 20 и 40мг	20–80 мг	Холетар. Медостатин. Ровакор
Симвастатин*	Зокор	Таблетки 10 и 20 мг	10–40 мг	Вазилип. Симгал. Симвор. Веро-Симвастатин. Симвагексал. Симвакард
Правастатин**	Липостат	Таблетки 10 и 20мг	20–40 мг	—
Флувастатин**	Лескол Лескол Форте	Таблетки 20 и 40мг. Таблетки 80 мг	20–40 мг 80 мг	—
Аторвастатин	Липримар	Таблетки 10, 20, 40, 80 мг	10–80 мг	Аторис, Тулип, Торвакард, Аторвастатин ТЕВА
Розувастатин	Крестор	Таблетки 5, 10, 20, 40 мг	5–40 мг	Мертенил, Роксера, Розулип, Розукард, Тевастор, Сувардио, Акорта
Питавастатин	Ливазо	Таблетки 1, 2, 4 мг	1–4 мг	—

* — В РФ в настоящее время применяется редко.
**— Не применяется.

Гиполипидемический эффект разных статинов не одинаков. Так, максимальное снижение ХС ЛНП (на 50–55%) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. В табл. 6.6 представлены дозы статинов и процент достигаемого снижения ХС ЛНП.

Таблица 6.6. Интенсивность терапии статинами

Суточная доза статинов высокой интенсивности для ↓ ХС ЛНП ≥ 50%	**Суточная доза статинов умеренной интенсивности для ↓ ХС ЛНП от 30 до 50%**
Аторвастатин, 40–80 мг Розувастатин, 20–40 мг	Аторвастатин, 10–20 мг Розувастатин, 5–10 мг Питавастатин, 2–4 мг Симвастатин, 20–40 мг

Статины различаются также по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам.

Ловастатин — первый препарат этой группы, в настоящее время в клинической практике почти не применяется в связи с низкой эффективностью и необходимостью двукратного приема.

По молекулярной структуре ***симвастатин***похож на ловастатин, но имеет дополнительную метильную группу, значительно более активен и лишен одного из важных недостатков ловастатина: кратковременного повышения спонтанной агрегации

тромбоцитов, наблюдающегося в течение первых двух недель приема приблизительно у 25–45% пациентов. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, их превращение в активную форму происходит *invivo* в печени. Назначение симвастатина в дозе 10–40 мг снижает уровень ХС ЛНП на 25–45%, ТГ — на 20–25%.

Препарат ***правастатин***— производное самого первого статина мевастатина, являющегося продуктом метаболизма грибов. Активность правастатина в отношении ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы несколько ниже, чем у ловастатина и симвастатина. В то же время он является одним из наиболее хорошо изученных статинов. Получено большое количество данных по эффективности правастатина в предотвращении повторных коронарных эпизодов, а также доказательств плейотропных свойств препарата. Однако в настоящее время в России препарат недоступен, хотя и продолжает использоваться в других странах.

Флувастатин — первый синтетический статин, который не требует превращения в активную форму *invivo* и поэтому не имеет активных метаболитов в крови. Это обусловливает меньшую частоту побочных эффектов флувастатина по сравнению с другими статинами. Препарат гидрофилен, почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, действие его практически полностью локализовано в печени, у него самый короткий период полувыведения. Из-за меньшей по сравнению с другими статинами гиполипидемической активности широкое применение препарата не получило широкого распространения.

Другой синтетический препарат ***аторвастатин*** значительно более эффективный, является одним из ниаболее широко применяемых в настоящее время гиполипидемических средств. Препарат вызывает выраженное снижение уровня общего ХС (на 30–46%) и ХС ЛНП (на 41–61%) при назначении в дозах от 10 до 80 мг. Кроме того, при его использовании происходит значительное снижение уровня ТГ — на 23–45% и увеличение содержания ХС ЛВП на 7–10%. Высокая сравнительная эффективность аторвастатина продемонстрирована в исследовании CURVES, в котором пациенты с повышенным уровнем ХС ЛНП получали лечение различными дозами аторвастатина, правастатина, флувастатина, ловастатина и симвастатина. В результате 8 недель терапии уровень ХС ЛНП снизился на 51% при назначении 40—мг аторвастатина, прием той же дозы правастатина, ловастатина и флувастатина привел к снижению этого показателя на, 34, 31 и 23% соответственно, и только симвастатин продемонстрировал сходный эффект. Как было показано в многоцентровом открытом сравнительном исследовании TREAT-TO-TARGET, большинство больных достигает целевого уровня ХС ЛНП уже при использовании начальной дозы аторвастатина 10 мг.

Розувастатин по результатам клинических исследований отличается высокой гиполипидемической активностью и может применяться в меньших дозах. Начальная доза розувастатина 5 и 10 мг в день приводит через 12 недель к снижению уровня ХС ЛНП на 46 и 50% соответственно. Назначение максимальной дозы розувастатина 40 мг позволяло добиться снижения уровня ХС ЛНП болеее чем на 55%. По результатам завершенных клинических иссследований, назначение розувастатина в дозе 10–20 мг позволяет достигнуть целевых значений ХС ЛНП у 80–95% больных. Вместе с тем необходимо отметить, что около 30% розувастатина экскретируется, в отличие от других статинов, почками, что может объяснить развитие дозозависимой умеренной протеинурии при лечении максимальными дозами этого статина. Розувастатин в максимальной дозе 40 мг не применяют при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, а при тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) назначение любой дозы розувастатина противопоказано.

Питавастатин в ходе клинических испытаний показал весьма обнадеживающие результаты: гиполипидемическая активность препарата позволяет отнести его к статинам с умеренной активностью. Его эффективность в отношении снижения уровня ХС и ХС ЛНП в дозе 4 мг не уступает аторвастатину в дозе 20 мг. В исследовании LIVES питавастатин продемонстрировал статистически значимое снижения частоты повторных коронарных эпизодов — ведущего критерия клинической эффективности статинов.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказано влияние статинов на уменьшение общей и СС-смертности, они достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда и инсульта, а также потребность в операциях реваскуляризации миокарда. В табл. 6.7 представлены результаты наиболее крупных исследований эффективности статинов, подтверждающие их положительное влияние на выживаемость и качество жизни больных.

Таблица 6.7. Результаты наиболее крупных исследований эффективности статинов

Исследование Препарат	**Динамика уровня липидов**	**Снижение относительного риска**
4 S Симвастатин	25% ↓ общий ХС 35% ↓ ХС ЛНП	30% общая смертность, 34% коронарные осложнения, 42% коронарная смертность

LIPID Правастатин	19% ↓ общий ХС 27% ↓ ХС ЛНП	24% смертность от ИБС, 23% общая смертность, 29% смертельный и несмертельный ИМ, 24% хирургические операции по реваскуляризации миокарда
ASCOT-LLA Аторвастатин	51% ↓ ХС ЛНП 19% ↓ ТГ	36% частота нефатального ИМ СС-смерти через 3,3 года. 33% инсульт. 42% реваскуляризация
JUPITER Розувастатин	50% ↓ ХС ЛНП 17% ↓ ТГ	44% комбинированной первичной конечной точки, 47% несмертельный ИМ, инсульт, смерти от СС-причин, 47% реваскуляризации или госпитализации с диагнозом «нестабильная стенокардия», 20% общая смертность

В Исследовании Защиты Сердца —HeartProtectionStudy (HPS) в Великобритании участвовали более 20 тыс. пациентов в возрасте 40–80 лет с высоким риском сосудистых осложнений атеросклероза. Половина пациентов получала 40 мг симвастатина в течение 5,5 лет, остальные принимали плацебо. Лечение статином привело к снижению на треть риска развития инфаркта миокарда и инсульта и уменьшению потребности в операциях реваскуляризации, в том числе и у больных с невысоким и низким исходным уровнем общего ХС (ниже 5,0 ммоль/л), а также у больных СД 1 и 2 типа. Исследование HPS стало первым клиническим исследованием, в котором участвовало более 5000 женщин, при этом благоприятный эффект терапии статинами не зависел от пола пациентов. Достоверное снижение риска основных сосудистых осложнений было зарегистрировано во всех возрастных группах, в том числе и у больных старше 75 лет. После завершения этого исследования был зарегистрирован препарат Зокор Форте, содержащий 40 мг симвастатина.

Целью исследования AVERT было сравнение эффективности лечения больных ИБС с гиперлипидемией методом ангиопластики и агрессивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг. В результате 18-месячного лечения аторвастатином уровень ХС ЛНП снизился на 46%, при этом на 36% снизилась общая частота ишемических эпизодов. Впервые было продемонстрировано, что эффективность лечения больных стабильной ИБС путем интенсивного снижения уровня ХС ЛНП не уступает по прогнозу ангиопластике. Будет, однако, справедливым отметить, что, хотя у пациентов, подвергнутых коронарной ангиопластике, также проводилась гиполипидемическая терапия, у них,

в отличие от пациентов из группы консервативного лечения, принимавших ежедневно 80 мг аторвастатина, целевые значения ХС ЛНП достигнуты не были.

Назначение статинов с целью вторичной профилактики ИБС стало общепринятым. Наиболее эффективным оказывается раннее назначение статинов больным с острым коронарным синдромом. В этом случае в полной мере реализуются плейотропные эффекты статинов.

Крупнейшее исследование, посвященное первичной профилактике ССЗ — исследование JUPITER (JustificationfortheUseofstatinsinPrimaryprevention: anInterventionTrialEvaluatingRosuvastatin) — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, цель которого — установить, приведет ли лечение с использованием препарата розувастатин (Крестор) у лиц среднего и пожилого возраста без предшествующих ССЗ, с невысоким (ниже общепринятых нормальных показателей) уровнем ХС ЛНП — < 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но с повышенным уровнем высокочувствительного С-РБ (> 2 мг/л), к уменьшению СС-событий. Исследование проводили в 26 странах мира, в 1315 центрах были рандомизированы 17 802 мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет в соотношении 1: 1 в группы розувастатина 20 мг/сут и плацебо. Исследование показало кумулятивное снижение комбинированной первичной конечной точки на 44% ($p < 0,00001$), а также риска ИМ, инсульта, смерти от СС-причин — на 47% ($p < 0,00001$), реваскуляризации или госпитализации с диагнозом «нестабильная стенокардия» — на 47% ($p < 0,00001$) и смерти от любых причин — на 20% в группе розувастатина ($p = 0,02$).

В связи с тем, что статины вмешиваются в синтез ХС на очень ранних этапах, снижается образование целого ряда промежуточных метаболитов, за счет чего реализуется антиатерогенное действие этого класса препаратов. Подтверждением наличия у статинов антиатерогенного действия служат результаты исследований с ангиографическим или ультразвуковым контролем, выполненные с использованием различных препаратов: флюва, симва, аторва, розувастатина. Необходимым условием для замедления прогрессирования и даже регресса атеросклероза служит достаточная длительность терапии и эффективное снижение уровня атерогенных ЛП. METEOR — единственное плацебо-контролируемое исследование, в котором была показана возможность терапевтического воздействия на атеросклероз у лиц с начальными признаками этого заболевания и низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале < 10%). В этом исследовании изучался розувастатин 40 мг для профилактики атеросклероза у бессимптомных пациентов группы низкого риска ИБС. В группе розувастатина скорость прогрессирования атеросклероза во всех сегментах

сонных артерий была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Значимое замедление прогрессирования атеросклероза отмечалось на фоне выраженного снижения уровня ХС ЛНП (на 49%) и повышения уровня ХС ЛВП на 8%.

Весь спектр дополнительных, не связанных с непосредственно гиполипидемическим действием, эффектов принято называть плейотропными эффектами. Именно эти свойства, наряду с существенным снижением уровня атерогенных ЛП, определяют ключевую роль статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС и других клинических проявлений атеросклероза.

Ведущими плейотропными эффектамистатинов являются:

- улучшение нарушенной эндотелиальной функции;
- подавление синтеза медиаторов воспаления;
- предупреждение окислительной модификации ЛНП;
- способность стабилизировать фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки;
- антитромбогенное действие;
- иммуномодуляторное действие.

В статье Д. М. Аронова о плейотропных эффектах статинов, напечатанной в 2008 г. в журнале «Кардиология», все эти эффекты систематизированы и представлены в виде подробной таблицы. Д. М. Аронов считает, что развитие плейотропных эффектов тесно связано с основным гиполипидемическим действием, и выделяет липидные и нелипидные механизмы развития каждого эффекта. Согласно предложенной классификации, все плейотропные эффекты статинов могут быть разделены на 4 большие группы. Первую группу составляют эффекты, обусловленные влиянием на эндотелий и антитромботические влияния, эти эффекты развиваются достаточно быстро — в течение нескольких месяцев от начала лечения. В какой-то степени связано с влиянием на эндотелий и собственно антиатерогенное воздействие статинов. Другие кардиологические эффекты статинов представлены антиаритмогенным, антипролиферативным, гипотензивным эффектами и возможностью предотвращать серьезные сосудистые катастрофы. Последняя группа эффектов связана с положительным воздействием статинов на все системы и органы организма.

В ряду прочих представлено влияние терапии статинами на улучшение прогноза у больных СД обоих типов и даже предупреждение развития новых случаев заболевания. Однако после опубликования в 2010 г. анализа исследования JUPITER, а следом за ним — обзоров, посвященных развитию новых случаев СД у больных, леченных высокими дозами статинов, представления о влиянии статинов на углеводный обмен изменились. В течение непродолжительного времени после публикации первых тревожных сообщений появились работы, в которых исследователи попытались ответить на вопрос, каковы механизмы развития гипергликемии на фоне терапии высокими дозами статинов. Предполагается несколько возможных механизмов развития и поддержания гипергликемии на фоне терапии статинами. Считается, что реализация эффектов статинов может осуществляться как на уровне β-клеток поджелудочной железы, т. е. нарушения синтеза и секреции инсулина, так и за счет развития инсулинорезистентности.

В обзоре О. М. Драпкиной 2013 г., посвященного этой проблеме, ***приводятся 6 основных механизмов развития СД*** на фоне терапии статинами:

- угнетающее действие на GLUT-2 и снижение секреции инсулина;
- избыточное поступление в β-клетки ЛНП и угнетение активности глюкокиназы;
- подавление образования убихинона, а за счет этого — снижение синтеза АТФ и подавление секреции инсулина;
- подавление синтеза изопреноидов;
- уменьшение экспрессии GLUT-4 и снижение поступления глюкозы в адипоциты;
- нарушение функции β-клеток за счет избыточной продукции NO.

Следует отметить, что риск развития новых случаев СД невелик и составляет всего лишь 2 новых случая на 1000 человеко-лет, а кроме того, случаи СД регистрируется обычно у пациентов, имеющих факторы риска его развития или нарушенную толерантность к углеводам. Тем не менее после публикации всей этой информации 3 марта 2012 г. FDA одобрила изменений маркировки о безопасности статинов, добавив в инструкцию к препаратам информацию о повышении уровня гликозилированного гемоглобина и глюкозы и предписав оценивать эти показатели при контроле эффективности и безопасности терапии. Таким образом, риск развития новых СД, а в большинстве случаев проявление явного диабета у больных с нарушенной толерантностью к углеводам, т. е. скрытым СД, можно рассматривать в качестве одного из побочных эффектов терапии статинами.

В целом препараты этой группы хорошо переносятся и нежелательные реакции при лечении статинами наблюдаются редко/ По данным многоцентровых исследований? количество больных, прекративших прием статинов из-за развития побочных эффектов, не превышает 2–4%. Наиболее частые из них представлены в табл. 6.8.

Таблица 6.8. Побочные эффекты статинов

Побочные эффекты	Частота
Боли в животе, запоры, метеоризм	< 1%
Астения, головная боль	0,5–0,9%
Повышение активности трансаминаз	< 1%
Миопатии	< 1%
Кожная сыпь, зуд, головокружение, судороги мышц, диарея, рвота, рабдомиолиз, желтуха	Крайне редко

Самым серьезным осложнением терапии статинами является рабдомиолиз, который может приводить к развитию острой почечной недостаточности. Осложнение это чрезвычайно редкое, для большинства статинов частота не превышает 0,15 случаев на 1 млн. выданных рецептов. Более высокая частота рабдомиолиза со смертельным исходом при применении церивастатина (3,6 случая на 1 млн. выданных рецептов) явилась основанием для отзыва препарата из клинической практики. При этом следует заметить, что абсолютная частота рабдомиолиза у больных, леченных церивастатином, была невысокой и, возможно, если бы не существовали другие статины с лучшим профилем безопасности, это послужило бы лишь основанием для большей осторожности при приеме препарата. Кроме того, в большинстве случаев рабдомиолиз при применении этого препарата развивался у больных, получавших комбинированную терапию цевривастатином с гемфиброзилом.

В клинической практике приходится встречаться в основном с миалгиями и миопатиями, которые относятся к так называемым статин-ассоциированным мышечным симптомам (САМС). В 2015 г. европейское общество атеросклероза разработало специальный документ, посвященный тактике ведения пациентов, у которых развиваются САМС. Считается, что в широкой клинической практике они могут встречаться достаточно часто, поэтому перед назначением терапии статинами необходимо контролировать не только активность трансаминаз, но и активность креатинфосфокиназы (КФК). Статины не назначаются при необъяснимом 4-кратном превышении верхнего границы нормы (ВГН) активности КФК. В ходе лечения следует обращать особое внимание на развитие мышечной слабости, утомляемости, миалгий. Естественно, при появлении таких симптомов, как мышечные боли или слабость, обязательным является контроль активности КФК. В табл. 6.9. представлена классификация статин-ассоциированных миопатий.

Таблица 6.9. Классификация статин-ассоциированных миопатий

Диагноз	Симптомы
Миалгия	Необъяснимые боли в мышцах при нормальном уровне КФК
Миопатия	Мышечная слабость в отсутствие или на фоне повышения уровня КФК
Миозит	Мышечное воспаление
Некроз мышц	Незначительный: КФК в 3–9 раз выше ВГН. Умеренный: КФК в 10–49 раз выше ВГН. Выраженный: КФК более, чем в 50 раз выше ВГН
Клинический рабдомиолиз	Некроз мышц с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью

К клиническим и лабораторным ***признакам, угрожающего рабдомиолиза***, относятся:

- мышечная боль, судороги;
- слабость неясного происхождения;
- темная моча;

повышенный уровень КФК (> 10 раз нормы).

Диагностика САМС при кажущейся простоте выявления представляет собой довольно сложную задачу, так как ряд больных склонны связывать с приемом этих препаратов практически все имеющиеся у них мышечно-суставные симптомы. Для того чтобы сделать вывод о том, что боли в мышцах или мышечная слабость обусловлены проводимой терапией, врачу необходимо проследить четкую причинно-следственную связь между указанными симптомами и приемом препарата класса статинов. Клиническая оценка вероятности того, что миопатия является статин-индуцированной, оценивается с помощью диагностической шкалы, представленной в табл. 6.10.

Таблица 6.10. Количественная шкала диагностики статин-индуцированной миопатии

Клинические симптомы	Баллы
Локализация болей	
Симметричные боли в мышцах бедер или голени	3
Симметричные боли в икроножных мышцах	2
Симметричные боли в проксимальных мышцах верхних конечностей	2

Неспецифические ассиметричные, интермиттирующие боли	1
Временная связь появления болей с началом терапии статинами	
Появление симптомов в течение 4 недель от начала терапии	3
Появление симптомов в сроки от 4 до 12 недель от начала терапии	2
Появление симптомов в сроки > 12 недель от начала терапии	1
Уменьшение или исчезновение болей	
Уменьшение болей через < 2 недель после отмены препарата	2
Уменьшение болей через 2–4 недели после отмены препарата	1
Отсутствие уменьшения болей через > 4 недель после отмены препарата	0
Возвращение симптомов после возобновления терапии	
Возвращение подобных симптомов симптомов через < 2 недель после возобновления приема препарата	3
Возвращение подобных симптомов симптомов через 2–4 недели после возобновления приема препарата	1

Оценка вероятности САМС проводится после суммирования баллов, полученных в результате опроса пациентов: 9–11 баллов указывают на вероятную статин-индуцированную миопатию, 7–8 баллов — на возможную, при сумме баллов менее 7 диагноз статин-инлуцированной миопатии маловерятен и мышечные симптомы, скорее всего, связаны с другими заболеваниями.

В ноябре 2020 г. во время виртуальной встречи Американской ассоциации сердца (AHA) Scientific Sessions 2020 были доложены результаты исследования SAMSON, которые также были опубликованы в медицинском журнале NewEngJournalofMed. Исследование убедительно доказало, что мышечная слабость или боль почти полностью являются эффектом ноцебо, т.е. связаны не с побочными фармакологичсекими эффектами, а являются собственно результатом приема таблеток. В исследование были включены 60 пациентов, ранее отказавшихся от приема статинов из-за побочных эффектов. Каждый принимал аторвастатин 20 мг/сут, плацебо или не принимал ни одной таблетки из исследуемых в течение 1 месяца, чередуя режимы в рандомизированном порядке в течение года, так что каждый из них следовал в общей сложности каждому из режимов 4 месяца. Пациентам было предложено использовать приложение для смартфона, чтобы записать тяжесть любых побочных эффектов, не обязательно только мышечные боли, по шкале от 0 до 100. Показатели интенсивности симптомов

составили в среднем 16,3 балла для аторвастатина и 15,4 балла для плацебо, т.е. различия были незначимы. Следует отметить, что и в те месяцы, когда пациенты не принимали ни препарат, ни плацебо, они продолжали регистрировать нежелательные явления, но их интенсивность составляла только 8,0 баллов (P < 0,001 по сравнению со статином или плацебо).

При развитии САМС очень важно выбрать правильную тактику подбора терапии статинами. Она предполагает назначение меньших дозировок того же препарата или более эффективного с постепенной титрацией дозы от минимальной. Возможен также прерывистый (ни в коем случае не курсовой) режим назначения, т.е. через день или 2 раза в неделю. Естественно, для этого используются статины с длительным периодом полувыведения: розувастатин, аторвастатин или питавастатин. Интересно отметить, что при выполнении двойных слепых исследований других классов гиполипидемических средств, в которые включались больные с заявленной непереносимостью статинов, а выполнение исследования предполагало титрование статинов, примерно 70% больных смогли принимать терапию. В случае появления мышечных симптомов, а также каждые 3 месяца у некоторых больных пожилого возраста, с гипотиреозом, СД 2 типа, субтильным телосложением, ХПН, получающие комбинированную терапию статинов с фибратами, необходимо проконтролировать активность КФК. В других случаях, когда предварительно выполненное исследование не показывает серьезного повышения активности КФК, превентивный контроль этого показателя в ходе лечения не считается необходимым.

Показанием к отмене препарата или уменьшению дозы служит повышение активности КФК в 4 раз выше ВГН при наличии мышечных симптомов или в 10 раз выше ВГН в отсутствие мышечных симптомов.

Контроль активности АЛТ входит в обязательный перечень обследований при назначении статинов и должен выполняться через 4–12 недель от начала терапии или увеличения дозы. Статины не следует назначать при исходном повышении активности трансаминаз более 3 ВГН. В то же время хронический гепатит любой этиологии не является противопоказанием к лечению статинами, но требует контроля лабораторных показателей. В случаях когда заболеваний печени в анамнезе не было, регулярный контроль печеночных показателей при отсутствии жалоб не требуется. Критерием отмены препарата или снижения дозы служит повышение активности АЛТ в 3 раза выше ВГН. После нормализации показателей терапия может быть продолжена в меньшей дозе или другим препаратом.

Клинический пример 1. *Женщина 56 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни (нормотензия на антигипертензивной терапии) и гиперхолестеринемией обратилась для коррекции терапии. Вредные привычки отрицает. Ранее был опыт использования назначения липидснижающей терапии, принимала розувастатин в дозах от 20 мг с последующим постепенным снижением до 5 мг и аторвастатин в начальной дозе 40 мг, со снижением дозы до 10 мг. Оба препарата были отменены из-за возникновения болей в области правого подреберья, выраженной диспепсии, повышения уровня печеночных трансаминаз: АЛТ — до 150 Е/л (более 3 ВГН), АСТ — до 80 Е/л (2 ВГН). В анализах крови уровень общего ХС — 7,8 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,8 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,2 ммоль/л, ТГ — 1,3 ммоль/л. При выполнении УЗИ брюшной полости выявлен жировой стеатоз печени, конкрементов в желчном пузыре нет. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: атеросклеротические изменения в обеих внутренних сонных артериях со стенозами до 20% по площади. ИМТ — 27,6 кг/м².*
Ксантом нет.

Представление о пациентке: выраженная гиперхолестеринемия (IIa тип по классификации Фредериксена) у пациентки высокого риска ССЗ требует назначения статинов. Кроме того, целесообразно выполнить исследование уровня ХС (или липидного спектра) у родственников первой степени родства. Учитывая плохую переносимость розува- и аторвастатина даже в минимальной дозе, была назначена комбинированная терапия питавастатином в начальной дозе 1 мг и эзетимибом в дозе 10 мг.

Назначенная терапия субъективно хорошо переносилась, результаты анализов крови: общий ХС — 5,2 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1 ммоль/л, ТГ — 1,1 ммоль/л. Активность АЛТ и АСТ — в пределах 1,5 ВГН. При повышении дозы питавастатина до 2 мг был достигнут уровень ХС ЛНП — 2,0 ммоль/л.

Повышение активности АЛТ, безусловно, является показателем повышения проницаемости мембраны печеночных клеток, и иногда незначительный подъем этого показателя может регистрироваться при начале терапии. Статины не являются гепатотоксичными препаратами, и чаще всего такое повышение трансаминаз нельзя назвать лекарственным гепатитом. В литературе умеренное (не более 3 ВГН), дозозависимое, преходящее, бессимптомное повышение активности АЛТ получило название трансаминита.

Риск развития побочных явлений увеличивается при совместном применении статинов с препаратами, которые конкурируют с ними за общие изоферменты цитохрома Р450, ответственного за катаболизм многих лекарственных средств, или являются их прямыми ингибиторами.

Ловастатин, симвастатин и аторвастатин катаболизируются изоферментом 3А4 цитохрома Р450 (CYP3A4), субстратами или прямым ингибиторам которого являются большое количество лекарственных и средств и растений. Флювастатин, розувастатин и питавастатин катаболизируются другими изоферментами цитохрома Р450 (CYP2C9 и CYP2C8), при этом риск межлекарственных взаимодействий меньше. Лишь один препарат класса статинов — правастатин — метаболизируется без участия цитохрома Р450.

В табл. 6.11 и 6.12 приводятся возможные варианты межлекарственных взаимодействий, опосредованных системой цитохрома Р450. Учитывая тот факт, что в этом списке представлен помимо некоторых кардиологических препаратов, обширный перечень нейротропных, психотропных, антибактериальных и нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), часть из которых пациенты употребляют бесконтрольно, становится очевидным, что иногда развитие нежелательных побочных реакций при назначении статинов может быть обусловлено именно совместным использованием этих препаратов, а также продуктов растительного происхождения.

Таблица 6.11. Лекарственные взаимодействия, опосредованные изоформой 3А4 цитохрома Р450 (Адаптировано из: А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 2 (11): 4–18)

Классы препратов	**Субстраты CYP3A4**	**Ингибиторы CYP3A4**
Статины	Ловастатин, симвастатин, аторвастатин	Аторвастатин
Антиаритмические средства	Хинидин, амиодарон, дронедарон, лидокаин	Амиодарон
Бета-адрреноблокаторы	Пропранолол	-
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем, верапамил, амлодипин, фелодипин, лерканидипин, нифедипин, нитрендипин,	Дилтиазем, верапамил, амлодипин,
Антагонистры рецепторов АТ II	Лозартан	-
Антиангинальные средства	–	Ранолазин
Антикоагулянты	Ривароксабан, варфарин	–
Антиагреганты	Тикагрелор	Тикагрелор

Гипогликемические препараты	Натеглининд	Пиоглитазон
Неселективный антагонист рецепторов эндотелина	–	Бозентан
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силданафил, тадалафил	–
Бензодиазепины	Алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам	Алпразолам
Трициклические антидепресссанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин	–
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Циталопрам, норфлуоксетин, сертралин	Флуовоксамин, флуоксетин, норфлуоксетин
Другие антидепрессанты	Миртазапин, нефазодон, ребокитин, венлафаксин, тразодон	Нефазодон
Антипсихотические препараты	Галоперидол, арипипразол, рисперидон, зипрасидон, пимозид, кветиапид	–
Опиоидные анальгетики	Алфентанил, бупренорфин, кодеин, фентанил, метадон, левацетилметадон	–
Снотворные препараты	Зопиклон, залеплон, золпидем	–
Противорвотные препараты	Апрепитан, ондансетрон	Апрепитан
Иммунодепрессанты	Циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус	Циклоспорин
Противоопухолевые препараты	Доцетаксел, тамоксифен, пакситаксел, циклофосфамид, доксорубицин, эрлотининд, этопозид, ифосфамид, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин, иматиниб, иринотекан, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, анастрозол, гефитиниб	Иматиниб, нилотиниб, бикалутамид
Макролидные антибиотики	Кларитромицин, эритромицин, телитромицин	Кларитромицин, эритромицин, телитромицин
Другие антибиотики	–	Хлорамфеникол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, изониазид
Противогрибковые препараты	Кетоконазол, итроконазол	Кетоконазол, итроконазол, флуконазол, вориконазол, лозаконазол

Ингибиторы протеазы ВИЧ	Индавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир	Индавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир, фосампринавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз, невирапин, этравирин	Делавирдин
Ингибиторы протеазы вируса гепатита С	Боцепровир, телапревир	Боцепровир, телапревир
Прокинетики	Домперидон	–
Антигистаминный препараты	Хлорфенамин, хлорфенирамин	–
Противоязвенные препараты	–	Циметидин, ранитидин
Глюкокортикоиды	Будесонид, гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон	–
Агонисты и антагонисты половых гормонов	Финастерид, эстрадиол, прогестерон, этинилэстрадиол, тестостерон, торемифен, бикалутамид	Гестоден, мифепристон, пероральные контрацептивы
Препараты для лечения бронхиальной астмы	–	Зилеутон
Растительные и пищевые продукты	Зверобой, эхинацея	Грейпфрутовый сок, кафестол (в кофе), пиперин (в перечных), гинкго билоба, валериана, расторопша пятнистая

Таблица 6.12. Лекарственные взаимодействия, опосредованные изоформой 2С9 цитохрома Р450 (Адаптировано из: А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 2 (11): 4–18)

Классы препратов	**Субстраты CYP2C9**	**Ингибиторы CYP2C9**
Статины	Флювастатин, розувастатин, питавастатин	Флювастатин, ловастатин
Антиаритмические средства	Амиодарон	Амиодарон
Фибраты	–	Фенофибрат
Диуретики	Торасемид	
Антагонистры рецепторов АТ II	Лозартан, ирбесартан, кандесартан	–
Неселективный антагонист рецепторов эндотелина	–	Бозентан

Антикоагулянты	Варфарин	–
Гипогликемические препараты	Глибенкламид, глипизид, глимепирид, толбутамид, глибурид, натеглинид, росиглитазон	–
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силданафил	–
Трициклические антидепресссанты	Амитриптилин	–
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин	Флуовоксамин, серталин
Противоэпилептическе средства	Фенитоин	Вальпроевая кислота
Противоопухолевые препараты	Тамоксифен	Капецитабин, тенипозид
Противогрибковые препараты	Тербинафин	Флуконазол, вориконазол, миконазол
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, супрофен, целекоксиб	Фенилбутазон
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	–	Этравирин
Противоподагрические препараты	–	Пробенецид, сульфинпиразон
Антигистаминные средства	–	Циклизин, прометазин
Препараты для лечения бронхиальной астмы	–	Зафирлукаст
Анаболический стероид	–	Оксандролон
Растительные и пищевые продукты	–	Аментофлавон, (гингко билоба, зверобой), флавоны, флавонолы (цедра цитрусовых, лук, зелёный чай, красное вино, облепиха, какао)

Ряд препаратов является индукторами системы цитохрома P450: пиоглитазон, фенобарбитал, некоторые противоэпилептические препараты и антибиотики (рифампицин, нафциллин, рифабутин), противорвотное средство апрепитант, а также зверобой (для CYP2C9). При совместном использовании этих лекарств и растений со статинами гиполипидемическая активность последних может быть снижена.

В 2018 г. эксперты Европейского общества атеросклероза опубликовали в журнале EuropeanHeartJournal Консенсус, подготовленный на основании анализа публикаций 2000–2017 гг., посвященных безопасности применения статинов. Помимо обсуждавшегося ранее в данном пособии влияния статинов на углеводный обмен, развитие мышечных симптомов и редких случаев повышения активности печеночных ферментов, авторы приводят также информацию о частоте встречаемости и связи с приемом различных препаратов класса статинов таких нежелательных явлений, как протеинурия, катаракта, геморрагические инсульты и когнитивные расстройства. Прежде всего необходимо отметить, что большинство статинов (кроме гидрофильных розува- и питавастатина) метаболизируются в печени и выводятся через почки в минимальных количествах. Кроме того, согласно рекомендациям по лечению пациентов с ХБП, применение статинов снижает риск развития СС-событий у таких пациентов до 20%, но при назначении конкретного препарата необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации и возможность развития транзиторной легкой протеинурии при использовании высоких доз статинов. В то же время результаты нескольких проведенных мета-анализов рандомизированных клиничских исследований (РКИ) свидетельствуют об отсутствии снижения клубочковой фильтрации и прогрессирования ХБП, а также развития острой почечной недостаточности.

Опасения в отношении повышенного риска развития катаракты на фоне применения статинов, высказывавшиеся после проведения ряда доклинических и некоторых обсервационных исследований, не подтвердились при выполнении объемного мета-анализа, включавшего более 300 тыс. пациентов. Были проанализированы результаты 6 когортных исследований, 6 исследований «случай-контроль» и 5 рандомизированных многоцентровых исследований. Эксперты EAS считают, что использование статинов не ассоциировано с повышение риска развития катаракты, а наличие у статинов антиокидантного и противовоспалительного плейотропных эффектов позволяют рассчитывать даже на замедление прогрессирования катаракты. При этом никаких изменений в стратегии профилактики ССЗ с использованием статинов у пациентов с катарактой не требуется.

Несмотря на то что многочисленные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о существенном снижении риска развития ишемического инсульта у больных, получающих терапию статинами (примерно на 26% на 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП), открытым остается вопрос использования этих препаратов у лиц, перенесших геморрагический инсульт, поскольку причины и механизмы его развития зачастую не связаны с атеросклеротическим поражением сосудов. Кроме того, после

опубликования результатов исследования SPARCL, в котором было зарегистрирована более высокая частота геморрагических инсультов у пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, по сравнению с теми, кто получал плацебо, появились опасения в отношении того, не вызвано ли это нежелательное явление проведением активной гиполипидемической терапии. В исследование были включены пациенты, уже перенесшие инсульты или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), причем было показано достоверное снижение риска повторного ишемического события в основной группе пациентов, получавших аторвастатин. Результаты исследования SPARCL в отношении повышения риска геморрагического инсульта в дальнейшем не нашли подтверждения в мета-анализе, включавшем результаты рандомизированных, когортных исследований и исследований «случай-контроль» (общее число пациентов — 248 391). Не было выявлено также связи между достигнутым низким уровнем ХС ЛНП и повышением риска геморрагического инсульта.

Серьезные опасения у пациентов, а также у ряда практикующих врачей, вызывает возможный риск снижения когнитивных функций при проведении длительной терапии статинами. Основаниями для возникновения таких опасений послужили результаты некоторых постмаркетинговых исследований. В частности, в Университете Калифорнии в 2009 г. были проанализированы результаты наблюдения за 171 пациентами в возрасте от 34 до 86 лет. При этом 75% опрошенных отмечали когнитивные расстройства, возможно или определенно связанные с приемом статинов. Справедливости ради надо заметить, что у 90% пациентов, пожаловавшихся на расстройства памяти, они проходили после отмены препарата, иногда в тот же день (в среднем — через 2,5 недели).

В 2012 г. FDA одобрила добавление новой информации об обратимых когнитивных побочных эффектах в инструкции по приему статинов, в настоящее время информация о возможном снижении памяти внесена в инструкции некоторых статинов в качестве побочного эффекта, зарегистрированного в постмаркетинговых исследованиях. В то же время большинство выполненных рандомизированных исследований статинов свидетельствует не только об отсутствии значимого влияния статинов на когнитивные функции, но и о снижении риска развития деменциина 13%, риск болезни Альцгеймера на 21%, риска умеренных когнитивных нарушений на 34%. Специально проведеные два рандомизированных исследования с применением формального тестирования памяти и других когнитивных расстройств также не выявили различий между участниками исследования, принимавшими статины, и теми, кто принимал плацебо.

В консенсусе EAS приводятся результаты целого ряда серьезных мета-анализов, а также рандомизированных исследований, в которых были достигнуты очень низкие уровни ХС ЛНП на фоне терапии статинами в комбинации с другими гиполипидемическими средствами. Никаких данных, подтверждающих связь такой терапии с риском развития деменции, включая сосудистую, болезни Альцгеймера, а также болезни Паркинсона, получено не было. Авторы делают вывод о том, что когнитивные нарушения не являются побочным эффектом статиновой терапии.

6.2.2. Фибраты

Производные фиброевой кислоты, или фибраты, широко используются для лечения ГТГ, особенно изолированных, а также смешанных ДЛП. Фибраты обладают множественным фармакологическим действием: стимулируют липолиз и катаболизм ЛОНП путем активации липопротеинлипазы (ЛПЛ), локализованной в жировой ткани, ингибируют фермент биосинтеза желчных кислот ацетил-КоА-карбоксилазу и усиливают выведение ХС с желчью. В основе молекулярного механизма действия фибратов лежит активация одного из факторов транскрипции, участвующего в экспрессии генов, отвечающих за ряд звеньев липидного метаболизма — активированного рецептора пролифератора пероксисом (PPAR). В связи с действием фибратов на метаболизм ЛОНП их ведущим эффектом является снижение уровня ТГ на 20–50%. Содержание общего ХС и ХС ЛНП снижается под действием фибратов на 10–25%, а уровень ХС ЛВП повышается на 15–20%. Наиболее существенное увеличение содержания ХС ЛВП отмечается у пациентов с его исходно низким уровнем. Помимо положительного действия на липидный спектр фибраты снижают содержание в крови мочевой кислоты, СРБ и фибриногена, которые являются независимыми факторами риска ИБС, а также уменьшают способность тромбоцитов к агрегации. Терапия фибратами, в частности ***фенофибратом***, приводит к снижению частоты СС у пациентов, страдающих СД 2 типа и абдоминальным ожирением, приводит к уменьшению инсулинорезистентности, являющейся пусковым фактором метаболического синдрома.

Хельсинское исследование, в которое было включено более 4000 мужчин среднего возраста с ГХС, получавших в течение 5 лет гемфиброзил, показало достоверное снижение смертности от ИБС на 26% и частоты СС-осложнений на 34%. В то же время общая смертность не снизилась в результате повышения некардиальной смертности. Препараты из группы фибратов, представлены в табл. 6.13.

Таблица 6.13. Наименования препаратов и дозировки фибратов

Международное наименование	Патентованное наименование	Форма выпуска	Рекомендуемые дозировки
Гемфиброзил	Иполипид	Капсулы 300 мг	600 мг 2 раза в день
Ципрофибрат	Липанор	Таблетки 100 мг	100 мг 2 раза в день
Безафибрат	Безафибрат Безалип	Таблетки 400 мг Таблетки 200 мг	400 мг 1 раз в день
Фенофибрат	Трайкор Фенофибрат	Таблетки 145 мг Таблетки 100, 145, 160, 200 мг	145 мг 1 раз в день до 200 мг в день
Этофибрат	Липо-Мерц	Капсулы — ретард 500 мг	500 мг 1 раз в день

С 2008 г. в России зарегистрирована новая лекарственная форма фенофибрата — препарат Трайкор. В отличие от препаратов предыдущего поколения, в производстве Трайкора использованы нанотехнологии (NanoCrystal), позволяющие уменьшить частицы фенофибрата до размеров 400 нм, что более чем вдвое меньше диаметра эритроцита. Преимуществами этой лекарственной формы является практически 100-процентная биодоступность, не зависящая от приема пищи, возможность принимать препарат в любое время суток и существенно меньший риск развития побочных эффектов, даже по сравнению с микронизированной формой фенофибрата. По клиническому эффекту препарат Трайкор в дозе 145 мг (1 таблетка) соответствует 1 капсуле Липантила 200 М.

Последний синтезированный препарат класса фибратов — ***пемафибрат*,** показал в экспериментах на животных и исследованиях на здоровых добровольцах высокую гиполипидемическую активность, существенно превышающую эффекты фенафибрата как в отношении снижения уровня ТГ, общего ХС, неЛВП-ХС, а также повышения уровня ХС ЛВП. Кроме того, экспериментальные работы свидетельствуют о выраженном противовоспалительном и антиатерогенном действии пемафибрата. В настоящее время проводится ряд крупных многоцентровых рандомизированных исследований, призванных оценить гиполипидемическую активность пемафибрата у больных с умеренной и высокой гипертриглицеридемией, а также его способность предотвращать развитие СС-событий у больных СД 2 типа и очень высоким СС-риском.

Влияние фибратов (в частности — ***фенофибрата***) на течение СД 2 типа, а также риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений, изучен в ряде крупных многоцентровых исследований. Так, исследование DAIS (DiabetesAtherosclerosisRegressionStudy), в которое были включены 418 больных СД с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом, показало замедление прогрессирования коронарного атеросклероза на 40% под влиянием терапии фенофибратом в дозе 200 мг. При этом закономерно наблюдалось снижение уровня ТГ (на 29%), общего ХС (на 10%), ХС ЛНП (на 8%). Наиболее крупным исследованием фенофибрата, в котором участвовали более 9000 больных СД 2 типа, стало исследование FIELD (FenofibrateInterventionandEventLoweringDiabetesStudy), продолжавшееся в течение 5 лет. В этом исследовании фенофибрат также показал серьезное снижения уровня ТГ (на 28%), а также достоверное снижение уровня ХС (на 11,4%) и ХС ЛНП (на 12%). Уровень ХС ЛВП повысился на 5%. Достоверного влияния на снижение риска нефатального инфаркта миокарда и СС-смертности получено не было, что может быть связано с дополнительным назначением статинов как в группе активного лечения, так и в контрольной. В то же время впечатляющими оказались результаты влияния терапии фенофибратом на микрососудистые осложнения СД. Наблюдалось существенное (на 79%) уменьшение прогрессирования ретинопатии сетчатки в группе активного лечения, на 37% снизилась потребность в лазерной коагуляции сетчатки. Риск развития диабетической нефропатии снизился на 18%, а прогрессирования протеинурии — на 14%. Под влиянием терапии фенофибратом на 47% снизилась частота нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы. Причем снижение частоты всех микрососудистых осложнений СД 2 типа наблюдалось независимо от контроля гликемии, сопутствующей терапии, снижения уровня АД или показателей липидного спектра. Эти положительные сдвиги могут быть обусловлены дополнительными или плейотропными свойствами фенофибрата, связанными с активацией альфа-рецепторов клеточного ядра (PPAR-α). В ряду нелипидных эффектов фенофибрата выделяют противовоспалительный, антиоксидантный, антитромботический, а также способность восстанавливать нарушенную функцию эндотелия, улучшать метаболизм глюкозы при дислипидемии, снижать выраженность урикемии, снижать активность АЛТ, содержания фибриногена, экспрессии тканевого факторамоноцитов/макрофагов.

Клинический пример 2. *Мужчина 78 лет обратился для коррекции липидснижающей терапии. Перенес инфаркт миокарда в 59 лет, страдает сахарным диабетом 2 типа, сахароснижающей терапии не получает, на фоне соблюдения ди-*

еты с ограничением углеводов уровень гликозилированного гемоглобина составляет 7%. В настоящее время не курит, но стаж курения до развития инфаркта — более 40 лет. На фоне постоянного приема розувастатина в дозе 30 мг/сут уровень общего ХС — 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,7 ммоль/л, ТГ — 3,0 ммоль/л.

Диагноз: смешанная дислипидемия: умеренная гиперхолестеринемия, гипоальфохолестеринемия, умеренная гипертриглицеридемия (IIв тип по классификации Фредериксена).

Рекомендовано: продолжить терапию розувастатином в дозе 30 мг/сут, добавить фенофибрат в дозе 145 мг/сут под контролем липидограммы, а также показателей безопасности терапии: активность АЛТ, КФК, уровень креатинина. При плохой переносимости фенофибрата возможно добавление к статинам омега 3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 грамма/сутки. Консультация эндокринолога для решения вопросы о необходимости применения сахароснижающей терапии.

Наиболее частыми ***побочными эффектами фибратов*** является тошнота, анорексия, диспептические расстройства, потенцирование эффекта непрямых антикоагулянтов, возникающие у 5–10% больных, главным образом при приеме гемфиброзила. Риск развития желчекаменной болезни, наблюдавшийся у фибратов первого поколения, в частности клофибрата, у современных препаратов этой группы не отмечается. Нельзя забывать также о таком редком, но серьезном осложнении, как риск развития миопатии, особенно при сочетанном применении со статинами. Фибраты противопоказаны при серьезных нарушениях функции почек (при СКФ менее 20 мл/мин), при печеночной недостаточности и патологиях желчного пузыря, детям до 18 лет и женщинам во время беременности и кормления грудью.

6.2.3. Препараты никотиновой кислоты

Никотиновая кислота (НК) в качестве гиполипидемического средства используется более 30 лет. Это соединение относится к витаминам группы В, однако гиполипидемический эффект проявляется в дозах, значительно превышающих потребность в ней как в витамине. Механизм действия НК обусловлен уменьшением скорости синтеза ЛОНП из-за уменьшения количества свободных жирных кислот, поступающих из жировой ткани. Применение НК в дозах до 1,5–3,0 г в день приводит к снижению уровня общего холестерина на 10–25%, а ТГ — на 20–50%. Важным аспектом действия НК является повышение концентрации ХС ЛВП, в среднем на 15–25%. Ежедневное применение НК в течение 5 лет, по данным одного из первых

многоцентровых исследований клинической эффективности НК, привело к снижению заболеваемости нефатальным инфарктом миокарда на 27% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Через 9 лет после прекращения испытания было отмечено достоверное снижение смертности на 11% у лиц, принимавших НК.

Препараты НК назначаются больным с ГТГ, особенно в сочетании с облитерирующим поражением сосудов нижних конечностей, у которых сосудорасширяющее действие НК может оказаться полезным, так как НК улучшает кровоток в мелких артериях, усиливает микроциркуляцию и стимулирует фибринолиз.

Использование препаратов НК ограничено из-за плохой переносимости и частых ***побочных эффектов.*** К ним в первую очередь относятся гиперемия лица, головная боль, тахикардия, кожный зуд. Для их предотвращения рекомендуется увеличивать дозу препарата постепенно, принимать таблетки после еды, запивая их небольшим количеством негорячей жидкости. Покраснение лица и зуд можно уменьшить, назначая за 30 мин до приема НК аспирин в дозе 0,125 г. К другим побочным эффектам НК относятся кожная сыпь, желудочно-кишечные расстройства, повышение уровня мочевой кислоты и сахара, дисфункция печени. Возможно также провоцирование аритмий. Следует учитывать, что НК может потенцировать эффект гипотензивных препаратов за счет сосудорасширяющего действия. Кроме того, необходимо иметь в виду, что фибраты и никотиновая кислота в дозе более 1 г в сутки могут повышать риск развития миопатии при совместном применении со статинами.

В настоящее время препараты НК в России недоступны, хотя и зарегистрированы в качестве гиполипилемических средств.

6.2.4. Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот (СЖК) — одни из самых старых и достаточно эффективных препаратов. Они являются нерастворимыми соединениями и представляют собой анионообменные смолы. Механизм действия СЖК заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их обратному всасыванию и способствует выведению. В результате происходит активация синтеза желчных кислот в печени и увеличивается потребность необходимого для этого ХС. Это приводит к возрастанию количества поверхностных рецепторов ЛНП, повышению удаления ЛНП из плазмы и уменьшению уровня ХС ЛНП. Препараты этой группы снижают уровень общего ХС на 10–15%, ХС ЛНП — на 15–20%. СЖК могут эффективно использоваться для первичной профилактики ИБС. Так, в длительном исследовании по первичной

профилактике ИБС, включавшем 3806 мужчин без ИБС с ГЛП, принимавших холестирамин или плацебо более 7 лет, снижение уровня ХС ЛНП на 11% сопровождалось уменьшением риска развития ИБС на 19%.

Наиболее известные препараты этой группы — холестирамин и колестипол. Первый назначают в дозе 4–8 грамм 2 или 3 раза в день (до 24 г), максимальная доза колестипола может составлять 30 г.

Побочные эффекты при приеме СЖК развиваются довольно часто, что сильно ограничивает их применение. Наиболее часто встречаются запоры и диспепсические расстройства, а также развитие ГТГ. Необходимо помнить, что СЖК затрудняют всасывание многих препаратов и жирорастворимых витаминов. Чтобы этого избежать, нужно назначать лекарства либо за 1 ч до приема СЖК, либо через 4 ч после. Детям дополнительно назначают препараты железа и фолиевую кислоту.

Препараты из группы СЖК назначают редко, в основном из-за плохой переносимости. В то же время в связи с тем, что СЖК не всасываются в кишечнике и у них отсутствует системное действие, эти препараты можно назначать детям и беременным женщинам. Кроме того, возможно комбинация этих препаратов с другими липидснижающими средствами при их недостаточной эффективности. При такой серьезной патологии, как цирроз печени с развитием вторичной ГХС, препараты СЖК являются, по сути, препаратами выбора.

Недавно разработанный новый препарат, относящийся к классу СЖК,— ***колесевелам*** (Welhol), выгодно отличается от своих предшественников более высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛНП и лучшей переносимостью (побочные эффекты со стороны ЖКТ отмечены в исследованиях только в 7% случаев). Кроме того, он выпускается в виде таблеток, что облегчает прием препарата. В то же время эффективные действующие дозы его достаточно велики и составляют 6 таблеток по 325 мг в день (однократно или в несколько приемов). В настоящее время это лекарственное средство в России не зарегистрировано, другие СЖК в аптечные сети в России также не поступают.

6.2.5. Ингибиторы абсорбции холестерина

В настоящее время в качестве средства лечения ДЛП зарегистрирован только один лекарственный препарат из этой группы — ***эзетимиб***(Эзетрол 10 мг, Отрио 10 мг), хотя клинические исследования проводились и с другим препаратом — авазимибом, но оказались не столь успешными.

Механизм действия эзетимиба заключается в том, что он препятствует всасыванию ХС на уровне ворсинчатого эпителия тонкой кишки. В связи с уменьшением поступления входящего в состав желчных кислот и пищевого ХС из кишечника в печень увеличивается захват печеночными клетками ХС из сыворотки крови, за счет чего и снижается его содержание в крови. При этом эзетимиб не ингибирует синтез ХС в печени и не усиливает экскрецию желчных кислот. Кроме того, отличие препаратов этого класса от секвестрантов желчных кислот заключается и в том, что эзетимиб после перорального применения всасывается и конъюгирует в фармакологически активный эзетимиб-глюкуронид. Помимо влияния на ХС эзетимиб уменьшает всасывание фитостеролов.

Собственное гиполипидемическое действие эзетимиба уступает эффекту статинов. Так, объединенные результаты двух исследований 2-й фазы показали, что эзетимиб в дозе 5 мг в день снизил уровень ХС ЛНП на 15,7%, а в дозе 10 мг — на 18,5%. В то же время комбинированная терапия эзетролом и статинами позволяет добиться существенно более выраженного гиполипидемического действия. Например, добавление 10 мг эзетимиба к 10 мг симвастатина приводило к снижению ХС ЛНП на 46%, а к 10 мг аторвастатина — на 53%. При этом полученный эффект был сопоставим с эффектом использования тех же статинов в максимальной дозе 80 мг. Естественно, назначение статинов в минимальной дозе позволяет уменьшить риска развития побочных эффектов и повысить безопасность терапии. В Россиизарегистрированы комбинированные препараты, содержащие 10 мг эзетимиба и симвастатин в различных дозах (препарат Инеджи) и розувастатин 10 или 20 мг (препарат Розулип Плюс). В ближайшее время ожидается регистрация и других препаратов, содержащих розувастатин и эзетимиб (препарат Зенон)

Таким образом, показаниями в применению эзетимиба является плохая переносимость статинов и гомозиготная ситостеролемия (в качестве монотерапии), а также лечение первичной ГХС и СГХС в составе комбинированной терапии при недостаточной эффективности статинов и других средств.

В 2016 г. было завершено исследование IMPROVE-IT, продемонстрировавшее не только высокую гиполипидемическую активность комбинации эзетимимба с симвастатином, но и снижение СС-рисков, что существенно повысило «рейтинг» эзетимиба как средства повышения эффективности терапии статинами. В исследование были включены 18 тыс. пациентов, перенесших острый коронарный синдром, с уровнем ХС ЛНП от 50 до 250 мг/дл (что соответствует 1,3–3,2 ммоль/л) или даже более низкими цифрами (до 2,6 ммоль/л при условии ранее проводимой гиполипиде-

мической терапии). Планировалось проводить наблюдение каждые 4 месяца сроком не менее 2,5 лет. Однако исследование растянулось более, чем на 7 лет, поскольку для получения достоверных результатов, необходимо было 5250 конечных точек, к числе которых относили СС-смерть, ИМ, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, коронарную реваскуляризацию или инсульт. Половина пациентов получала симвастатин в дозе 40 мг (с титрацией до 80 мг при недостижении целевого уровня ХС ЛНП), вторая группа получала симвастатин 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг. При этом был достигнут очень низкий уровень ХС ЛНП в обеих группах: у больных, получавших только симвастатин — ниже 1,8 ммоль/л, а при использовании комбинации с 10 мг эзетрола — ниже 1,3 ммоль/л, что было достаточно предсказуемо. Также в этой группе были отмечены лучшие показатели уровня ТГ, ХС ЛВП и С-РБ. Достоверное статистическое различие в пользу комбинации симвастатин/ эзетемиб было получено и по частоте СС-событий.

Клинический пример 3. *Женщина 89 лет наблюдается у ангиолога по поводу стеноза чревного ствола (по данным УЗИ выявлено атеросклеротическое поражение чревного ствола со стенозом 70–75%). Предъявляет жалобы на частые боли в эпигастральной области, по данным обследования выявлены атрофические изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозий нет. Длительно страдает гипертонической болезнью (получает комбинированную антигипертензивную терапию с хорошим эффектом), остеопорозом. Вредные привычки отрицает. ИМТ — 17 кг/м^2. Принимает аторвастатин в дозе 20 мг. В анализах крови уровень общего ХС — 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,9 ммоль/л, ТГ — 0,8 ммоль/л.*

Представление о пациентке: у пациентки очень высокого СС-риска со значимым атеросклеротическим поражением проводимая по показаниям терапия аторвастатином в дозе 20 мг не позволяет достигнуть целевых значений ХС ЛНП. Также обращает на себя внимание низкий уровень ХС ЛВП (гипоальфохолестеринемия). Однако учитывая старческий возраст, низкий ИМТ, патологию ЖКТ, повышение дозы статина нежелательно, терапию лучше усилить за счет дополнительного назначения эзетимиба в дозе 10 мг/сут.

Побочные эффекты при назначении эзетимиба, особенно в качестве монотерапии, встречаются редко. Наиболее распространенными являются головная боль, боли в животе, диарея. Частота клинически значимого повышения активности трансаминаз при монотерапии составляла 0,5%, в комбинации со статинами — 1,3%.

Эзетимиб при совметном применении не оказывает влияния на фармакокинетику статинов, дигоксина, варфарина. В то же время согласно инструкции по применению препарата противопоказано использование эзетимиба в комбинации со статином у пациентов с активным заболеванием печени или невыясненным стойким повышением уровня печеночных трансаминаз, применение у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), а также одновременное назначение с фибратами в связи с отсутствием информации о безопасности и эффективности применения такой комбинации. Детям до 18 лет препарат также не назначается.

6.2.6. Ингибиторы ПКСК-9

Новый класс лекарств, значительно понижающих уровень ХС и ХС ЛНП,— *ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (ПКСК-9)***,** являются моноклональными антителами к этому белку, регулирующему, в свою очередь, работу рецептора ЛНП. В Европе, США и России зарегистрированы два препарата этого класса как средства лечения больных с гетерозиготной семейной ГХС или клиническими проявлениями атеросклероза, которым требуется дополнительное снижение ХС ЛНП в добавление к статинам или при непереносимости статинов: алирокумаб (Пралуэнт 75 и 150 мг) и эволокумаб (Репата 140 мг).

Чтобы понять, как работают это препараты, надо разобраться в роли белка PCSK-9 в регуляции деятельности рецептора ЛНП. Этот белок участвует в связывании частицы ЛНП рецептором. В присутствии белка PCSK-9 комплекс, состоящий из частицы ЛНП и рецептора, подвергается разрушению в лизосомах клетки. В том случае, когда в образовании комплекса «рецептор — ЛНП» не участвует белок PCSK-9, рецептор не так плотно связывается с ЛНП и не подвергается деградации, а вновь «выходит» на поверхность клетки и может связать другую частицу ЛНП. Таким образом, существенно повышает количество частиц ЛНП, которые клетка может захватить. Мутации с потерей функции PCSK-9 впервые обнаружены в 2005 г. у афроамериканцев во время генетического секвенирования 128 лиц с низким уровнем ХС ЛНП в исследовании DallasHeartstudy. У таких лиц определяется очень низкий уровень ХС ЛНП и крайне низкая частота коронарной болезни сердца. В то же время мутации, проводящие к повышению функциональной активности PCSK-9, сопряжены с развитием серьезной семейной ГХС и высоким риском раннего развития атеросклероза.

Для того чтобы заблокировать PCSK-9, предлагалось несколько решений, наиболее успешными оказались разработки, связанные с синтезом моноклональных антител к этому белку, позволяющие очень избирательно «выключить» его, тем самым обеспечивая значительное снижение уровня ХС ЛНП. Так, добавление к терапии статинами одного из таких ингибиторов — алирокумаба, способно снизить уровень ХС ЛНП дополнительно почти на 80%. Кроме того, такой механизм действия позволяет существенно повысить эффективность работы рецепторов к ЛНП даже у пациентов с семейной ГХС, когда их количество значительно снижено.

Необходимо отметить, что от момента обнаружения белка PCSK-9 и раскрытия его роли в обмене ХС в 2003 г. до создания антител, способных его блокировать, прошло менее 10 лет, в 2015 г. этот класс препаратов был зарегистрирован в качестве гиполипидемического средства, а в 2016 г. включен во все основные рекомендации по лечению дислипидемий и профилактике ССЗ. Оба зарегистрированных препарата: алирокумаб и эволокумаб, хорошо изучены в ходе многочисленных клинических исследований. Так, программа изучения алирокумаба представлена программой ODYSSEY, состоящей из 16 крупных исследований, большинство из которых завершились и показали выраженный гиполипидемический эффект препарата у больных с ГХС и высоким риском ССЗ как на фоне терапии статинами, так и при непереносимости статинов. Безусловно, наиболее важными являются результаты исследования ODYSSEY–OUTCOMES, в которое было включено более 18 000 пациентов, перенесших острый коронарный синдром, которым назначался алирокумаб в дозе 75 или 150 мг 1 раз в неделю или плацебо на фоне макимально переносимой дозы статинов. Исследование продлилось 4 года и показало достоверное снижение частоты СС-событий и общей смертности (на 15%) в группе активного лечения по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Что касается эволокумаба, то не менее впечатляющий «пакет» исследований, названия которых связаны с именами известных ученых, объединены в программу PROFICIO. Все исследования показали положительные результаты по эффективности и безопасности терапии, уровень ХС ЛНП достоверно и значимо снижался у больных всех исследованных когорт, а побочные явления не превышали по частоте таковые в группах плацебо. Наиболее важное значение имеют результаты исследования FOURIER — оценившего влияние эволокумаба на частоту СС событий у более, чем 27 000 больных с атеросклерозом различных локализаций, не достигших целевого уровня липидов при использовании статинов. Исследование завершилось в 2017 г. и продемонстрировало 20% снижение риска СС-событий в группе больных, получавших эволокумаб 140 мг 2 раза в месяц или 420 мг 1 раз в месяц. В 2016 г. завершились

также исследование GLAGOV, в котором было продемонстрировано уменьшение объема атеросклеротической бляшки примерно на 1% к 78-й неделе терапии статинами и эволокумабом.

Препараты вводятся подкожно: алирокумаб — в дозе 75 или 150 мг каждые 2 недели, эвалокумаб — в дозе 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Инъекции с использованием специальных шприцей-ручек просты в выполнении и хорошо переносятся пациентами. Частота развития нежелательных реакций в ходе выполнения клинических исследований, существенно не отличалась у больных, получавших активный препарат и плацебо.

Побочные эффекты ингибиторов ПКСК9 включали назофарингит, инфекции дыхательных путей, лейкопению (редко). Возможны также местные реакции на введение препарата.

Клинический пример 4. *Мужчине 64 лет, перенесшему инфаркт миокарда в 60 лет, в остром периоде было выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии. После развития ИМ были попытки назначения статинов (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) в различных, в том числе и минимальных, дозировках. Во всех случаях препараты требовали отменены из-за развития в течение 4 недель после назначения болей в симметричных мышцах бедер и предплечья, повышения уровня белка в общем и в суточном анализе мочи, повышения уровня креатинина крови. На фоне приема эзетемиба в дозе 10 мг/сут уровень общего ХС — 5,5 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,0 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,0 ммоль/л, ТГ — 1,4 ммоль/л. После назначения алирокумаба в дозе 150 мг 1 раз в 2 недели, уровень ХС ЛНП снизился до 1,2 ммоль/л, изменений в анализах мочи не зарегистрировано. Уровень креатинина и активность КФК не повышены.*

Малые интерферирующие РНК. Наряду с ингибиторами PCSK9, представляющими собой моноклональные антитела, был разработан препаратинклисиран**,** механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка PCSK9 за счет малой интерферирующей РНК (siRNA). В 2020 г. были опубликованы результаты нескольких исследований III фазы по программе ОРИОН, которые показали достоверное снижение уровня ХС ЛНП в результате выполнения подкожной инъекции препарата 2 раза в год. Препарат уже зарегистрирован в странах ЕС, в 2022 году произведена регистрация в РФ.

Инклисиран компании «Новартис» (торговое название Сибрава) — первый и единственный в классе гиполипидемических препаратов на основе малой интерферирующей РНК (миРНК), предназначенный для лечения пациентов с первичной

гиперхолестеринемией (семейной гетерозиготной и несемейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете.

Лекарственный препарат представляет собой предварительно заполненный шприц, который содержит 1,5 мл раствора содержащего 284 мг инклисирана, и предназначен для подкожного введения. Посредством 2х инъекций в годинклисиран позволяет обеспечить длительное и стойкое достижение и удержание целевых цифр холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП).

Действие препарата основано на таргетном воздействии на белок печени, который играет важную роль в поддержании высокого уровня ХС ЛНП.

Основанием для регистрации в России стали результаты клинических испытаний III фазы ORION-9,—10 и –11. В клинических исследованиях приняли участие более чем 3,5 тысячи пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротической природы (АССЗ) или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (геСГХС), у которых был повышен уровень ХС ЛНП на фоне максимально переносимой дозы статинов.

Было установлено, что инклисиран достоверно снижает уровень ХС ЛНП на 52% относительно исходного уровня к 17 месяцу терапии и удерживает его снижение на 54% на постоянном уровне в течение периода лечения с 3 по 18 месяц.

Также отмечен благоприятный профиль безопасности и хорошей переносимости инклисирана, сопоставимый с плацебо.

Появление инновационного препарата для лечения смешанной дислипидемии и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии позволит современному врачу достигать и удерживать целевые уровни ХС ЛНП, а удобный режим дозированияможет повысить приверженность пациентов.

Инклисиран вводят подкожно через 3 месяца после первой инъекции, а затем каждые 6 месяцев.

6.2.7. Препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК)

Препараты ω-3 ПНЖК в качестве гиполипидемических средств стали активно исследовать после проведенного в США исследования медицинских сестер (NursesHealthStudy), в котором включение в рацион жирной рыбы, содержащей ω-3 ПНЖК, не менее 5 раз в неделю приводило к снижению риска инсульта, инфаркта миокарда и смертности от ИБС. В дальнейшем было выполнено исследование GISSI Prevenzione по вторичной профилактике, показавшее, что в группе больных, перенесших инфоркт, дополнение стандартной терапии препаратом Омакор (1,0 г ω-3 ПНЖК) приводило к снижению общей смертности на 20%, ССС — на 30%, внезапной смерти — на 45%. Следует принять во внимание, что значимое снижение уровня ТГ наблюдается при использовании Омакора в дозе не менее 2,0 г. Механизм влияния на уровень ТГ связан с частичным подавлением секреции ЛОНП печеночными клетками и усилением катаболизма ХМ в плазме крови. Кроме того, ω-3 ПНЖК обладают умеренным антиаритмическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием.

В настоящее время Омакор является единственным зарегистрированным в России лекарственным препаратом ω-3 ПНЖК. Имеющиеся в продаже (в том числе и в аптечных сетях) БАДы, содержащие ω-3 ПНЖК, не могут использоваться в качестве гиполипидемического средства, так как содержание собственноω-3 ПНЖК (т.е. эйкозопентаеновой и докозогексаеновой кислот) в них не регламентировано и не может быть строго дозировано для достижения необходимых для реализации гиполипидемического эффекта 2,0 г/сут.

В 2018 г. завершилось рандомизированное многоцентровое исследование REDUCE-IT, в котором оценивалась возможность снижения СС-рисков при проведении терапии препаратом VASCEPA (этилированная эйкозопентаеновая кислота) в дозе 4,0 г в сутки. В исследование были включены 8179 пациентов с доказанным атеросклеротическим СС-заболеванием или с СД и хотя бы одним другим фактором риска ССЗ, достигших на фоне терапии статинами целевых показателей ХС ЛНП и имеющие повышенный уровень ТГ. Исследование продемонстрировало снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных СС-событий на 30% с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$), в группе пациентов, получавших препарат VASCEPA 4,0 га в сутки в сравнении с плацебо. Риск первого СС-события снижался на 25%, повторного — на 32%, третьего и четвертого — соответственно на 31 и 48%.

Крупное многоцентровое исследование еще одного препарата класса ω-3 ПНЖК — EPANOVA, представляющего собой смесь ω-3 ПНЖК, прошедших дополнительную стадию гидролиза и дистилляции этиловых эфиров с конечной концентрацией 75% эйкозопентаеновой и докозогексаеновой кислот, по предварительным результатам оказалось не столь успешным и было закончено досрочно. В исследовании STRENGTH применение EPANOVA в дозе 4,0 г в сутки не привело к достоверному снижению риска СС-событий у пациентов высокого и очень высокого риска, получающих статиновую терапию, хотя и продемонстрировало снижение уровня ТГ.

Таким образом, оправдано использование ω-3 ПНЖК в комбинации со статинами у пациентов с высокой ГТГ. При этом не следует забывать о риске побочных эффек-

тов (в основном со стороны ЖКТ), частота которых колеблется от 1 до 10%. В связи с умеренным увеличением времени кровотечения при одновременном назначении высоких доз препарата с пероральными антикоагулянтами повышается риск кровотечений. Применение Омакора противопоказано женщинам в период беременности и кормлении грудью, детям до 18 лет препарат назначают с осторожностью.

6.2.8 Антиатерогенное действие других кардиологических препаратов

Такие компоненты атерогенеза, как пролиферация гладкомышечных клеток, формирование соединительнотканной капсулы атеросклеротической бляшки, эстерификация холестерина, агрегация тромбоцитов, являются кальций зависимыми. *Все антагонисты кальция*, применяемые для лечения артериальной гипертензии, в той или иной степени оказывают влияние на эти процессы. Однако наиболее значительным антиатерогенным действием обладают антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, обладающие в дополнение к вышеперечисленным свойствам выраженным антиоксидантным эффектом, препятствующим, в частности, перекисному окислению липопротеидов низкой плотности и оказывающим защитное влияние на продукцию NOэндотелием. В наибольшей степени антиатеросклеротическое действие свойственно представителям третьего поколения дигидропиридинов амлодипину и лацидипину. В ряде исследований показано достоверное уменьшение скорости прогрессирования атеросклеротических бляшек, не зависящее от гипотензивного эффекта, и более высокая частота их обратного развития на фоне лечения артериальной гипертензии амлодипином и лаципидином по сравнению с другими гипотензивными препаратами.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — многочисленная группа препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Их механизм действия которых основан на ингибировании фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. ИАПФ оказывают сложное воздействие на гуморальные факторы регуляции артериального давления за счет снижения уровня ангиотензина II, влияния на брадикинин, простагландины и вегетативную нервную систему.

Известно, что ***ангиотензин II*** непосредственно участвует в процессе развития и прогрессирования атеросклероза за счет следующих эффектов:

- пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграции гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образования супероксидных анионов;

- активации молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активации моноцитов/макрофагов;
- активирующего влияния на тромбоциты;
- стимуляции выработки ингибитора активатора плазминогена.

Эффекты ангиотензина II затрагивают практически все этапы атерогенеза, каждый из которых в свою очередь является составной частью эндотелиальной дисфункции. Наибольшей эффективностью в нормализации дисфункции эндотелия обладают ИАПФ с высокой специфичностью к тканевой ренин-альдостерон-ангиотензиновой системе. Одним из таких препаратов является квинаприл, позитивное влияние которого на эндотелий коронарных сосудов было продемонстрировано в исследовании TREND.

Вместе с тем в исследовании QUIET за 3-летний период наблюдения не выявлено достоверного снижения частоты рестенозов, смертности и развития ишемических эпизодов в группе больных, получавших квинаприл. При этом в группе больных с высоким уровнем ХС ЛНП отмечалась более высокая скорость прогрессирования атеросклероза, что лишний раз подтверждает необходимость назначения гиполипидемических и антиатеросклеротических препаратов с целью вторичной профилактики ИБС. В исследованиях HOPE и, особенно, SCAT (симвастатин и эналаприл при атеросклерозе) отмечалась необходимость как можно более раннего назначения ИАПФ, которое приводит к достоверному снижение смертности. Это, по мнению авторов, связано с замедлением прогрессирования атеросклеротического процесса.

Некоторое время назад обнаружено, что вазоконстрикторное и проатерогенное действие ангиотензина II реализуется только при его взаимодействии с рецепторами типа AT_1. В то же время практически во всех вовлеченных в эти процессы тканях присутствуют, хотя и в значительно меньшем количестве, рецепторы к ангиотензину II типа AT_2, ответственные за активацию антиатерогенных реакций, в частности за торможение пролиферации гладкомышечных клеток и репарацию эндотелия. В свете этих данных особенно перспективными в отношении антиатеросклеротического действия становятся представители класса ***блокаторов рецепторов AT_1 к ангиотензину II,*** или ***сартаны***. В добавление к гипотензивному действию, осуществляемому в результате их селективного связывания с рецепторами AT_1, сохраняется антиатерогенная активность, присущая рецепторам к ангиотензину типа AT_2. Поэтому особое внимание в последнее время обращается на перспективность комбинированного применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертонии на фоне прогрессирующего атеросклероза. Недавно было показано,

что при монотерапии артериальной гипертензии диуретиками происходит более интенсивное прогрессирование атеросклероза, чем при комбинации диуретиков с другими гипотензивными средствами.

Хорошо известно, что, как и тиазидные диуретики, неселективные β-адреноблокаторы способствуют повышению уровня холестерина и снижению содержания ХС ЛВП. Напротив, *высокоселективные β_1-адреноблокаторы* обладают доказанным ангиопротективным действием. Так, например, небиволол — суперселективный β_1-адреноблокатор третьего поколенияс NO-модулирующий активностью, не только не влияет на уровень общего ХС и ХС ЛВП, но и способен достоверно снижать содержание в крови триглицеридов, как это было показано у пациентов с диабетической гипертриглицеридемией. Антиатерогенный, ангиопротективный эффект небиволола реализуется также и в результате активации синтеза монооксида азота в эндотелии. Ранее антиатерогенный эффект β-адреноблокатора метопролола сукцинат был показан в двух долгосрочных ультразвуковых исследованиях.

В исследовании BCAPS (TheBeta-BlockerCholesterol-LoweringAsymptomaticPlaq ueStudy) было отмечено положительное влияние блокады β-1 рецепторов на состояние бессимптомных бляшек в каротидных артериях. По сравнению с плацебо метопролол с контролируемым/пролонгированным высвобождением (CR/XL) 25 мг 1 раз в сутки достоверно уменьшал толщину бляшек после 18 месяцев лечения и в течение 3-х лет наблюдения (чистая разница между подгруппами активного лечения и плацебо составила 0,023 мм/год; P = 0,018). Влияние длительного лечения метопрололом CR/XL на суррогатные конечные точки у больных с атеросклерозом (ELVA) показало, что β-блокаторы и статины влияют на различные механизмы атеросклеротического процесса и оказывают аддитивное благотворное влияние. Группа больных, получавшая метопролол CR/XL, имела значительно более низкую скорость увеличения толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях, чем группа плацебо. К сожалению, эти эффекты не нашли подтверждения в исследовании по предупреждению развития рестенозов на фоне терапии метопрололом после выполнения чрескожной коронароной пластики.

Антиатерогенной активностью характеризуются, хотя и в разной степени, почти все антитромбоцитарные лекарственные средства, применяемые не только для первичной и вторичной профилактики клинических проявлений атеросклероза, но и для их лечения в активной фазе атеротромбоза. Ацетилсалициловая кислота**,** в частности, обладает не только антитромбоцитарной, но, вследствие умеренного ингибирования активности циклооксигеназы 2, и некоторой противовоспалительной активностью,

что, несомненно, способствует, наряду со антиагрегационным действием, замедлению прогрессирования атеросклероза.

В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрированы следующие ***антиатерогенные эффекты аспирина***:

- стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротических бляшек;
- увеличение продукции NO эндотелием;
- защита ЛПНП от атерогенной модификации;
- противовоспалительное действие (уменьшение количества макрофагов и активности ЦОГ-2);
- ингибирование агрегации тромбоцитов;
- усиление фибринолиза за счет ацетилирования фибриногена.

При ретроспективном анализе нескольких клинических исследований было обнаружено, что эффективность статинов во вторичной профилактике ИБС снижалась в тех случаях, когда пациенты по разным причинам не принимали аспирин.

Вопрос использования препаратов ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике сомнению не подвергается несмотря на наличие довольно серьезных побочных эффектов, в основном связанных с развитием НПВП-энтеропатии и повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений. В то же время соотношение риск/польза оказалось не в пользу применения аспирина для первичной профилактики ИБС и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Мета-анализ 6 клинических исследований, а также завершившиеся в 2018 г. исследований ASCEND, ASPREEARRIVE, в которые было включено более 48 000 пациентов, не выявили статистически значимого снижения риска СС-событий и смертности от всехпричин при достоверно более высоком риске серьезных кровотечений у пациентов, принимавших аспирин. Исследование ASCEND продемонстрировало снижение риска СС-событий у больных с СД при приеме 100 мг аспирина в день (OR0.88, p < 0,01), но при значительно более высоком риске серьезных кровотечений, который «перевешивал» пользу от снижения риска развития острых сосудистых катастроф. В то же время у пациентов с СД применение аспирина (75–100 мг/сут) может рассматриваться при высоком и очень высоком риске АССЗ при отсутствии явных противопоказаний (IIb, A). При проведении терапии низкими дозами аспирина для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется применять профилактические дозы ингибиторы протонной помпы (IIa, A).

Интерпретация большого количества рекомендательных документов в отношении использования антитромботической терапии (АТТ), действующих в настоящее время,

нередко приводит к разночтениям и вызывает затруднения в практической работе. Например, особенностью опубликованных в 2019 г. клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов является низкий класс рекомендаций по применению аспирина у пациентов с верифицированной ИБС, не переносивших ИМ и операций реваскуляризации (IIb, C). Однако нужно иметь очень веские основания для того, чтобы отказаться от терапии аспирином у пациентов с подтвержденной хронической ИБС.

В случае непереносимости аспирина при хронической ИБС рекомендовано применение клопидогрела в дозе 75 мг в день (I, B). Клопидогрелу может быть отдано предпочтение при проведении АТТ у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе (IIb, B). В клинических рекомендациях рассматривается возможность проведения монотерапии такими препаратами, как прасугрел или тикагрелор в случае, если показана двойная АТТ, но она не может использоваться из-за непереносимости аспирина (IIb, C). Прасугрел применяется в дозах 10 мг в сутки или 5 мг в сутки, если масса тела менее 60 кг или возраст более 75 лет, а тикагрелор у стабильных пациентов не менее 1 года после инфаркта миокарда может применяться в дозах 60 или 90 мг 2 раза в сутки. Доза 60 мг 2 раза в сутки характеризуется лучшей переносимостью. Клопидогрел также обладает некоторой антиатерогенной активностью за счет снижения экспрессии Т-лимфоцитами одного из ключевых модуляторов воспаления и атерогенеза, лиганда CD40L.

Мощным антиагрегантным действием обладают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов типа IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) тромбоцитов, применяемые в определенных случаях лечения острых форм ИБС. Один из препаратов этого класса — абциксимаб (РеоПро), представляет собой моноклональное антитело, которое связывает IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов, что приводит к нарушению агрегации, блокируя связывание фибриногена, фактора Виллебранда, и других адгезивных молекул с рецепторным участком на активированных тромбоцитах. Кроме того, абциксимаб уменьшает воспалительный ответ моноцитов и гладкомышечных клеток на повреждение сосуда, что, в частности, и обусловливает его долгосрочный эффект после коронарной ангиопластики. В то же время высокий риск кровотечений и развития тромбоцитопении требует очень взвешенного подхода к использованию препаратов этой группы, ограничивая показания профилактикой ишемических осложнений у больных группы повышенного риска, подвергающихся ангиопластике или атероэктомии (в качестве дополнительного средства к гепарину и аспирину): стенокардия покоя, рецидивирующая стенокардия или постинфарктная стенокардия, резистентные к медикаментозной терапии; острый инфаркт

миокарда с изменениями зубца Q в течение 12 ч после его начала; ангиографически выявленная обструкция в системе коронарного кровообращения. Естественно, после такого вмешательства проведение двойной АТТ является строго обязательным.

В случае если принято решение о проведении двойной АТТ с использованием сочетания аспирина с ингибитором P_2Y_{12}, следует рассмотреть вопрос о добавлении к лечению ингибитора протонной помпы. Это касается больных с язвенной болезнью или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, получающих антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, а также имеющих как минимум два из следующих факторов риска: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицированность Helicobacter Pylori, хронический прием алкоголя. В целом применение АТТ требует от врача известной осторожности в оценке ишемических и геморрагических рисков, особенно если в силу наличия тех или иных показаний необходимо дополнять терапию антикоагулянтом.

6.2.9. Перспективные гиполипидемические препараты

Возможности коррекции ДЛП не ограничиваются представленными выше классами препаратов. Постоянно проводится исследовательская работа по поиску новых путей снижения уровня атерогенных ЛП и снижению риска ССЗ. В последние годы очень активно разрабатываются новые классы гиполипидемических препаратов.

В таблице 6.14. представлены 6 новых классов лекарственных средств, являющихся либо ингибиторами ферментов, участвующих в обмене липидов, либо средствами, вмешивающимися в синтез белков, содержащихся в различных ЛП. Эти препараты, влияющие на уровень липидов и потенциально способные снизить частоту СС-событий, в настоящее время проходят различные стадии клинических исследований. Некоторые из них уже зарегистрированы для лечения серьезных ДЛП в ряде стран.

Таблица 6.14. Новые классы гиполипидемических средств, зарегистрированные в ряде стран или показавшие наиболее перспективные результаты в исследованиях III фазы

Класс препаратов	**Механизм действия**	**Влияние на липиды**	**Основные побочные эффекты**
Ингибитор МТР (белка микросомального транспорта) ломитапид	Уменьшение секреции ЛП в печени	Снижение ХС ЛНП на 40–56%, ТГ — на 64%	Стеатоз печени, повышение АЛТ, диспептические расстройства

Ингибиторы СЕТРторсетрапиб, анацеприпиб, эвацетрапиб, дальсетрапиб	Ингибирование СЕТР, торможение трансфера эфиров ХС из ЛВП в ЛНП	Повышение ХС ЛВП на 45–130%, снижение ХС ЛПНП — до 30%	Исследование торсетрапиба прекращено из-за повышения смертности (влияние на РААС и АД)
Анти-апоВ мипомерсен	Олигонуклеотид, нарушающий синтез белка Апо В100	Снижение ХС ЛНП на 20–50%, ЛП (а) на 30%	Местные реакции на введение, гриппоподобные симптомы, повышение АЛТ, стеатоз печени
Ингибитор PCSK9 инклисиран (зарегистрирован в РФ в 2022 г)	Нарушение синтеза белка PCSK9 за счет блокады РНК	Снижение ХС ЛНП на 40–83% при одно- или двукратном введении через 90 дней (сохраняется до года)	Местные реакции на введение препарата
1.АКСЕА-АРОС–IIIRXволанесорсен 2.АКСЕА-АРОС–III–LRX	Олигонуклеотиды, блокирующие синтез белка Апо С–III	Снижение ТГ на 30–70%, АпоС–III на 80%, снижение ХС ЛНП, повышение ХС ЛВП	Местные реакции на введение препарата: краснота, боль
Ингибиторы ANGPTL3: 1. эвинакумаб 2. IONIS-ANGPTL3-LRX	Моноклональные антитела к ANGPTL3. Олигонуклеотиды, блокирующие синтез белка ANGPTL3	Снижение ХС ЛНП на 29–40%, снижение ТГ на 77–83%. Снижение ХС ЛВП	Местные реакции на введение, гриппоподобные симптомы, диарея, миалгии
1. IONIS-APO(a)-RX 2.IONIS-APO(a)-LRX	Олигонуклеотиды, блокирующие синтез белка Апо(а)	1.Снижение ЛП(а) на 72% 2.Снижение ЛП(а) на 92%	Местные реакции на введение
Бемпедоевая кислота	Ингибирование фермента ACL — АТФ-зависимой цитратной лиазы (ранняя стадия синтаза ХС)	Снижение ХС ЛНП на 16–23%, общего ХС на 15%, вчСРБ — на 24%	Сходные со статинами, но мышечные симптомы — реже

Далее представлена краткая информация по конкретным препаратам, относящимся к этим классам.

Ломитапид является ингибитором МТП (микросомального триглицерид-транспортного белка-переносчика) — фермента, находящегося в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и энтероцитов, который отвечает за синтез ЛОНП в печени и хиломикронов в кишечнике. В клинических исследованиях препарат показал способность снижать уровень ХС ЛНП примерно на 40% у больных с гомозиготной семейной ГХС на фоне терапии статинами с аферезом ЛНП или без него при приемлемом профиле безопасности и переносимости. Наиболее распространенными нежелательными явлениями являются желудочно-кишечные симптомы и развитие стеатоза печени.

Ломитапид (препарат Juxtapid в США, Lojuxta — в Европе) был одобрен к применению у взрослых пациентов с гомозиготной семейной ГХС в 2013 г. и уже в повседневной клинической практике показал вполне приемлемый профиль безопасности с благоприятным соотношением риск/польза.

Ингибиторы СЕТР. Инактивация белка СЕТР (белка, переносящего эфиры холестерина) приводит к тому, что часть эфиров ХС, входящих в состав ЛВП, не переносится в ЛНП. При этом существенно повышается содержание ХС в ЛВП, ответственных за «обратный» транспорт ХС в печень. К сожалению, результаты клинического исследования первого препарата такого рода — торсетрапиба, оказались неутешительными. Препарат повышал частоту СС-смертности предположительно за счет влияния на РААС-систему, что приводило к гиперпродукции альдостерона и кортизола, развитию гиперкалиемии и повышению уровня АД. Препараты дальцетрапиб, эвацетрапиб и анацетрапиб не обладают такими побочными действиями, их продолжают исследовать у пациентов с гипоальфахолестеринемией в различных клинических ситуациях. Однако в крупном исследовании dal-Outcomes несмотря на значимое повышение уровня ХС ЛВП не было достигнуто достоверного снижения риска СС-событий. В настоящее время проводится исследование дальцетрапиба dal-GenE, в котором влияние препарата на СС-события оценивается у лиц с недавно перенесенным ОКС и определенным генотипом (АА) гена аденилатциклазы 9 типа, так как у этой категории больных, а их было более 5000 в исследовании dal-Outcomes, показано снижение риска СС-событий на 39%.

Перспективным представлялся и лекарственный препарат эвацетрапиб. Результаты исследований II фазы показали, что этот препарат может повышать уровень ХС ЛВП на 128%, а кроме того приводить к снижению уровня ХС ЛНП. Препарат снижает активность СЕТР на 70–90%, обладает длительным периодом полувыведения и не влияет на продукцию альдостерона. Однако несмотря на существенное повышение уровня ХС ЛВП в исследовании ACCELARATE с твердыми конечными точками эвацетрапиб не продемонстрировал влияние на СС-события по результатам промежуточного анализа, поэтому исследование было прекращено досрочно.

В августе 2017 г. были получены результаты исследования REVEAL, в которое были включены более 30 000 больных с атеросклерозом и гипоальфахолестеринемией, половина из которых получала препарат анацетрапиб. В этой группе была зарегистрирована достоверно меньшая частота СС-событий: коронарной смерти, ИМ и реваскуляризаций.

Анти-апоВ. Препарат мипомерсен, обладающий уникальным механизмом действия, вмешивающимся в белковый синтез (так называемая антисенс-терапия), нарушает синтез апобелка апоВ100, входящего в состав ЛНП. За счет этого происходит снижение уровня ХС ЛНП. Причем препарат, механизм действия которого не связан с рецептором ЛНП, эффективно снижает этот показатель даже у больных с гомозиготной семейной ГХС. Именно для лечения таких пациентов препарат KYNAMRO (мипомерсен) и зарегистрирован в США и Европе. В России мипомерсен не зарегистрирован. Применение этого лекарственного средства у других категорий больных существенно ограничивается наличием серьезных побочных эффектов: гепатотоксичностью, способностью провоцировать развитие стеатоза печени, частыми местными реакциями и гриппоподобными симптомами в ближайшие дни, после введения препарата. Вводится это лекарство в дозе 200 мг подкожно 1 раз в неделю. Несмотря на такие серьезные побочные реакции препараты такого рода, блокирующие синтез других апобелков, входящих в состав ЛП, продолжают активно разрабатываться в ведущих лабораториях мира.

Так, наряду с ингибиторами PCSK9, представляющими собой моноклональные антитела, был разработан препаратИНКЛИЗИРАН**,** механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка PCSK9 за счет блокады малой интерферирующей РНК (siRNA). В 2020 г. были опубликованы результаты трех исследований III фазы, которые показали достоверное снижение уровня ХС ЛНП в результате выполнения подкожной инъекции препарата 2 раза в год. Препарат уже зарегистрирован в странах ЕС, в 2022 году произведена регистрация в РФ.

Воланесорсен — антисмысловый олигонуклеотидный ингибитор мРНК Апо С–III. Апо С–III — основной белок в регулировании метаболизма ТГ, он блокирует ЛПЛ и активность печеночной липазы, препятствуя накоплению богатых ТГ частиц. Препарат предназначен для лечения синдрома семейной хиломикронемии, серьезной ГТГ и семейной частичной липодистрофии.

По данным исследований II и III фазы серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом, зарегистрировано не было. Около 13% пациентов отмечали красноту и боль в месте подкожного введения препарата. В то же время некоторые исследователи сообщали о повышении риска развития тромбоцитопении у больных с семейной хиломикронемией на фоне терапии воланесорсеном. Несмотря на это в мае 2019 г. препарат воланесорсена Waylivra был одобрен в странах Европы для лечения взрослых пациентов с семейной хиломикронемией на основании положительных результатов многоцентровых исследований III фазы APPROACH иCOMPASS.

Антисмысловой препарат следующего поколения на основе лигандов (AKCEA-APOC–III–LRX, или ISIS678354) обладает аналогичными эффектами, но без повышенияуровня ХС ЛНП. Исследования I и II фазы с еженедельным введением 30 мг привели к снижению на 84% уровня апоС–III, уровня ТГ — на 71%, увеличению уровня ХС ЛВП — на 56%, а также снижению уровня ХС ЛНП на 17%. В настоящее время проводится исследование II фазы у пациентов с ГТГ и установленным ССЗ.

Различные стадии клинических исследований проходят также **антисмысловые олигонуклеотиды, блокирующие синтез ЛП(а)** и **Апо Е**. Так, для нарушения синтеза ЛП(а) были разработаны два препарата: IONIS-APO(a)-RX и IONIS-APO(a)-LRX, причем второй из них примерно в 30 раз более мощный, чем IONIS-APO (a) RX. В испытаниях I фазы еженедельное применение IONIS-APO(a)-LRX (AKCEA-APO(a)-LRx) у лиц с повышенным уровнем ЛП (а) показало дозозависимое снижение уровня ЛП (а) до 92%. При этом снижение уровня Апо(а) на 72% ассоциировалось со снижение уровня ХС ЛНП примерно на 20% и апо-В — на 19%. По результатам клиничских исследований не было никаких существенных различий между любой дозой AKCEA-APO(a)-LRx и плацебо в отношении количества тромбоцитов, показателей безопасности со стороны печени и почек или гриппоподобных симптомов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции.

Пока что нет данных, указывающих на то, что мипомерсен, ломитапид или AKCEA-APO(a)-LRx снижают риск СС-событий и смертность. По-прежнему отсутствуют убедительные доказательства того, действительно ли лечение ингибиторами PCSK9 на фоне терапии фоновыми статинами дополнительно снижает риск ССЗ из-за снижения уровня ЛП(а) или только из-за снижения уровня ХС ЛНП до уровней, значительно более низких, чем монотерапия высокоинтенсивными статинами. Текущие трайлы, вероятно, дадут ответ на эти вопросы.

Ингибиторы ANGPTL3. Наиболее перспективными препаратами, относящимися к разряду моноклональныхантител, представляются антитела к ангиопоэтин-подобному белку 3 (ANGPTL3). Влияние этого белка на уровень ХС ЛНП пока не вполне изучено, но, во всяком случае, он не связан с работой рецептора к ЛНП, и поэтому его ингибиторы могут использоваться при недостаточной эффективности статинов и ингибиторов PCSK 9.Кроме того, в доклинических исследованиях показано, что препарат обладает также другими позитивными эффектами в отношении липидов за счет повышения активности ЛПЛ, увеличения клиренса ЛНП, снижения продукции ЛОНП, уменьшения формирования хиломикронов в кишечнике, повышения чувствительности тканей к инсулину. ***Эвинакумаб*** — препарат для внутривенного (1 раз в 4

недели) или подкожного (1 раз в неделю) введения, проходит клинические исследования II–III фазы для оценки эффективности и безопасности у пациентов с серьезными ДЛП, а также определения оптимального режима терапии. Было показано, что внутривенное введение эвинакумаба в дозе 20 мг/кг снижает уровень ТГ плазмы крови на 50%, ХС ЛНП — на 23% и ХС ЛВП — до 18% через 15 дней (по сравнению с плацебо). Перспективными представляются исследования эвинакумаба у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной СГХС, поскольку при использовании этого препарата снижение липидов плазмы крови не зависит от наличия функционирующих рецепторов к ЛНП.

Бемпедоевая кислота— ингибитор синтеза ХС с механизмом действия, несколько сходным с механизмом действия статинов. Этот препарат ингибирует фермент АЦЛ — АТФ-зависимую цитратную лиазу, участвующую в синтезе ацетил-коэнзима А, основного субстрата для синтеза ХС. Нарушение синтеза ХС в печени на самом раннем этапе приводит к повышению экспрессии ЛНП-рецептора. В 2019 г. успешно закончились три из пяти исследований, проведенных компанией, производящей бемпедоевую кислоту. В апреле 2020 г. бемпедоевая кислота была одобрена в США и Европе как монотерапия (NEXLETOL® в США, NILEMDO® в странах ЕС) и в комбинации с фиксированной дозой эзетимиба (NEXLIZET ® в США, NUSTENDI® в странах ЕС) в качестве средства лечения ГХС.

6.3. Лечение дислипидемий у отдельных категорий пациентов

6.3.1. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа

Изменения углеводного обмена, которые нередко сочетаются с ДЛП, оказывают влияние на тактику врача при назначении липидкорригирующей терапии. Так, нарушенная толерантность к глюкозе, повышенное артериальное давление (≥ 140/90 ммHg), высокие ТГ (> 1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (у мужчин — < 0,9 ммоль/л, у женщин — < 1,0 ммоль/л), абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин— > 94 см, у женщин— > 80 см), а также нарушенная толерантность к углеводам или СД являются признаками ***метаболического синдрома (МС).*** Еще в начале 60-х гг. XX в. J. Cammus использовал термин «трехсиндромный метаболизм» (диабет, ГТГ, подагра), а немецкие исследователи называли такое сочетание «синдромом изобилия». В последние десятилетия практикующие врачи все чаще встречаются с термином «метаболический синдром», предложенный M. Hanefeld и W. Leoonardt в 1981 г., или «синдром X» (M. Reaven,1988). Согласно рекомендациям МЗ РФ и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) 2013 г., с уверенностью можно говорить о МС при наличии одного обязательного критерия — центрального (или абдоминального) ожирения и не менее двух других из вышеперечисленных. В то же время еще в 2010 г. совет экспертов ВОЗ пришел к заключению о том, что в силу отсутствия единого определения понятие МС не может быть использовано ни в качестве инструмента при эпидемиологических исследованиях, ни как клинический диагноз, и может рассматриваться исключительно как преморбидное состояние. Диагноз метаболического синдрома также не имеет отдельного шифра в Международной классификации болезней МКБ-10. Однако в своем представлении о пациенте врач должен учитывать факт сочетанного действия всех составляющих метаболического синдрома, взаимно отягощающих друг друга и влияющих на выбор тактики ведения такого пациента. Своевременное лечение метаболического синдрома необходимо из-за высокой вероятности развития в дальнейшем СД 2 типа и/или коронарного атеросклероза. Начинать лечение нужно с коррекции диеты, в первую очередь ограничения углеводов, что ведет к снижению ТГ и уменьшению постпрандиальной гиперлипидемии и гиперлипидемии. Увеличение физической активности, особенно у лиц молодого возраста, будет способствовать подъему ХС ЛВП, снижению ЛОНП, уменьшению инсулинорезистентности и коррекции артериального давления. Коррекция избыточного веса нередко сопровождается снижением содержания в крови ХС ЛНП. Кроме того, важно помнить, что уменьшение массы тела даже на 10% приводит к уменьшению отложения абдоминального жира на 30%.

Диабетическая ДЛП характеризуется преобладанием ГТГ, высоким уровнем свободных жирных кислот, низким содержанием ХС ЛВП и наличием особого типа малых, плотных частиц ЛНП, отличающихся высокой атерогенностью, так как они легче проникают в сосудистую стенку и подвергаются атерогенной модификации. ДЛП при диабете 2 типа необходимо своевременно корригировать, так как они вносят ведущий вклад в развитие макрососудистых осложнений. Даже при нормальном уровне липидов у этих пациентов первичная профилактика ИБС с помощью начальных доз статинов приводит к существенному снижению заболеваемости и смертности. Лекарственная гиполипидемическая терапия при диабетической ДЛП начинается немедленно на фоне соблюдения всех необходимых мер немедикаментозной терапии: повышения физической активности, отказа от курения, соблюдения антиатерогенной диеты, а также ограничений употребления легкоусвояемых углеводов. Подбор адекватной сахароснижающей терапии нередко приводит к существенной коррекции по-

казателей липидного обмена. Целевые значения уровня липидов соответствуют тому, к какой категории СС-риска относится пациент с СД: очень высокому, высокому или умеренному. В соответствии с рекомендациями НОА 2020 г., пациенты с СД 2 типа и документированным ССЗ атеросклеротического генеза могут быть отнесены даже к экстремальному СС-риску.

Препаратами первого выбора в лечении ДЛП у больных СД являются статины. Показано, например, что назначение симвастатина у пациентов с сочетанием ИБС с диабетом 2 типа снижает относительный риск основных осложнений ИБС на 38%, а коронарной смертности — на 55%. Аналогичные данные были получены и при использовании более современных препаратов этого класса: аторва-, розува- и питавастатина. В частности, два рандомизированных исследования аторвастатина были спланированы и выполнены исключительно на популяции больных СД 2 типа: ASPEN (AtorvastatinStudyforPreventionofCoronaryHeartDiseaseEndpointsinNon-Insulin-DependentDiabetesMellitus) и CARDS (CollaborativeAtorvastatinDiabetesStudy). В небольшом исследовании ASPEN, продолжавшемся в течение 4 лет, было зафиксировано снижение риска повторного нефатального ИМ в группе вторичной профилактике на 36%. Еще более успешным было исследование CARDS, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином 10 мг/сут (1428 пациентов) и плацебо (1410 пациентов) больных СД 2 типа без предшествовавших СС-событий. Уровень ХС ЛНП при включении в исследование не превышал 4,14 ммоль/л, что и определило выбор дозировки аторвастатина. В группе больных, получавших аторвастатин, достоверно реже (на 37%) регистрировались развитие СС-событий, меньшение риска ОКС — на 36%, реваскуляризации миокарда — на 31%, ишемических инсультов — на 48%.

Исследователями было установлено, что несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП у ряда пациентов сохраняется риск СС-осложнений, называемый остаточным риском. Наиболее частыми причинами *остаточного риска* являются высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП в плазме крови. Вторичная ГТГ может быть обусловлена инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями — СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением, именно при этих состояниях ДЛП характеризуется высоким уровнем ТГ и ЛОНП и низким уровнем ХС ЛВП. При необходимости снижения уровня ТГ при достигнутых целевых показателях ХС ЛНП на фоне терапии статинами, к лечению добавляют фибраты или препараты Ω-3 ПНЖК (таблица 6.15).

Таблица 6.15. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемий

Рекомендации	**Класс**	**Уровень**
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIa	B
У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л несмотря на терапию статинами добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	B
У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить Ω-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	C

Значительную роль в коррекции ГТГ играет изменение питания и образа жизни. Так, пациентам рекомендуется потреблять менее 20% калорий в виде жиров, при этом насыщенные жиры уменьшаются до менее 7% калорий. Такого результата можно достичь, избегая транс-жиров, ограничивая потребления ХС в рационе до менее 200 мг/день. Если уровень ТГ превышает 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл), доля жиров должна составлять не более 10% от общего количества калорий в рационе. Критически важным у пациентов данной категории является строгое ограничение потребления алкоголя, так как даже незначительное его количество может привести к развитию панкреатита. Значительную роль играет уменьшение потребления рафинированных углеводов, особенно сахара и напитков, его содержащих. Кроме того, снижение уровня ХС ЛНП может быть улучшено путем добавления в рацион таких вариантов питания, как 2 г в день растительных станолов/стеринов и, по меньшей мере, 5–10 г/день волокон. Важным компонентом лечения ГТГ является изменения образа жизни с увеличением физической активности.

В рекомендациях НОА по коррекции атерогенных ДЛП 2020 г. приводится определенный ***алгоритм действий при медикаментозном лечении ГТГ*** (рис. 6.1).

Рис. 6.1. Алгоритм лечения ГТГ. Примечания: с учетом клинического фенотипа пациента. ** Ω-3-ПНЖК — этиловые эфиры омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут

При уровне ТГ выше 1,7, но не превышающем 2,3 ммоль/л, показано немедекаментозное лечение, предполагающее строгие диетические ограничения в отношении животных жиров и углеводов. При уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л и наличии показаний к терапии статинами статин назначается как препарат первого выбора, а при сохранении выраженной ГТГ (выше 2,3 ммоль/л) и достигнутом целевом уровне ХС ЛНП к терапии добавляется второй препарат — фенофибрат. Если уровень ТГ ≥ 5,0 ммоль/л, первоочередной задачей является предупредить развитие панкреатита с помощью фенофибрата, а затем уже решать задачу достижения целевого уровня ХС ЛНП. Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению Ω-3 ПНЖК в дозе 2–4 г/сут или рассмотреть вопрос о применении эктракорпоральных методов (плазмафереза). При уровне ТГ ≥ 5,0 ммоль/л у больного высокого СС-риска может быть оправдано одновременное назначение статина и фенофибрата. Естественно, использование комбинированной гиполипидемической терапии накладывает на врача определенные обязательства в отношении регулярного контроля безопасности проводимой терапии. При совместном использовании статина и фибрата контроль активности КФК выполняется каждые 3 месяца первого года терапии, независимо от того, есть или нет у больного жалобы на мышечные боли и слабость. Также следует каждые 6 месяцев мониторировать активность АЛТ и уровень креатинина с расчетом СКФ. В связи с этим хотелось было отметить, что активность АЛТ и КФК должны быть обязательно оценена также до

начала гиполипидемической терапии, что, впрочем, справедливо в отношении любых пациентов, не только больных СД. Кроме того, необходимо помнить, что совместное использование гемфиброзила с любыми статинами запрещено из-за высокого риска развития побочных реакций в связи с особенностями фармакокинетики этого препарата. Наиболее безопасным препаратом для комбинации «статин — фибрат» является фенофибрат. Однако следует помнить, что при снижении СКФ ниже 20 мл/мин применение этого этот препарата противопоказано.

Клинический пример 5. *Мужчина 59 лет с гипертонической болезнью (нормотензия на антигипертензивных препаратах), стеатозом печени по данным УЗИ брюшной полости. Вредные привычки отрицает. Никаких кардиологических жалоб не предъявляет. Наследственность по ССЗ не отягощена, о повышении уровня ХС и ТГ у близких родственников не знает. ИМТ — 29,3 кг/м^2. Ксантом нет. При аускультации сердца и артерий шеи шумы не выслушиваются. Печень не увеличена. В анализах крови уровень общего ХС — 10,0 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,65 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,06 ммоль/л, ТГ — 6,6 ммоль/л, активность АЛТ — 45 Е/л (при норме до 40 Е/л).*

Представление о пациенте: у пациента высокого риска по данным обследования выявлена смешанная дислипидемия: серьезная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Учитывая особенности дислипидемии, целесообразно оценить состояние углеводного обмена (глюкоза и инсулин крови, гликированный гемоглобин, при необходимости — тест на толерантность к углеводам), функцию щитовидной железы, а также выполнить исследование липидного профиля родственников первой степени родства. Кроме того, необходимо выполнение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и скрининг коронарного кальция. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением животных жиров и легко усвояемых углеводов, прием гепатопротекторов и розувастатина 20 мг/сутки (с последующей титрацией дозы или добавлении фенофибрата в дозе 145 мг/сутки по результатам оценки липидограммы). На фоне терапии необходимо также контролировать активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, регулярно выполнять УЗИ органов брюшной полости.

Клинический пример 6. *Мужчина 40 лет обратился в связи с впервые выявленной дислипидемией. АД периодически повышается до 160/100 мм рт. ст., не обследован, постоянной антигипертензивной терапии не получает. Сопутствующая патология: хронический панкреатит в стадии ремиссии. Курит в течение 25 лет. Употребляет до 500 мл крепкого алкоголя в неделю. Наследственность по ССЗ не отягощена. ИМТ*

31 кг/м² Результаты анализов крови: общий ХС — 6,5 ммоль/л, ХС ЛНП (определен прямым методом) — 3,9 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,8 ммоль/л, ТГ — 10,0 ммоль/л. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий толщина комплекса интима-медия — 1,1 мм.

Диагноз: комбинированная дислипидемия: серьезная гипертгриглицеридемия, выраженная гиперхолестеринемия, гипоальфохолестеринемия (IIb тип по классификации Фредериксена). Атеросклероз БЦА (начальные признаки). Ожирение I ст. (ИМТ 31 кг/м²). Хронический панкреатит, ремиссия.

Рекомендовано: обследование для уточнения степени артериальной гипертензии и стадии гипертонической болезни, исключения нарушенной толерантности к углеводам и вторичной дислипидемии, оценки функции печени и почек. Отказ от курения, снижение потребления алкоголя, диета с ограничением животных жиров, холестерина и углеводов, повышение физической активности. Назначена терапия: розувастатин 10 мг в комбинации с фенофибратом 145 мг. Контроль липидного спектра, АЛТ, АСТ, КФК, уровня креатинина, глюкозы; с последующей коррекцией терапии для достижения целевых показателей липидов.

6.3.2. Лечение дислипидемий у женщин

Следует помнить, что риск развития ГТГ у женщин независимо от наличия диабета вдвое выше, чем у мужчин (76% против 32% соответственно). Кроме того, антиатерогенный эффект ХС ЛВП проявляется при более высоких значениях, чем у мужчин (> 45 мг/дл, или 1,2 ммоль/л). Меньший риск развития атеросклероза у женщин во многом обусловлен защитным действием эстрогенов. Они препятствуют модификации ЛНП, повышают содержание ХС ЛВП, увеличивают продукцию NO и чувствительность к инсулину, ингибируют синтез тромбоксана и уменьшают содержание в крови фибриногена. В постменопаузе протективный эффект снижен, что приводит к относительному выравниванию рисков у мужчин и женщин.

У женщин фертильного возраста, если отсутствуют другие факторы риска ИБС, рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию при уровне ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л). Для первичной профилактики ИБС у женщин из группы высокого риска (особенно при установленном диагнозе семейной ГХС) рекомендуется назначение статинов. Статины с целью вторичной профилактики назначают женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам. Эзетимиб или фибраты как в виде монотерапии, так и в комбинации со статинами могут применяться в зависимости от типа ДЛП. Проведенные клинические исследования ингибиторов PCSK9 также продемонстрировали сходную эффективность в отношении снижения ХС ЛНП у женщин и мужчин. Однако применение гиполипидемических препаратов системного действия противопоказано при планировании и во время беременности и в период грудного вскармливания. Препаратами выбора могут быть СЖК. С учетом этого обстоятельства женщины репродуктивного возраста, получающие терапию статинами, должны пользоваться адекватными методами контрацепции, а при планируемой беременности гиполипидемические средства отменяются не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности. Терапия может быть возобновлена только после окончания грудного вскармливания. В случае незапланированной беременности женщина с семейной ГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Следует помнить, что прием эстроген-гестагенных препаратов как с целью контрацепции, так и для лечения некоторых эндокринных расстройств, может приводить к развитию вторичных ДЛП, в частности ГТГ и снижению уровня ХС ЛВП. В настоящее время используется третье поколение низкодозированных эстроген-гестагенные оральные контрацептивов, которые не увеличивают риск неблагоприятных коронарных событий и могут быть использованы, но после оценки липидного профиля у женщин с приемлемыми уровнями ТГ. Гормонозаместительной терапии (ГЗТ) в постменопаузе нужно предпочитать гиполипидемические средства, ведь даже модуляторы эстрогеновых рецепторов, например ралоксифен, который уменьшает частоту остеопороза и рака молочной железы, не влияя на функцию эндометрия, не показал положительного эффекта в отношении коронарных рисков. Прямые аналоги эстрогенов, как обнаружено в ряде крупных исследований, также не приводят, как это предполагалось ранее, к достоверному снижению ССЗ и смертности, а риски рака матки и молочной железы, а также тромбэмболий возрастают. Поэтому в настоящее время предлагается не использовать ГЗТ для предотвращения ИБС. Серьезное внимание необходимо уделять немедикаментозной коррекции ДЛП и профилактике ИБС у женщин. Отказ от курения особенно важен, так как 50% коронарных событий по результатам когортных исследований связано с курением. При приеме оральных контрацептивов необходим постоянный контроль содержания в крови липидов и глюкозы. При планировании семьи женщины должны быть осведомлены, что позднее деторождение нередко ассоциировано с выраженной гиперлипидемией.

6.3.3. Коррекция дислипидемий у детей и подростков

Возрастные особенности должны обязательно учитываться при диагностике и лечении ДЛП. Особенно это касается детского и юношеского возраста. У детей ДЛП характеризуются значительным увеличением ХС ЛНП и низким содержанием ХС ЛВП с рождения. Они часто ассоциированы с ожирением. При любых выявленных изменениях липидных показателей у детей необходимо исключить семейную ГХС. Нормальные значения липидных показателей в детском и юношеском возрасте отличаются от таковых у взрослых. Все значения выше верхней границы нормы рассматриваются как высокие. В особенности это касается ТГ (табл. 6.16).

Таблица 6.15. Показатели липидов у детей и юношей в возрасте 2–19 лет

Показатели		**Значения в мг/дл (ммоль/л)**
Общий холестерин	Высокий	>200 (>5,2)
	Пограничный	170–199 (4,4–5,1)
ХС ЛНП	Высокий	>130 (>3,4)
	Пограничный	110–129 (2,8–3,3)
Триглицериды	Высокие	>150 (>1,7)
	Умеренно повышеные	Мальчики: 120 (1,4). Девочки: 130 (1,5)

Основой немедикаментозной коррекции ДЛП у детей являются адекватная физическая активность и сбалансированная низкожировая диета с содержанием жиров не менее 20% от необходимого для данного возраста количества. Необходимо ориентировать родителей, начиная с раннего возраста ребенка, на правильное формирование долгосрочных диетических привычек и строгий запрет на курение.

Медикаментозную терапию следует предпринимать с 8–10 лет. При серьезных ДЛП можно начинать и до 8-летнего возраста, но не ранее 2-х лет. Препаратами 1-го ряда считаются СЖК, например холестирамин — 8 мг/день вместе с фолиевой кислотой. Статины можно назначать под контролем педиатра при серьезных гетерозиготных ГХС.В настоящий момент в РФ для лечения ГХС у детей с гетерозиготной СГХС зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. В дальнейшем и другие статины могут получить показания для назначения

в детском возрасте. Так, в США и ЕС для лечения детей с СГХС 10 лет и старше разрешены к применению не только вышеперечисленные препараты, но и ловастатин. Кроме того, правастатин одобрен в США с 8 лет, а розувастатин — в ЕС с 6 лет. Проводились исследования по использованию питавастатина у детей в возрасте старше 6 лет. При гомозиготной СГХС лечение статинами должно быть назначено даже в более раннем возрасте. Клинические исследования подтверждают безопасность такого лечения.

Рекомендуется назначить эзетимиб 10 мг/сут в виде монотерапии детям с 10 лет с СГХС в случае, если назначение статинов противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов, а также при недостаточной эффективности терапии статинами.

Целью терапии у детей в возрасте 8–10 лет является достижение уровня ХС ЛНП < 4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет — < 3,5 ммоль/л, а при развитии АССЗ — более низкие в соответствии с рекомендациями по достижению целевого уровня липидов у пациентов очень высокого СС риска. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются.

Эффективным методом лечения гомозиготных гиперхолестеринемий у детей и подростков признается селективный плазмаферез, комбинируемый в тяжелых случаях со статинами. В настоящее время зарегистрировано применение эволокумаба у детей с гомозиготными СГХС.

6.3.4. Лечение дислипидемий у пациентов пожилого возраста

У лиц пожилого возраста также имеются особенности ДЛП, которые оказывают существенное влияние на течение коронарного атеросклероза и эффективность его лечения. Это тем более важно, что на возраст старше 65 лет приходится 75–85% коронарных смертей, четверть всех госпитализаций и треть госпитальных смертей от инфаркта миокарда.

В пожилом возрасте значительно увеличивается удельный вес заболеваемости и смертности от ИБС у женщин. Примечательно, что относительный риск ГЛП в развитии ИБС у пожилых людей снижен за счет возрастания частоты артериальной гипертензии и диабета 2 типа. В связи с этим, однако, удельный вес абсолютного, индивидуального риска ДЛП повышается. Ведущим предиктором прогрессирования ИБС в пожилом возрасте является низкий уровень ХС ЛВП. Частой причиной вторичной дислипидемии у пожилых бывает гипотиреоидизм, который нередко протекает

без видимых клинических признаков. Вместе с тем заместительную гормональную терапию в таких случаях нужно назначать с осторожностью, так как это иногда приводит к прогрессированию ИБС, возникновению желудочковых аритмий и развитию сердечной недостаточности.

Умеренная ГТГ у лиц пожилого возраста также не всегда требует медикаментозной коррекции, так как может быть следствием низкого уровня ХС ЛВП. Перед тем, как назначать гипохолестеринемическую диету людям пожилого возраста с ДЛП, следует выяснить детали их пищевого рациона, так как нередко по субъективным причинам такие пациенты самостоятельно ограничивают потребление высококалорийных продуктов питания. При фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте учитываются не только клинические показания для назначения гиполипидемических лекарственных средств, но и такие факторы, как прогноз продолжительности жизни, мотивация, масса тела, функции печени и почек, наличие сердечной недостаточности.

Препаратами выбора у пожилых являются статины, причем целевые значения липидов в результате лечения такие же, как для общей популяции. В Исследовании Защиты Сердца (HPS) было показано, что использование симвастатина для предотвращения коронарных событий и смерти от инфаркта миокарда в пожилом возрасте даже более эффективно, чем в других возрастных группах. То, что статины уменьшают риск сосудистых событий во всех возрастных группах, включая людей старше 75 лет, было также продемонстрировано результатами мета-анализа theCholesterolTreatmentTrialists' Collaboration (CTT Collaboration), объеденившего данные 28 рандомизированных контролируемых исследований. Из 186 854 пациентов, 14 483 (т.е. 8%) были в возрасте старше 75 лет. Естественно, выбирая конкретный препарат и режимы проводимой терапии, врач должен учитывать наличие сопутствующей патологии и особенности измененной фармакокинетики у пожилого пациента.

В рекомендациях НОА по коррекции ДЛП 2020 г. приводится следующая ***тактика гиполипидемической терапии пацентов пожилого возраста*** (табл. 6.17).

Таблица 6.17. Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия статинами рекомендована у пожилых лиц с АССЗ так же, как и у более молодых пациентов	I	A
Терапия статинами рекомендована для первичной профилактики в соответствии с категорией риска у лиц ≤ 75 лет	I	A
Можно рассматривать терапию статинами у лиц > 75 лет при наличии высокого или очень высокого риска	II b	B
Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз в случае наличия значимого поражения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий, а затем постепенно увеличивать дозу до достижения целевых показателей ХС ЛНП	I	C

Целесообразность инициации терапии статинами у очень пожилых пациентов в рамках первичной профилактики все еще остается под вопросом. В качестве аргумента против обычно обсуждается практически полное отсутствие проспективных рандомизированных исследований статинотерапии у таких пациентов, а также тот факт, что в наблюдательных исследованиях нередко отсутствовала связь между увеличением риска инфаркта миокарда и/или любых АССЗ и повышением уровня ХС ЛНП у пациентов старших возрастных групп.

В 2020 г. в журнале TheLancet были опубликованы данные исследования theCopenhagenGeneralPopulationStudy (CGPS), в котором оценивались относительные риски и абсолютная частота развития таких событий, как ИМ и любые АССЗ у лиц в возрасте от 20 до 100 лет. За период наблюдения с 2003 по 2015 гг. участником исследования стал 91 131 пациент без известных ССЗ или СД и не принимающих статины. Средний период наблюдения составил 7,7 года. За это время 1515 пациентов перенесли первый ИМ и у 3389 развились АССЗ. Ожидаемо, риск развития ИМ увеличивался на каждый 1 ммоль/л ХС ЛНП во всей популяции исследования и, что несколько противоречит предыдущим данным,— наиболее выраженно в возрастной группе от 70 до 100 лет. То же происходило и с риском развития АССЗ.Риск инфаркта миокарда также был повышен при уровне ХС ЛНП ≥ 5,0 ммоль/л (при возможной СГХС) по сравнению с уровнем < 3,0 ммоль/л у лиц в возрасте 80–100 лет (ОР 2,99, 95% ДИ 1,71–5,23) и в возрасте 70–79 лет (1,82, 95% ДИ 1,20–2,77). Значение показателя NNT (numberneedtotreat) для предотвращения одного случая ИМ/развития АССЗ при использовании статинов средней интенсивности было наименьшим среди пациентов 70–100 лет. Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали наличие достоверной связи между повышением уровня ХС ЛНП и риском ИМ/АССЗ у пациентов в возрасте от 70 до 100 лет, а абсолютная польза от липидснижающей терапии у таких больных может быть наибольшей.

Клинические задачи по теме лечение дислипидемий у отдельных категорий пациентов

6.1. Женщина 62 лет с давним анамнезом гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа пять месяцев назад перенесла острый проникающий передне-перегородочный инфаркт миокарда без формирования зубца Q. При обследовании выявлена дислипидемия: общий ХС — 5,04 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,56 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,04 ммоль/л, ТГ — 1,34 ммоль/л. У пациентки имеется сопутствующее заболевание — неалкогольная жировая болезнь печени. В настоящее время больная получает комплексную терапию, включающую аторвастатин 80 мг в сутки. На фоне терапии КФК — 48 Ед/л, АЛТ — 76 Ед/л. Липидограмма: общий ХС — 3,83 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,22 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,51 ммоль/л, ТГ — 1,64 ммоль/л.

Вопрос 1. Какой уровень ХС ЛНП следует считать целевым?

Варианты ответа:

А. < 2,6 ммоль/л.

Б. < 1,8 ммоль/л.

В. < 1,4 ммоль/л.

Г. < 1,0 ммоль/л.

Вопрос 2. Какой вариант терапии следует рекомендовать пациентке на данном этапе?

Варианты ответа:

А. Уменьшить дозу статина.

Б. Заменить статин на препарат с лучшей переносимостью.

В. Дополнить проводимую терапию эзетимибом.

Г. Заменить статин на ингибитор PCSK-9.

6.2. Мужчина 45 лет с хроническим мезангиопролиферативным гломерулонефритом и давним анамнезом артериальной гипертензии. Других хронических заболеваний в анамнезе нет. При диспансерном обследовании выявлена и верифицирована дислипидемия: общий ХС — 6,55 ммоль/л, ХС ЛПНП — 1,3 ммоль/л, ХС ЛПВП — 0,88 ммоль/л, ТГ — 9,63 ммоль/л. СКФ CKD-EPI — 51 мл/мин/1,73 м^2. Активность АЛТ, КФК — в пределах нормы.

Вопрос 1. Какой уровень ХС ЛНП следует считать целевым?

Варианты ответа:

А. < 2,6 ммоль/л.

Б. < 1,8 ммоль/л.

В. < 1,4 ммоль/л.

Г. < 1,0 ммоль/л.

Вопрос 2. Какой вариант лечения следует рекомендовать пациенту на данном этапе?

Варианты ответа:

А. Ограничиться рекомендациями по диете и модификации образа жизни.

Б. Назначить статин.

В. Назначить фибрат.

Г. Назначить эзетимиб.

6.3. Мужчина 36 лет шесть месяцев назад перенес острый циркулярный инфаркт миокарда с формированием зубца Q передней стенки левого желудочка. При обследовании у него выявлена «предположительная» СГХС. Данных за другие хронические заболевание не получены. Липидограмма на фоне лечения аторвастатином 80 мг в сутки: общий ХС — 5,58 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,64 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,96 ммоль/л, ТГ — 1,02 ммоль/л. Активность КФК и АЛТ в пределах нормы.

Вопрос 1: Какой уровень ХС ЛНП следует считать целевым?

Варианты ответа:

А. < 2,6 ммоль/л.

Б. < 1,8 ммоль/л.

В. < 1,4 ммоль/л.

Г. < 1,0 ммоль/л.

Вопрос 2. Какой вариант терапии следует рекомендовать пациенту на данном этапе?

Варианты ответа:

А. Увеличить дозу статина.

Б. Заменить статин на более эффективный.

В. Дополнить проводимую терапию эзетимибом.

Г. Назначить ингибитор PCSK-9.

6.4. Мужчина 62 лет, перенесший два инфарктамиокарда (в 55 и 60 лет), стентирование передней межжелудочковой артерии. Длительный анамнез гипертонической болезни, получает гипотензивную терапию. В 55 лет была выявлена серьезная смешанная дислипидемия с уровнем общего ХС — 9,5 ммоль/л, ТГ — 4,6 ммоль/л. Сопутствующая патология: двусторонний коксартроз, состояние после эндопротезирование левого тазобедренного сустава, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (компенсирован приемом Л-тироксина). Принимал розувастатин 20 мг, примерно через 2 недели после начала терапии начали беспокоить выраженная слабость и боли при минимальных нагрузках в икроножных мышцах, при контрольном исследовании зарегистрировано повышение активности КФК до 960 Е/л (5 ВГН). Статин был отменен, но мышечная слабость сохранялась, КФК снизилась до 540 Е/л (ок. 3 ВГН). Боли в мышцах и слабость, а также повышение КФК более 4 ВГН зарегистрировано также на фоне приема 20 мг аторвастатина, а также 1 мг питавастатина. При назначении 10 мг эзетимиба уровень общего ХС — 5,27 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,36 момль/л, ТГ — 2,77 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,28 ммоль/л, КФК — 390 Е/л.

Вопрос 1. Можно ли считать описанные мышечные симптомы статин-ассоциированными?

Варианты ответа:

А. Да, очень вероятно.

Б. Нет.

В. Требуется дополнительное обследование для подтверждения причинно-следственной связи.

Г. Симптомы, вероятнее всего, связаны с приемом статинов и усугубляются наличием сопутствующей патологии.

Вопрос 2. Как обеспечить в данном случае безопасное достижение целевого уровня ХС ЛНП?

Варианты ответа:

А. Использовать комбинацию низкой дозы статина и эзетимиба.

Б. Использовать комбинацию фибрата и эзетимиба.

В. Назначить ингибитор ПКСК-9.

Г. Достижение целевого уровня невозможно, поэтому следует оставить терапию эзетимибом без изменений.

6.5. Женщина 28 лет, серьезная гиперхолестеринемия выявлена 8 лет назад, во время первой беременности. После родоразрешения сохранялся высокий уровень ХС, липидоснижающей терапии не получала. Во время второй беременности ХС повысился до 13 ммоль/л. После родов (6 мес. назад) уровень общего ХС — 11,53 ммоль/л, ХС ЛНП — 10,04 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,17 ммоль/л, ТГ — 0,7 ммоль/л. В настоящее время кормит ребенка грудью. Хронических заболеваний в анамнезе нет. Наследственность по ССЗ отягощена: отец умер внезапно в 37 лет. Мать, младший брат и дети (8 лет и 6 месяцев) не обследованы. При осмотре патологии со стороны СС-системы и других систем, а также ксантом, не выявлено.

Вопрос 1. Показана ли пациентке медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии?

Варианты ответа:

А. Не показана.

Б. Показана, должна быть начата немедленно.

В. Медикаментозная терапия, безусловно, показана, но препараты могут быть назначены только после окончания периода лактации.

Г. Медикаментозная терапия может быть назначена при неэффективности немедикаментозной коррекции ГХС.

Вопрос 2. Какой гиполипидемический препарат вы назначите пациентке?

Варианты ответа:

А. Комбинацию высокой дозы статина и эзетимиба.

Б. Статин в начальной дозе.

В. Ингибитор ПКСК-9.

Г. Статин в максимальной дозе.

6.6. Женщина 77 лет на протяжении последних пяти лет страдает умеренной артериальной гипертензией. Терапия ингибитором АПФ позволяет удерживать «рабочее» АД 130/80 мм рт. ст. Клинические проявления ИБС отсутствуют. Хронической патологии со стороны других систем организма не имеет, к врачам обращается редко. По данным дуплексного сканирования артерий шеи выявлены атеросклеротические бляшки в бифуркации общей сонной артерии с обеих сторон со стенозами до 35–40%. Наследственность по ССЗ не отягощена. Не курит, соблюдает гиполипидемическую диету. Ведет активный образ жизни, ходит пешком около 5 км в день. В анализе крови уровень общего ХС — 7,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,4 ммоль/л, ХС ЛНП — 5,08 ммоль/л, ТГ — 1,0 ммоль/л.

Вопрос 1. Следует ли назначить пациентке гиполипидемическую терапию?

Варианты ответа:

А. Гиполипидемическая терапия, безусловно, показана, и должна быть назначена.

Б. Гиполипидемическая терапия может быть назначена, но следует учесть желание/нежелание пациентки.

В. Нет, так как у пациентки нет значимого АССЗ.

Г. Для решения вопросы о назначении терапии надо провести дополнительные обследования.

Вопрос 2. Какой гиполипидемический препарат и в какой дозе вы бы назначили пациентке?

Варианты ответа:

А. Комбинацию низкой дозы статина и эзетимиба.

Б. Статин в начальной дозе.

В. Ингибитор ПКСК-9.

Г. Статин в максимальной дозе.

6.7. Мужчина 48 лет с артериальной гипертензией, ожирением, нарушенной толерантностью к углеводам принимает метформин 1000 мг, кандесартан 8 мг. Активных жалоб на момент осмотра не предъявляет. Наследственность: у матери и деда — сахарный диабет, у матери и старшей сестры — гипертоническая болезнь. Уровень липидов у родителей, сестры и детей (15 и 9 лет) не знает. Руководящий работник, физическая активность минимальная. Курит около 30 лет. Никаких ограничений в питании не соблюдает. Употребляет около 100 мл крепкого алкоголя ежедневно. Рост — 180 см, вес — 118 кг, ИМТ — 36,4 кг/м^2, окружность талии — 110 см. АД — 146/90 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до левой срединноключичной линии. Акцент II тона на аорте. Печень увеличена, выступает на 1 см от края реберной дуги. В анализе крови: общий ХС — 6,8 ммоль/л, триглицериды — 2,1 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,8 ммоль/л, ХС ЛНП — 5,07 ммоль/л, глюкоза натощак — 6,0 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 6,9%, глюкоза через 2 ч после углеводной нагрузки — 9,0 ммоль/л, СКФ CKD-EPI — 66 мл/мин/1,73 м^2, АЛТ — 62 Е/л, АСТ — 38 Е/л. В ан. мочи: микроальбумин — 45 мг/л.

Вопрос 1. Показана ли пациенту терапия статинами?

Варианты ответа:

А. Показана.

Б. Не показана.

Вопрос 2. Какие рекомендации вы бы дали пациенту?

Варианты ответа:

А. Дополнительное обследование для исключения АССЗ, поражения органов-мишеней и печени.

Б. Отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, прием статинов в макимальной дозе.

В. Соблюдение гиполипидемической диеты, повышение физической активности, снижение массы тела, прием метформина.

Г. Дополнительное обследование для исключения АССЗ, поражения органов-мишеней и печени, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, соблюдение гиполипидемической диеты, повышение физической активности, снижение массы тела, прием гипотензивной и гиполипидемической терапии, метформина.

6.8. Мужчина 52 лет с анамнезом ИБС в виде перенесенного 1,5 года назад острого инфаркт миокарда с формированием зубца Q в области нижней стенки левого желудочка обратился в связи с выявленными при биохимическом анализе крови изменениями. Жалоб нет. Физическая активность высокая. Получает гиполипидемическую терапию аторвастатином 80 мг в сутки. Представлены данные обследования: общий ХС — 4,1 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,7 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,83 ммоль/л, ТГ — 1,26 ммоль/л. Активность трансаминаз в пределах нормы. Активность КФК — 548 Е/л.

Вопрос. Какую тактику вы выберете?

Варианты ответа:

А. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 2–4 недели. Возобновить лечение другим «сильным» статином в минимальной дозе после нормализации активности КФК.

Б. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение тем же статином после нормализации активности КФК.

В. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение другим «сильным» статином после нормализации активности КФК.

Г. Продолжать терапию, снизив дозу статина. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Д. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Е. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Контроль активности КФК провести через 2–6 недель.

6.9. Женщина 68 лет со стенокардией напряжения II функционального класса и анамнезом перенесенного 2 года назад острого инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка без формирования зубца Q. Других хронических заболеваний в анамнезе нет. В течение месяца нерегулярно отмечает мышечные боли по задней поверхности правого бедра и общую слабость. Физическая активность низкая. При подробном расспросе удалось установить, что болевой синдром возникает после интенсивной работы на приусадебном участке. Получает гиполипидемическую терапию симвастатином 40 мг в сутки на протяжении 2 лет. Представлены данные обследования: общий ХС — 3,4 ммоль/л, ХС ЛНП — 1,8 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1 ммоль/л, ТГ — 1,1 ммоль/л. Трансаминазы в пределах нормы. Активность КФК 878 Е/л. Креатинин — 88 мкмоль/л, СКФ 68 мл/мин/1,73 м^2.

Вопрос. Какую тактику вы выберете?

Варианты ответа:

А. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 2–4 недели. Возобновить лечение другим «сильным» статином в минимальной дозе после нормализации активности КФК.

Б. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение тем же статином после нормализации активности КФК.

В. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение другим «сильным» статином после нормализации активности КФК.

Г. Продолжать терапию, снизив дозу статина. Предупредить пациентку о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Д. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациентку о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Е. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациенку о возможных симптомах миопатии. Контроль активности КФК провести через 2–6 недель.

6.10. Мужчина 58 лет с длительным анамнезом артериальной гипертензии и дислипидемии, нестенозирующим атеросклерозом прецеребральных артерий жалуется на боли в мышцах голеней и плечевого пояса, возникшие в течение двух недель после начала приема аторвастатина в дозе 40 мг в сутки. Представлены данные обследования: общий ХС — 4,6 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,83 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,0 ммоль/л, ТГ — 1,7 ммоль/л. Трансаминазы в пределах нормы. Активность КФК 934 ЕД/л. Креатинин — 102 мкмоль/л, СКФ 81 мл/мин/1,73 м^2.

Вопрос. Какую тактику вы выберете?

Варианты ответа:

А. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 2–4 недели. Возобновить лечение другим «сильным» статином в минимальной дозе после нормализации активности КФК.

Б. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение тем же статином после нормализации активности КФК.

В. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение другим «сильным» статином после нормализации активности КФК.

Г. Продолжать терапию, снизив дозу статина. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Д. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

Е. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Контроль активности КФК провести через 2–6 недель.

6.11. Мужчина 29 лет обратился по поводу повышения АД до 178/100 мм рт. ст. Вес — 130 кг, рост — 160 см, ИМТ — 50,8 кг/м^2. АД — 160/90 мм рт. ст. на обеих руках, пульс — 93 в минуту, ритмичный. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Анализ крови: общий ХС — 8,0 ммоль/л, ТГ — 12,0 ммоль/л, ХС ЛВП — 0,8 ммоль/л, глюкоза натощак — 8,0 ммоль/л, СКФ — 94 мл/мин/1,73 м^2, АЛТ — 60 Е/л. Каждые выходные выпивает крепкие алкогольные напитки до 1–2 литров, курит 20 сигарет в день в течение более 10 лет, работает поваром в ресторане, дополнительных физических нагрузок нет.

Вопрос. Какие препараты требуется назначить данному пациенту?

Варианты ответа:

А. Пациенту показано только изменение образа жизни.

Б. Необходимо рекомендовать диету и антигипертензивные препараты.

В. Помимо изменения образа жизни, показаны антигипертензивные препараты, сахароснижающий препарат и гиполипидемическая терапия.

Г. Необходимо назначить антигипертензивные препараты, фибрат и препараты для улучшения функции печени.

6.12. Девочка 6 лет обследована после выявления у родителей высокого уровня ХС: у отца 36 лет — 7,7 ммоль/л, у матери 33 лет — 7,0 ммоль/л соответственно. У матери определяется утолщение ахилловых сухожилий до 2 см. Клинических проявлений СС заболеваний у родителей нет. У бабушки по материнской линии — острый инфаркт миокарда в возрасте 56 лет, повышен уровень ХС. При осмотре рост девочки — 116 см, вес — 22,0 кг, ИМТ — 16,35 кг/м^2. Развита соответственно возрасту. Сухожильных ксантом нет, шумы над проекцией крупных артерий и в прекордиальной области не выслушиваются. Сопутствующих заболеваний у ребенка нет. Ан. крови: Общий ХС — 8,52 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,74 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,58 ммоль/л, ТГ — 0,40 ммоль/л.

Вопрос 1. Следует ли выполнить ребенку генетическое исследование?

Варианты ответа:

А. Да, необходимо выполнить генетическое исследование.

Б. Нет, генетическое исследование выполнять не следует.

Вопрос 2. Следует ли назначить девочке липидоснижающий препарат или можно ограничиться рекомендациями по соблюдению здорового образа жизни?

Варианты ответа:

А. Начать лечение статином необходимо сразу.

Б. Статин должен быть назначен только по достижении возраста 8 лет.

В. Вопрос о липидснижающей терапии зависит от результатов генетического анализа.

Г. Статины ребенку назначать не следует до достижения возраста 18 лет.

6.13. Мужчина 59 лет обратился к кардиологу для коррекции терапии по поводу ранее установленного диагноза смешанной ДЛП (уровень общего ХС повышался максимально до 12 ммоль/л, ТГ — до 8 ммоль/л). Ан. крови: общий ХС — 10 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,06 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,65 ммоль/л, ТГ — 6,6 ммоль/л, АЛТ — 40 Е/л. Сопутствующая патология: стеатоз печени по данным УЗ исследования. АД редко повышается до 150/90 мм рт. ст., привычные цифры АД — 130/80 мм рт. ст. Регулярно занимается аэробными нагрузками (игра в футбол, кардиотренажеры — несколько раз в неделю). Не курит. Наследственность по ССЗ не отягощена. Рост — 176 см, вес — 82,0 кг, ИМТ — 26,5 кг/м^2.

Вопрос. Какую терапию можно относительно безопасно назначить пациенту на первичном приеме?

Варианты ответа:

А. Розувастатин 40 мг + фенофибрат 145 мг+ эзетимиб 10 мг.

Б. Розувастатин 40 мг+ фенофибрат 145 мг

В. Розувастатин 20 мг + фенофибрат 145 мг.

Г. Розувастатин 20 мг.

6.14. Женщина 56 лет обратилась в связи с впервые выявленной дислипидемией. Беспокоят редкие подъемы АД до 140/90 мм рт. ст. (после наступления менопаузы в 52 года), АД снижается после приема 0,2 мг физиотенза, «рабочее» АД в пределах 120–125/80 мм рт. ст. Клинических проявлений ИБС и других хронических заболеваний нет. Замужем, имеет дочь 30 лет. Менопауза в течение 4-х лет, гормональной заместительной терапии не принимает, сохраняются редкие «приливы» 1–2 раза в месяц. Рост — 165 см, вес — 72,0 кг, ИМТ — 26,4 кг/м^2. В ан. крови уровень общего ХС — 6,8 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,8 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,08 ммоль/л, ТГ — 2,2 ммоль/л. При обследовании 5 лет назад уровень общего ХС был 5,7 ммоль/л. Наследственность по ССЗ не отягощена, о повышении ХС у родственников не знает. Не курит, никакой диеты не соблюдает. Ведет активный образ жизни, 2 раза в неделю посещает занятия в спортивном клубе (пилатес), ходит пешком около 3 км в день.

Вопрос 1. С чем может быть связана дислипидемия у пациентки?

Варианты ответа:

А. Вероятнее всего, полигенная гиперхолестеринемия.

Б. Вероятнее всего, вторичная дислипидемия в посменопаузе.

В. Вероятнее всего, семейная гиперхолестеринемия.

Г. Вероятнее всего, вторичная дислипидемия из-за погрешностей в диете.

Вопрос 2. Следует ли сразу назначить пациентке гиполипидемическую терапию?

Варианты ответа:

А. Гиполипидемическая терапия, безусловно, показана и должна быть назначена сразу.

Б. Гиполипидемическая терапия может быть назначена, но следует учесть желание/нежелание пациентки.

В. Нет, так как у пациентки нет значимого АССЗ.

Г. Для решения вопроса о назначении терапии надо провести дополнительные обследования и «тестирование диетой».

7. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

7.1. Диетотерапия

Профилактика и лечение больных атеросклерозом должны начинаться с *изменения стереотипов питания* в плане ограничения общей калорийности пищи и снижения содержания в ней жиров животного происхождения. Часто одной только коррекции диеты достаточно для того, чтобы достигнуть существенного снижения уровня холестерина и липидов в крови, особенно если ГЛП обусловлена неправильным питанием или ожирением. Необходимо подчеркнуть, что диета необходима и в тех случаях, когда больные получают медикаментозную гиполипидемическую терапию. При изменении диеты, богатой насыщенными жирами (20% от общего количества калорий), на диету, содержащую преимущественно моно- и полиненасыщенные жиры (с сохранением общего количества потребляемого жира), уровень общего ХС снижается на 14 и 10%, а ХС ЛНП — на 18 и 13%, что сопоставимо с результатами медикаментозного лечения ГЛП.

В большинстве случаев при правильности диетических рекомендаций и их длительном соблюдении уровни липидов удается нормализовать. Лишь у части лиц, имеющих выраженную ГЛП, обычно наследственного характера, требуется подключение гиполипидемической медикаментозной терапии, но после длительного (до 6 месяцев) периода диетотерапии. В то же время применение специальной диеты оправдано и в случаях наследственных форм ГЛП, когда медикаментозное лечение проводится на фоне соблюдения диеты. Доказательством антиатеросклеротической эффективности немедикаментозных воздействий служит опыт США, Финляндии, Австралии, Норвегии, где за последние 35–40 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 30–50% преимущественно за счет оздоровления образа жизни и в первую очередь — коррекции характера питания населения.

Влияние изменений привычек питания на заболеваемость ИБС и смертность от нее наглядно продемонстрировано в исследовании по первичной профилактике, проведенном в Норвегии. Было показано, что сбалансированная по соотношению белков жиров и углеводов антиатерогенная диета привела к снижению зарегистрированных за пятилетний период наблюдения всех новых случаев ИБС, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности

в группе, соблюдавшей диету на 44, 73, 47 и 33% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Обычный рацион в США и Европейских странах, в том числе в России (так называемая «западная диета»), состоит из 4-х главных компонентов — углеводов, жиров, белков и алкоголя в соотношениях, связываемых эпидемиологами с высоким риском ИБС. Доля жиров составляет в такой диете почти 40% от общего калоража, при этом большая ее часть приходится на насыщенные жиры (20% и более). Потребление углеводов и белков составляет 48 и 14% соответственно. На алкоголь приходится в среднем один процент, однако у отдельных лиц доля алкоголя в суточном потреблении энергии может составлять до 10%. Потребление растительной клетчатки в «западной диете» составляет в среднем всего 42 г/день, а холестерина — почти 400 мг/день.

Рекомендуемая при ГЛП ***диета с модифицированным соотношением жиров*** отличается от обычного рациона меньшим содержанием как жиров в целом, так и насыщенных жиров и ХС, а также большим содержанием полиненасыщенных жиров. Количество ХС в пище влияет на уровень ХС в плазме крови. Рассчитано, что в среднем каждые 100 мг пищевого ХС, приходящегося на 1000 ккал калорийности рациона, увеличивает его концентрацию в плазме крови на 10 мг. Влияние увеличенного потребления ХС с пищей на уровень ХС в плазме объясняют рядом причин, одна из которых — подавление активности клеточных рецепторов к ЛНП и вследствие этого уменьшение скорости удаления этих частиц из кровотока. Важно отметить тот факт, что для нужд организма в печени образуется достаточное количество эндогенного ХС, и нет необходимости в его поступлении извне. Показано, что ограничением потребления лишь пищевого ХС можно добиться снижения концентрации ХС в крови не более чем на 10%. Особенно богаты ХС яичный желток и внутренние органы. Содержание ХС в сливочном масле в несколько раз выше, чем в свином, курином, говяжьем и бараньем жире. Богаты ХС жирные молочные продукты — сыр и сметана. Со стаканом 6% молока в организм поступает 47 мг ХС, 3% молока — 28 мг, а 1% кефира — всего 6 мг при одинаковом количестве белка и других необходимых организму пищевых веществ. Из морепродуктов богаты ХС печень рыбы, креветки и крабы. В чайной ложке черной и красной икры содержится 15–30 мг ХС. По содержанию ХС мясо без видимого жира (баранина, говядина, свинина) превосходит нежирную рыбу и курицу (табл. 8.1). Не содержат ХС растительные продукты: зерновые, фрукты, овощи и растительные масла.

Таблица 7.1. Содержание холестерина в 100 г готовых продуктов

Наименование готового продукта	**Количество холестерина в 100 г**
Говядина	94 мг
Сметана	100 мг
Свинина	89 мг
Творог	9–57 мг
Баранина	98 мг
Печень трески	746 мг
Телятина	128 мг
Креветки	166 мг
Кура без кожи	79–89 мг
Крабы	45–85 мг
Индейка	59–72 мг
1 чайная ложка икры	30 мг

Количество белков в гипохолестериновой диете практически не изменяется, калорийность же достигается за счет сложных углеводов, а не рафинированных сахаров. Калорийность рекомендуемой диеты должна быть достаточна для поддержания идеального веса пациента. Ожирение — одна из причин ГЛП, особенно ГТГ. В настоящее время число больных, страдающих ожирением, неуклонно растет. Избыточное накопление жира в организме характеризуется высоким уровнем заболеваемости и снижением продолжительности жизни населения. Так, артериальная гипертензия и сахарный диабет встречается в 2,9 раза, а ГХС у молодых — в 2,1 раза чаще при ожирении, чем у лиц с нормальной массой тела. Хорошо известна частая ассоциация ожирения, СД 2 типа с артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена, что приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов. Взаимосвязь ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена и прогрессирование СС-патологии объясняется общим патогенетическим механизмом — снижением чув-

ствительности тканей организма к инсулину, т.е. инсулинорезистентностью. Только за счет уменьшения массы тела на 10% можно достичь снижения общей смертности на 20%, а смертности, обусловленной диабетом,— на 30%. При этом скорость снижения веса не должна превышать 2–2,5 кг в месяц.

Показано, что ***снижение массы тела*** почти всегда сопровождается уменьшением концентраций ХС и ТГ, ростом уровня ХС ЛВП. Не следует забывать и о том, что эффекты от снижения веса тела не ограничиваются только благоприятными сдвигами в липидном спектре крови. Потеря лишнего веса улучшает внешний вид, а, следовательно, эмоциональный фон, способствует возрастанию толерантности к физической нагрузке, нормализует повышенное артериальное давление и нарушенную толерантность к глюкозе.

Пациентам с избыточным весом необходимо рекомендовать уменьшение в рационе высококалорийных углеводов, а также увеличение физической активности. Основной же причиной прибавки массы тела является избыточное поступление с пищей жиров. Жиры играют важную роль в обеспечении организма энергией, способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов, являются источником незаменимых жирных кислот, необходимых для построения мембран клеток и синтеза биологически активных веществ. Однако потребление большого количества жира (более 30% общей калорийности пищи) считается одним из факторов, ответственных за высокую распространенность ИБС в экономически развитых странах. Ограничение потребления жира преследует двойную цель — содействовать снижению концентрации общего ХС и ХС ЛНП в плазме крови и уменьшению массы тела. Жир поступает в организм в основном с животными продуктами, тогда как в овощах и фруктах, за исключением семян масличных культур и орехов, жира мало. Много скрытого, невидимого жира содержат колбасные изделия. Например, в 100 г нежирной вареной колбасы почти на треть больше жира, чем в 100 г нежирной говядины (19,6 и 15,6 г соответственно), а в копченой колбасе его содержится около 40 г на 100 г общего веса. Куриное мясо без кожи содержит в 2–3 раза меньше жира, чем свинина, говядина или баранина.

Жирные кислоты, входящие в состав жиров, различаются по количеству двойных связей: выделяют насыщенные, полиненасыщенные и мононенасыщенные ЖК. Насыщенные ЖК, в основном животные жиры, способствуют развитию ГЛП, а ненасыщенные (растительные жиры и рыбий жир) — снижению уровня липидов, в первую очередь ХС. Так, при снижении потребления жиров с 40 до 30% общей калорийности рациона концентрация общего ХС в плазме крови снижается на 7–10%.

Пациентам с ГЛП необходимо следовать следующим ***общим рекомендациям:***

- Насыщенные жиры должны составлять < 10% от общего количества потребляемых жиров за счет повышения потребления полиненасыщенных жирных кислоты.
- Транс-ненасыщенные жиры следует употреблять как можно меньше, < 1% от потребляемой пищи, избегая промышленно приготовленных продуктов.
- Употребление соли следует снизить до < 5 г в день.
- Употреблять 30–45 г клетчатки в день, желательно из цельнозерновых продуктов.
- Включить в рацион ≥ 200 г фруктов в день (2–3 порции).
- Включить в рацион ≥ 200 г овощей в день (2–3 порции).
- Включить в рацион рыбу 1–2 раза в неделю, одна из порций — жирная морская рыба.
- Включить в рацион 30 г несоленых орехов в день (не арахис).
- Потребление алкогольных напитков должно быть ограничено двумя дозами в день (20 г/сут алкоголя) — для мужчин и 1 дозы в день (10 г/сут алкоголя) — для женщин.
- Следует избегать потребления безалкогольных и алкогольных напитков, подслащенных сахаром.

Серьезное внимание уделено вопросу питания с целью контроля уровня липидов в рекомендациях по коррекции ДЛП EAS/ESC2019 года и Рекомендациях НОА, 7-го пересмотра, 2020 г. Отмечено, что, согласно данным эпидемиологических исследований, более высокий уровень потребления фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых злаков наряду с меньшим потреблением красного и переработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли связан со снижением частоты СС-событий. Замена животных жиров, в том числе молочных жиров, на растительные жиры и ПНЖК также может снижать риск ССЗ.

В рекомендациях НОА по коррекции ДЛП 2020 г. приводится следующий ***перечень продуктов***, которые следует выбирать или, наоборот, ограничивать для достижения оптимального уровня липидов. В этом списке не даются четкие указания по количеству тех или иных продуктов, приводятся лишь общие рекомендации, которые каждый может использовать по своему усмотрению, сообразуясь со своими привычками питания (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Диетические рекомендации по снижению ХС ЛНП и улучшению липидного профиля

Продукты питания	Рекомендуется	Ограничить	Не рекомендуется
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Фрукты	Свежие и замороженнные	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладкое	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Транс-жиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи/ семечки		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, варка на пару	Гриль	Жарка

По данным литературы, *небольшие дозы алкоголя* ассоциируются с меньшей частотой ИБС в популяции. Главным механизмом, объясняющим «положительный» эффект алкоголя на частоту ИБС, является возрастание под его действием концентрации

ЛВП. Именно с этим обстоятельством связывают примерно половину кардиопротективного эффекта алкоголя. Помимо этого, известно о благоприятном влиянии алкоголя на ряд плазменных факторов свертывающей системы крови (фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фактор Виллебранда, Лп(а), угнетение агрегации тромбоцитов). В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована антиоксидантная активность красного сухого вина, при этом действующим началом такого эффекта был не столько этанол, сколько входящие в состав вина естественные красители (катехины, мономерные антоцианидины, феноловые кислоты). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более низкий риск развития ССЗ возникает при умеренном (от одной до двух условных единиц в день) потреблении алкоголя. При этом смертность от ИБС и количество потребляемого алкоголя связаны между собой J- или U-образной»кривой, при этом на оси абсцисс представлено количество потребляемого алкоголя, на оси ординат — смертность от ИБС. Иными словами, чаще умирают от ИБС или много пьющие, или не употребляющие алкоголь совсем. Вместе с тем, очень трудно провести грань между небольшим и умеренным, умеренным и значительным потреблением алкоголя. Не следует забывать, что регулярное потребление алкоголя увеличивает смертность от других причин (заболеваний печени, психических расстройств, травм), ассоциируется с большой частотой коморбидных состояний. Употребление трех и более алкогольных напитков в день ассоциируется также с повышенным риском ССЗ. Недавно выполненные исследования с менделеевской рандомизацией, а также анализ 59 эпидемиологических исследований заставляют усомниться в благотворном влиянии умеренного потребления алкоголя. Было показано, что самые низкие риски СС-событий зарегистрированы у непьющих лиц, и любое количество алкоголя ассоциируется с повышенным АД и ИМТ. В этой связи употребление алкоголя не может быть рекомендовано в качестве серьезной стратегии для профилактики атеросклероза и ИБС.

В качестве дополнительного средства, способствующего снижению уровня ХС, в последние годы повысилась популярность красного ферментированного риса и БАДов на его основе. Красный ферментированный, или дрожжевой, рис (redyeastrise, или RYR) представляет собой рис, специальным образом обработанный с образованием красного пигмента, который используется в Китае в качестве пищевого красителя и усилителя вкуса на протяжении веков. Гипохолестеринемический эффект RYR обусловлен присутствием в нем монаколина К — вещества, обладающего способностью ингибировать ГМГ-КоА редуктазу, эффекты которого сходны с эффектом статинов. Так, в одном крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, экстракт

красного дрожжевого риса снизил частоту ССОна 45%. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15–25%) наблюдается при ежедневном приеме 2,5–10 мг монаколина K. Однако в отличие от статинов и других гиполипидемических лекарственных средств, дозировки которых четко регламентированы, а препараты используются по показаниям, содержание монаколина в различных БАДах на основе RYR может широко варьировать. Кроме того, недостаточно изучена долгосрочная безопасность регулярного потребления этих продуктов. Определенную опасность представляет возможность бесконтрольного употребления этих БАДов пациентами, принимающими статины, так как в этом случае может повышаться риск развития побочных эффектов статинов, в частности статин-ассоциированных мышечных симптомов. Поликомпонентные препараты на основе красного дрожжевого риса (например, Армолипид Плюс) можно применять с учетом доказанной оценки клинической эффективности, профиля безопасности и гарантированного стандарта качества у лиц низкого и умеренного риска с умеренным повышением ХС ЛНП и отсутствием показаний для приема статинов.

7.2. Модификация образа жизни (общие положения)

Несмотря на то что правильное питание, безусловно, является основой профилактики развития ДЛП и в ряде случаев средством их коррекции, не следует забывать и о других составляющих здорового образа жизни: повышении физической активности, контроле массы тела, отказе от курения.

Регулярная физическая активность снижает риск многих неблагоприятных событий независимо от возраста. Смертность от всех причин и ССЗ снижается у здоровых лиц на 20–30%, эта тенденция сохраняется у лиц с факторами риска ССЗ, а также и у кардиологических больных. Физические нагрузки положительно влияют на многие факторы риска, в том числе гипертонию, ДЛП, массу тела и гликемический профиль.

Аэробные физические нагрузки являются наиболее изученными и оказывают наиболее благоприятное воздействие на СС-факторы риска. Европейские Рекомендации по профилактике ССЗ 2016 предписывают не менее 150 мин в неделю заниматься умеренными аэробными нагрузкам, для повышения эффективности таких тренировок их время может быть увеличено до 300 мин. Это могут быть такие виды активности, как быстрая ходьба, скандинавская ходьба, пешеходный туризм, бег, катание на велосипеде или беговых лыжах, танцы, катание на коньках, гребля или плавание. В табл. 7.3. приведена классификация интенсивности физической активности с примерами, а также оценка абсолютных и относительных уровней интенсивности. Эта информация может

быть полезна при определении необходимого каждому пациенту индивидуального уровня активности. Достаточно удобно ориентироваться на достижение необходимой ЧСС в процентах от максимальной для данного возраста, рассчитать которую можно, вычтя из 220 возраст пациента в годах. В то же время на фоне приема пульсурежающих препаратов (бетаблокаторов, антагонистов кальция или кораксана) или имеющихся нарушениях ритма сердца ориентироваться на ЧСС не представляется возможным. Более универсальным может считаться так называемый разговорный тест: умеренной нагрузкой считается такая, при которой частота дыхания увеличивается, но возможно поддерживать разговор (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Классификация интенсивности физических нагрузок, Рекомендации ESC по профилактике ССЗ, 2016 (с модификациями)

Интенсивность	**MET**	**Примеры**	**% от макс. ЧСС**	**Разговорный тест**
Легкая	1,1–2,9	Ходьба < 4,7 км/час, легкая работа по дому	50–63	Не влияет на способность поддерживать разговор
Умеренная	3–5,9	Быстрая ходьба (4,8–6,5 км/час), гольф, теннис в парах, бальные танцы, работа в саду, аквааэробика	54–76	Учащенное дыхание, можно поддерживать разговор
Очень интенсивная	≥ 6	Бег, верховая езда, велосипед > 15 км/час, плавание, теннис, тяжелая работа в саду	77–93	Одышка, невозможно поддерживать разговор

Силовые нагрузки стимулируют образование и сохранение мышечной массы, снижают количество жировой ткани, увеличивает массу, силу и функциональные возможности мышц, а также уменьшают потерю костной ткани. В то же время они не могут заменить кардиотренировок в аэробном режиме и должны их дополнять.

Рекомендации по коррекции ДЛП ESC/EAS2019 г. и НОА 2020 г. предписывают даже большую продолжительность физических нагрузок умеренной интенсивности с целью снижения риска ССЗ, а также у лиц с имеющимися ССЗ: от 3,5 до 7 часов в неделю, или 30–60 минут большинство дней недели. Не следует забывать также о необходимости повышения повседневной физической активности: стараться больше передвигаться пешком (не менее 5000 шагов ежедневно), меньше пользоваться транспортными средствами и лифтом, постараться сократить время, проводимое сидя или лежа.

Очень важным в плане снижения риска ССЗ и улучшения липидных показателей (в частности, повышения ХС ЛВП) является рекомендация отказа от курения. В настоящее время кардиологи всего мира призывают к полному отказу от любых видов использования табака, включая курение сигарет, сигар, трубок, а также пассивного курения. Существует достаточная доказательная база для целого ряда средств, обеспечивающих помощь лицам, стремящимся отказаться от использования табака. Наиболее эффективной признана стратегия комплексного воздействия, включающая все виды заместительной никотиновой терапии, препараты, влияющие на н-ацетилхолиновые рецепторы мозга, например варениклина тартрат (Чампикс), и средства психологической поддержки. Особое внимание должно быть обращено на предотвращение увеличения веса у людей, которые бросают курить, связанное с потреблением избыточного количества жиров и углеводов. Электронные сигареты, поначалу воспринимавшиеся как практически безопасная альтернатива курению, могут быть использованы только в процессе отказа от курения. Известную пользу для пациентов, неспособных к резкому отказу от курения по некоторым данным могут принести системы низкотемпературного нагревания табака, которые снижая уровень токсических дериватов, способствуют в некоторой степени снижению вреда от курения. Ниже приведена развернутая характеристика основных приемов использования дозированной физической нагрузки и программ отказа от курения для повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с прогрессирующим атерогенезом.

7.2.1. Регулярная физическая активность и метаболизм липидов

Гиподинамия является предрасполагающим фактором атеросклероза и его клинических проявлений, поэтому борьба с ней рассматривается как один из существенных приемов немедикаментозной профилактики и лечения. Естественно, что физическая нагрузка в отличие от других немедикаментозных методов профилактики ССЗ значительно зависит от возраста пациентов.

Например, гиподинамия людей пожилого возраста имеет ряд существенных отличий по сравнению с другими возрастными группами, поэтому дозированная физическая активность пожилых пациентов предписывается с учетом ряда ограничений и особенностей. Ограничение физической активности людей старшего и пожилого возраста часто связано со следующими ведущими причинами:

1. Нарушения опорно-двигательного аппарата
2. Избыточная или недостаточная масса тела
3. Хроническая обструктивная болезнь легких
4. Прогрессирование клинических осложнений атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия напряжения, сердечная недостаточность, нарушения ритма, облителирующий эндоартериит и др.)
5. Нарушения когнитивных функций, снижение мотивации
6. Недостаточные социально-экономические условия

При отсутствии вышеперечисленных причин принципы назначения дозированной физической нагрузки пожилым пациентам не отличаются от таковых в других возрастных группах исводятся в первом приближении к следующим приемам:

- **Тип нагрузки: динамическая нагрузка — велотренажер, тредмил, дозированная ходьба, плавание, лыжные прогулки.**
- **Интенсивность: аэробная нагрузка — 60% от максимальной ЧСС**
- **Продолжительность и частота: 30–40 мин**
  4–5 раз в неделю, 45–60 мин до 3-х раз в неделю

Вместе с тем для индивидуального назначения дозированной физической нагрузки следует принимать во внимание следующие особенности, имеющие место в пожилом возрасте:

1. Если в других возрастных группах существуют 3 основных категории физической активности: легкая, умеренная и высокая, то у пожилых пациентов должны рассматриваться также свойственная им категория очень низкой активности (сидячего или неподвижного образа жизни).
2. Важными характеристиками для определения уровня физической активности пожилых пациентов являются показатели силовой нагрузки и степени гибкости.
3. Значительно большее значение, чем в других возрастных группах, имеет количественная оценка базовой физической активности пожилого пациента, определяемая как инструментально с помощью шагомеров, динамометров, так и путем опроса.

Определение детальной градации низкого уровня физической активности пожилых пациентов необходимо, в частности, для того, чтобы за счет положительной обратной связи стимулировать их самооценку, и, кроме того, перевести их на последующую ступень нагрузки, например, с полностью неподвижного образа жизни на слабо-активный и т.д.

Для определения уровня физической нагрузки пожилых пациентов недостаточно обычных анамнестических данных. Адекватную оценку физической активности пациентов дает использование специальных вопросников. Так как имеется большое количество подобных вопросников, разработанных для различных целей, необходимо при выборе подходящего для работы с сердечно-сосудистыми пациентами пожилого возраста руководствоваться следующими требованиями:

1. Вопросник должен быть компактным, адаптированным к разным социальным группам и лицам с разным уровнем образования.
2. Пациенты пожилого возраста предпочитают вопросники с большой долей межстрочных интервалов и крупным размером шрифта, вопросы должны быть легко понимаемыми и давать максимальную возможность однозначного ответа.
3. Результаты вопросника должны быть подходящими для внесения в историю болезни или амбулаторную карту для адекватной интерпретации и преемственности лечения.

При самостоятельном составлении анкеты для оценки физической активности пожилых пациентов следует четко определить, что понимается под легкой, умеренной и усиленной нагрузкой. В вопроснике RAPA (Rapid Assessment of Physical Activity), разработанном в Исследовательском центре здоровья Вашингтонского университета пациенту разъясняется, что при легкой нагрузке имеет место небольшое учащение пульса и сохраняется способность «говорить и петь», при умеренной нагрузке — заметное учащение пульса и способность только «говорить», а при усиленной нагрузке — сильное сердцебиение и невозможность спокойно говорить не переводя дыхания. Затем пациенты предлагается отметить значком утвердительный или отрицательный ответ на 7 вопросов. В версии анкеты Маастрихтского университета они сформулированы следующим образом:

1. редкая физическая активность или ее полное отсутствие
2. легкая или умеренная физическая активность, но не каждую неделю
3. легкая физическая активность каждую неделю
4. умеренная физическая активность каждую неделю, но менее 30 мин в день или пяти раз в неделю
5. интенсивная физическая активность каждую неделю, но меньше 20 мин в день или трех раз в неделю
6. 30 мин и более умеренной физической активности в день, пять и более раз в неделю

7. 20 мин и более интенсивной физической активности, три и более раз в неделю

Для количественной оценки результатов такого тестирования достаточно зафиксировать в баллах наибольший порядковый номер вопроса, на который получен утвердительный ответ. В вышеприведенном примере любой номер менее 6 характеризует субоптимальную нагрузку. Для сопоставления результатов тестирования по этому набору вопросов с категориями физической активности, можно исходить из следующих положений:

1 балл — сидячий образ жизни

2 балла — сниженная физическая активность

3 балла — сниженная/легкая физическая активность

4 или 5 баллов — регулярная сниженная активность

6 или 7 баллов — нормальная активность

Перед заполнением вопросника пациенту также важно в письменной форме, а еще лучше в виде простых рисунков объяснить, какие виды физической активности в повседневной жизни соответствуют категориям легкой, умеренной и усиленной нагрузки. Так, в разбираемой выше анкете легким физическим усилиям соответствуют пешие прогулки неторопливым шагом, упражнения сидя на легкое растягивание, уборка дома (пылесос, подметание); умеренным физическим усилия соответствуют пешие прогулки быстрым шагом, занятия аэробикой, силовые упражнения с гантелями небольшого весы (до килограмма) и плавание в спокойном темпе; интенсивной физической нагрузке соответствуют упражнения на бегущей дорожке, тредмиле, бег трусцой, игра в теннис или бадмингтон.

Важным объективным критерием, который используется при оценке врачом оптимальной физической нагрузки для пациентов пожилого возраста, является т. н. метаболический эквивалент — MET (metabolic equivalent). MET соответствует потреблению кислорода здоровым 40-летним 70-кг мужчиной в состоянии покоя, что соответствует 3,5 мл/кг/мин.

Для пожилых пациентов существуют следующие градации физической нагрузки с использованием MET (таблица 7.3а):

Таблица 7.3а. Соотношение категории интенсивности, вида физической нагрузки и величины метаболического эквивалента

Категория интенсивности физической нагрузки	**Вид физической нагрузки**	**Величина метаболического эквивалента (МЕТ)**
Неподвижный образ жизни	Неспособность к самообслуживанию	≤1,0
Низкая физическая активность	Способность самостоятельно есть, одеваться, пользоваться душем или ванной	1,0–2,0
Низкая физическая активность	гулять вокруг дома, пройти квартал или два обычным шагом, делать легкую работу по дому — например, вытирание пыли и мытье посуды	2,0–2,9
Умеренная физическая активность	Способность гулять быстрым шагом или пробежать короткую дистанцию, пройти пролет лестницы или осилить небольшой подъем на улице	3,0–3,9
Умеренная физическая активность	Способность выполнять тяжелую работу по дому, например, мытье и натирание пола, перестановку мебели способность заниматься танцами, боулингом, парным теннисом	4,0–4,9
Интенсивная физическая активность	Способность заниматься такими видами спорта как плавание, одиночный теннис, футбол, баскетбол, катание на лыжах	≥ 5,0

Из приведенной таблицы видно, что для пожилых пациентов рассматриваются различия и в пределах одной категории низкой или умеренной физической активности. Это позволяет более надежно выявлять пациентов с субоптимальной физической нагрузкой, поддерживать ступенчатый переход в последующую категорию физической активности, оптимизировать дозирование физической нагрузки и, что особенно важно для пожилых пациентов, переводить их в интерактивный режим борьбы с гиподинамией.

Оценка МЕТ является важной характеристикой физической активности и для пожилых пациентов с серьезными клиническими проявлениями коронарного атеросклероза. Так, разовая нагрузка в 8МЕТ считается предельной для оценки стенокардии при нагрузочных пробах. У здоровых лиц, ведущих обычный образ жизни, величина МЕТ, как правило, не превышает 10,0, в то время как спортсменам может потребоваться до 16 МЕТ. Больные с сердечной недостаточностью I-го функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, могут выдерживать нагрузку в 6–10МЕТ, больные, относящиеся ко II классу, способны выдерживать 4–6 МЕТ, а к III классу — только 2–3МЕТ.

В значительном числе исследований было обнаружено, что чувствительность уровня ХС ЛВП к физическим нагрузкам более выражена по сравнению с уровнем ХС ЛНП и ТГ. Зависимость между физической нагрузкой и уровнем ХС-ЛВП обнаружена также у пациентов, которые не принимают гиполипидемических препаратов и, что особенно интересно, не придерживаются гиполипидемической диеты.

Уровень ХС-ЛВП достоверно увеличивался по данным мета-анализа 25 рандомизированных исследований при достижении более 50% максимальной мощности физической нагрузки (>5.3 МЕТ). Изменения уровня ЛВП под влиянием физической нагрузки в основном касается по данным 19 рандомизированных исследований субфракции ЛВП-2, которая рассматривается в качестве основного предиктора снижения риска ИБС. Вместе с тем, обнаружено и влияние физической нагрузки на уровень субфракции ЛВП-3, который подвержен, в основном, влиянию массы тела и пищевой жировой нагрузки. Основная функция ЛВП состоит в обеспечении обратного транспорта ХС из кровеносного русла в печень. Показано в связи с этим, что уже через два месяца тренировки отток холестерина увеличивается почти на 2%. Не менее важным представляется и обнаруженное усиление антиоксидантной активности ЛВП при регулярных физических тренировках.

Влияние физической нагрузки на ХС-ЛНП не так очевидны, как на ХС ЛВП. Обнаружено, что снижение уровня ХС-ЛНП при физической активности, в основном связано со снижением веса. Так, показано, что на каждый килограмм потери веса имеет место снижение уровня ХС ЛНП на 0.8 мг/дл. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что на фоне незначительных изменений общей фракции ЛНП при физических нагрузках наблюдается увеличение размеров этих частиц и снижение уровня малых плотных ЛНП, которые, как известно, характерны для диабетической дислипидемии, и ассоциированы с прогрессированием атеросклероза у диабетиков 2 типа. Кроме того, снижается степень переокисления липидов и, как следствие, уровень атерогенных окисленных ЛНП.

Степень влияния физической активности на уровень ТГ в значительной степени связано с их базальным уровнем. Т.е. заметного снижения уровня ТГ с помощью дозируемой физической активности можно достичь лишь при повышенном исходном уровне ТГ. Кроме того, для этого необходимы достаточно длительные тренировки. Показано, что после разовой физической нагрузки не происходит достоверного снижения уровня ТГ.

Что касается влияния физической активности на другие липидные показатели, в частности, на Лп(а) и ХС-неЛВП, публикаций на эту тему недостаточно, а результаты уже проведенных, немногочисленных работ противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Механизм действия физической нагрузки на метаболизм липидов связывают с увеличенным потреблением энергии и усилением кровотока, что приводит к активации липопротеинлипазы, отвечающей за гидролиз хиломикронов, так как большая часть каталитически активной липопротеинлипазы находится в сосудистом эндотелии. Известно, что даже после 1-часовой нагрузки повышенная активность липопротеинлипазы поддерживается в течение суток.

Доказано также влияние аэробной физической нагрузки на обратный транспорт холестерина в печень за счет увеличения экспрессии гена АТФ-связывающего кассетного А-1 белка- транспортера (ABCA1) и последующим повышением уровня в крови антиатерогенного ХС-ЛВП. Интересно, что это не связано с интенсивностью физической нагрузки, что свидетельствует о пользе любой доступной физической активности в отношении нормализации уровня липидов.

Недавнее введение в фармакотерапию инновационных гиполипидемических препаратов — ингибиторов ПКСК9 усилило интерес к немедикаментозным методам регуляции активности этого пути метаболизма холестерина. Оказалось, что трех-месячная физическая активность приводит к достоверному (до 14%) снижению уровня ПКСК9 и, соответственно, увеличению экспресиии рецепторов ЛНП с последующим снижением уровня ХС ЛПН в плазме крови.

Регулярная физическая активность снижает риск многих неблагоприятных событий, независимо от возраста. Смертность от всех причин и ССЗ снижается у здоровых лиц на 20–30%, эта тенденция сохраняется у лиц с факторами риска ССЗ, а также и у кардиологических больных. Физические нагрузки положительно влияют на многие факторы риска, в том числе гипертонию, ДЛП, массу тела и гликемический профиль. Аэробные физические нагрузки являются наиболее изученными и оказывают наиболее благоприятное воздействие на СС факторы риска. Европейские Рекомендации

по профилактике ССЗ 2016, предписывают не менее 150 минут в неделю заниматься умеренными аэробными нагрузкам, для повышения эффективности таких тренировок их время может быть увеличено до 300 минут. Это могут быть такие виды активности, как быстрая ходьба, скандинавская ходьба, пешеходный туризм, бег, катание на велосипеде или беговых лыжах, танцы, катание на коньках, гребля или плавание. В таблице 8.3 приведена классификация интенсивности физической активности с примерами, а также оценка абсолютных и относительных уровней интенсивности. Эта информация может быть полезна при определении необходимого каждому пациенту индивидуального уровня активности. Достаточно удобно ориентироваться на достижение необходимой ЧСС в процентах от максимальной для данного возраста, рассчитать которую можно, вычитанием из 220 возраста пациента в годах. В то же время, на фоне приема пульсурежающих препаратов (бета-блокаторов, антагонистов кальция или ивабрадина) или имеющихся нарушениях ритма сердца, ориентироваться на ЧСС не представляется возможным. Более универсальным может считаться так называемый «разговорный тест»: умеренной нагрузкой считается такая, при которой частота дыхания увеличивается, но возможно поддерживать разговор (таблица 7.4).

Таблица 7.4. Классификация интенсивности физических нагрузок, Рекомендации ESC по профилактике ССЗ, 2016 (с модификациями)

Интенсивность	MET	Примеры	% от макс. ЧСС	Разговорный тест
Легкая	1,1–2,9	Ходьба < 4,7 км/час, легкая работа по дому	50–63	Не влияет на способность поддерживать разговор
Умеренная	3–5,9	Быстрая ходьба (4,8–6,5 км/час), гольф, теннис в парах, бальные танцы, работа в саду, аквааэробика	54–76	Учащенное дыхание, можно поддерживать разговор
Очень интенсивная	≥ 6	Бег, верховая езда, велосипед > 15 км/час, плавание, теннис, тяжелая работа в саду	77–93	Одышка, невозможно поддерживать разговор

Силовые нагрузки стимулируют образование и сохранение мышечной массы, снижают количество жировой ткани, увеличивает массу, силу и функциональные возможности мышц, а также уменьшают потерю костной ткани. В то же время, силовые нагрузки не могут заменить кардиотренировок в аэробном режиме и должны их дополнять.

Рекомендации по коррекции ДЛП ESC/EAS2019 года и НОА 2020 года предписывают даже большую продолжительность физических нагрузок умеренной интенсивности с целью снижения риска ССЗ, а также у лиц с имеющимися ССЗ: от 3,5 до 7 часов в неделю или 30–60 минут большинство дней недели. Не следует забывать также о необходимости повышения повседневной физической активности: стараться больше передвигаться пешком (не менее 5 000 шагов ежедневно), меньше пользоваться транспортными средствами и лифтом, постараться сократить время, проводимое сидя или лежа.

7.2.2. Отказ от курения

Очень важным в плане снижения риска ССЗ и улучшения липидных показателей (в частности, повышения ХС ЛВП) является рекомендация **отказа от курения.** В настоящее время кардиологи всего мира призывают к полному отказу от любых видов использования табака, включая курение сигарет, сигар, трубок, а также пассивного курения. Существует достаточная доказательная база для целого ряда средств, обеспечивающих помощь лицам, стремящимся отказаться от использования табака. Наиболее эффективной признана стратегия комплексного воздействия, включающая все виды заместительной никотиновой терапии, препараты, влияющие на н-ацетилхолиновые рецепторы мозга, например, варениклина тартрат (Чампикс), и средства психологической поддержки. Особое внимание должно быть обращено на предотвращение увеличения веса у людей, которые бросают курить, связанное с потреблением избыточного количества жиров и углеводов.

Роль курения в патогенезе атеросклероза хорошо изучена. Необходимость отказа от курения при первичной и вторичной профилактике коронарного атеросклероза во всех группах риска подтверждена результатами большого числа когортных и обсервационных исследований и в настоящее время не вызывает сомнения. Курение в молодом и пожилом возрасте имеют некоторые различия, что требует разных подходов в проведении немедикаментозных мероприятий в рамках программ отказа от курения в разных возрастных группах.

В частности, важной особенностью курильщиков пожилого возраста является сильная степень никотиновой зависимости, оцениваемой с помощью различных тестовых опросников, из которых наиболее распространенной является тест Фагерстрема (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Определение степени никотиновой зависимости у курильщиков табака.

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Когда после просыпания Вы закуриваете первую сигарету?	1. В течение первых 5 мин 2. Через 5–30 мин	3 2
2.Сложно ли Вам воздерживаться от курения там, где это запрещено?	1. Да 2. Нет	1 0
3. От какой сигареты Вам труднее отказаться?	1. От первой сигареты утром 2. От всех других	1 0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	1. 10 и менее 2. 11–20 3. 21–30 4. 31 и более	0 1 2 3
5. Вы курите чаще по утрам, чем в течение остального дня?	1. Да 2. Нет	1 0
6. Курите ли Вы, когда сильно больны и находитесь целый день в кровати?	1. Да 2. Нет	1 0

По сумме баллов опросника определяется коэффициент Фагерстрема: 0–2 — очень слабая зависимость, 3–4 — слабая зависимость, 5 — средняя зависимость, 6–7 — высокая зависимость, 8–10 — очень высокая зависимость.

В ряде исследований показано, что несмотря на большую распространенность табакокурения среди лиц более молодого возраста, степень никотиновой зависимости у пожилых людей достоверно выше. Это связано, в основном с большей интенсивностью курения у пожилых курильщиков. Так в возрасте от 18 до 60 лет доля курильщиков употребляющих более 30 сигарет в сутки составляет в среднем менее 5%, а в возрасте старше 60 лет число таких курильщиков возрастает более, чем вдвое. Заметим, что менее 10 сигарет в сутки выкуривают почти 50% курильщиков в возрастной группе 26–40 лет, что в два с половиной раза больше, чем после 60 лет.

Связь никотиновой зависимости с интенсивностью курения объясняется механизмом действия никотина на центральные ацетилхолиновые рецепторы (АР). Никотин не только обладает бóльшим сродством к АР, но и, в отличие от естественного агониста — ацетилхолина, двойным рецепторным действием — не только стимуляцией, но и последующей блокадой функциональной активности рецепторов. При более длительном курении это приводит к такому уровню нейроадаптации, который характеризуется пролонгированной десентизацией холинергической передачи и изменением количества АР, что в значительной степени объясняет тенденцию к дальнейшей интенсификации курения у лиц с длительным стажем курения. Этому способствует и естественное снижение функциональной активности АР с возрастом.

Степень никотиновой зависимости является ведущей характеристикой для правильного выбора медикаментозных и немедикаментозных компонентов программы отказа от курения. При наличии клинических проявлений коронарного атеросклероза отказ от курения является абсолютным условием эффективного лечения и вторичной профилактии ИБС. Недавний систематический анализ 20 высококачественных проспективных когортных исследований показал, что отказ от курения снижает смертность и частоту повторных коронарных событий у больных ИБС в среднем на 50%.

Следует отметить, что продолжение курения после ОКС и особенно после аорто-коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики ассоциировано с существенным прогрессированием атеросклероза и с рядом признаков ухудшения функционирования сердечно-сосудистой системы. Подъем систолического артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений и периферической сосудистой резистентности особенно выражено у пожилых пациентов этой группы. Продолжение курения приводит у этих пациентов также к увеличению склонности к тромбообразованию и к ряду метаболических нарушений, включая снижение содержания в плазме крови антиатерогенных ЛВП.

Для пациентов с ИБС положительный эффект отказа от курения является наибольшим в течение первого года. Прекращение курения приводит к снижению общей смертности от 25 до 50% в разных исследованиях, а у больных, перенесших ОИМ, по крайней мере половина этого снижения приходится на первый год после события. По данным исследования CASS (CoronaryArterySurgeryStudy) среди больных 70 лет и старше, подвергнутых операции аорто-коронарного шунтирования, отказ от курения приводит к дополнительному достоверному снижению

заболеваемости и смертности. Это снижение сравнимо с таковым у пациентов-курильщиков из более молодых возрастных групп, из чего авторы исследования делают вывод о том, что усилия врача, направленные на прекращение курения не должны снижаться, если речь идет о пациентах преклонного возраста. Частота прекращения курения среди пациентов среднего и пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями исследований по данных зарубежных колеблется от 20 до 70% к концу первого года. Госпитализация по поводу острого коронарного синдрома является важным мотивационным фактором прекращения курения. Вместе с тем, в ряде исследований отмечено, что только интенсивное применение программы отказа от курения приводит к полному прекращения курения к концу первого года после выписки из стационара. Эти программы включают в себя строгую рекомендацию лечащего врача о необходимости отказа от курения, печатные материалы с конкретными советами о немедикаментозных приемах и коррекции поведения, патронажные визиты, телефонные контакты и медикаментозное лечение. Необходимость применения никотин-замещающих препаратов у пациентов пожилого возраста возникает чаще в связи с большей выраженностью никотиновой зависимости. Считается, что при коэффициенте Фагерстрема более 5 баллов применение никотинсодержащих препаратов является обязательным. Еще одним показателем для начала медикаментозной терапии является количество выкуриваемых сигарет. Можно использовать «индекс курильщика», равный количеству выкуриваемых в день сигарет, умноженному на 12. Индекс, превышающий значение «200», является признаком «злостного курильщика» с высокой степенью никотиновой зависимости. Доказано, что применение лекарственных средств, по меньшей мере, удваивает эффективность лечения никотиновой зависимости. Главной задачей лечения является предотвращение возобновления курения. Период ренейроадаптации, характеризующийся функционированием холинергической системы, лишенной воздействия табачного никотина, может продолжаться до 12 месяцев и сопровождаться признаками синдрома отмены. Первый синдром отмены достигает максимума через 48 часов после прекращения курения и длится до двух-трех недель. При этом может иметь место несколько эпизодов синдрома отмены, что, собственно говоря, и является признаком патологического состояния, которое требует лечения. Обычно синдром отмены проявляется в страстном желании закурить, беспокойстве раздражительности, плохом настроении. В Международной классификации болезней (МБК-10) табачная

зависимость отнесена к категории F10-F19 — «Психические расстройства и расстройства поведения, обусловленные употреблением психоактивных веществ» в рубрике F1x.2 — «Синдром зависимости», рубрика F17.3x — «Синдром отмены табака», рубрика F17.0x — «Острая никотиновая интоксикация». Наиболее важными **немедикаментозными приемами отказа от курения** являются следующие:

1. Назначение даты отказа от курения, поддержка членов семьи, совместный с близкими отказ от курения, чтение печатных материалов, посвященных проблеме отказа от курения.
2. Смена или модификация стереотипов, связанных с курением. Увеличение контактов с некурящими. Расширение круга удовольствий, не связанных с курением.
3. Употребление большого количества жидкости, особенно воды и несладких, лучше кислых, соков. Постоянное освежение полости рта (троекратная и чистка зубов несладкой пастой, жевательная резинка, ополаскиватели).
4. Отказаться от мысли, что одна или две сигареты не принесут вреда. В то же время не рассматривать случайное «соскальзывание» с программы отказа от курения (выкуривание одной-двух сигарет), как неудачу и причину прекращения лечения.
5. Использовать 3–5 раз в день простые дыхательные упражнения в сочетании с ходьбой: глубокий вдох на 4 шага с полным последующим выдохом. Так пройти 10 или 20 шагов.

Среди медикаментозных методов наиболее проверенным безопасным для пациентов, в том числе пожилого возраста, является применение никотинзамещающих препаратов. В нашей стране широко используется никотинсодержащие препараты Никоретте в форме жевательной резинки, пластыря и ингалятора. Препараты принимают строго по инструкции в течение 3–6 месяцев, причем в последние 2 месяца дозы последовательно снижают до полной отмены. В последние годы появились новые препараты бупроприон, ингибитор обратного транспорта допамина и норадреналина и варениклин, двойной фгонист-антагонист мозговых ацетилхолиновых рецепторов.

Появившиеся сравнительно недавно электронные сигареты, поначалу воспринимавшиеся как практически безопасная альтернатива курению, могут быть использованы только в процессе отказа от курения. В настоящее время появилось много информации

о том, что употребление такого рода «заменителей» также повышает риск развития ССЗ и мода на их использование, особенно среди подростков, не может не вызывать негативной реакции со стороны кардиологов.

Таблица 7.6. Аргументы «за» и «против» использования э-сигарет для отказа от курения

Негативное влияние	Положительные эффекты
Прием никотина продолжается. Долгосрочные эффекты неизвестны «Ренормализация» курения Пропаганда никотина среди молодежи Путь к курению ранее не курящих Продукты небезопасны Электронные сигареты производятся табачными компаниями. Общий маркетинг табака и электронных сигарет	Некоторое снижение вреда от никотина Влияние на частоту отказа от курения в сторону роста «Нормализуют» электронные сигареты, а не табак Наличие правил продаж и потребления

Из положений, приведенных в данной таблице видно, что позитивные эффекты применения э-сигарет как минимум не перевешивают того интегрального вреда, который наносит здоровью курение.

Одной из недавних попыток немедикаментозного снижения вреда от курения стало предложение лицам с высокой степенью зависимости использовать для курения электрические системы нагревания табака, в которых существенно снижено образование потенциально канцерогенных продуктов за счет замены горения табака его нагреванием нагревания до температуры, не превышающей 3500С (рис. 7.1.).

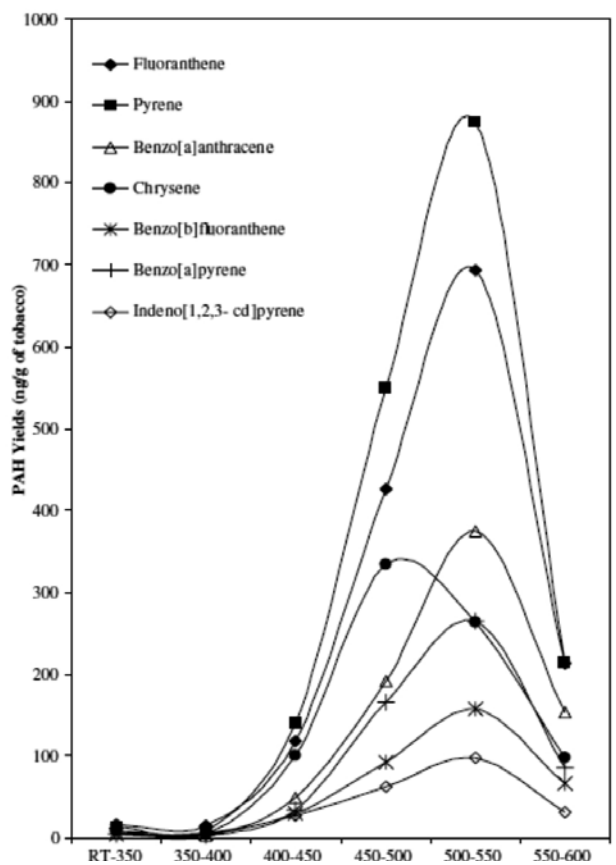

Рис. 7.1. Зависимость концентрации циклических ароматических продуктов от температуры горения.

Предполагается, что ограничение температурного режима нагревания табака до уровня менее 3500С существенно снижает образование циклических ароматических продуктов, в т.ч. и канцерогенных. Это подтверждено заключением регулирующего органа США — FDA (FoodandDrugAdministration) о снижении образования потенциально вредных продуктов при использовании данной системы нагревания, и таким образом приводит к снижению риска от курения, с оговоркой, что это ни в коей мере не является свидетельством безопасности данного продукта.

Безоговорочная роль врача во вовлечении любого курящего пациента в программу отказа от курения сводится к нескольким принципам, обозначенным в англоязычных руководствах пятью «А», или, как нами предложено в русско-язычном варианте, пятью «О» (Таблица 7.7).

Таблица 7.7. Пять «А» или О» в стратегии борьбы с зависимостью от курения в рутинной практике.

A-ASK (ОПРОСИ)	Выяснять путем опроса статус курения при каждой возможности
A-ADVISE (ОТСОВЕТУЙ)	Настоятельно призывать всех курильщиков бросить курить
A-ASSESS (ОПРЕДЕЛИ)	Определить индивидуальную степень зависимости и готовность бросить курить
A-ASSIST (ОДОБРИ)	Одобрить желание отказаться от курения. Договоритесь о стратегии по прекращению курения, установив дату отказа от курения, организовав консультацию по фармакологической поддержке.
A-ARRANGE (ОРГАНИЗУЙ)	Организовать график наблюдения за выполнением рекомендаций

В целом, понимание кардиологического сообщества о риске курения четко сформулирована в последних Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2021 г. Они, с чем невозможно не согласиться, сводятся к нижеследующему:

- Подростковый возраст является наиболее уязвимым периодом для начала курения с последствиями на всю жизнь.
- Предыдущие кампании по профилактике снизили потребление табака среди девочек гораздо меньше, чем среди мальчиков.
- Подростков следует информировать о том, что курение не помогает контролировать вес.
- Высокие налоги на все табачные изделия являются наиболее эффективной политической мерой по сокращению курения среди молодежи.
- Должны быть ограничения на бездымный табак из-за веских доказательств его вреда.
- Также должны быть ограничения на электронные сигареты из-за доказательств вреда.
- Простая упаковка эффективно снижает привлекательность табачных изделий.
- Должны быть ограничения на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство со стороны табачной промышленности.
- Цель состоит в том, чтобы принять общеевропейское решение о создании Европы без курения к 2030 году.

7.3. Эфферентные методы лечения дислпипидемий

Как известно, существующие в настоящее время диетологические и медикаментозные способы лечения атеросклероза, направленные на коррекцию липидного состава крови, эффективны не всегда. В особо тяжелых случаях семейной ДЛП, когда уровень ХС и других ЛП крайне высок, а диетологическая и медикаментозная терапии малоэффективны, существенного снижения концентрации ЛНП можно достичь с помощью процедуры ***гемосорбции,*** или***плазмафереза*** (ПФ). Суть этой процедуры состоит в том, что у пациента забирают довольно большоеколичество крови, форменные элементы немедленно возвращаются обратно, а потеря плазмы компенсируется введением физиологического раствора или других ее заменителей. На фоне процедуры ПФ, наряду со снижением концентрации общего ХС (на 65–70%) отмечается значительное улучшение клинического состояния больных, рассасывание сухожильных ксантом у больных семейной гиперхолестеринемией. Однако существенным недостатком этого метода является его низкая селективность, ибо наряду с ЛНП и ЛОНП из крови удаляются и антиатерогенные ЛВП. В настоящее время метод ПФ используется главным образом для экстренного удаления из плазмы больших количеств ТГ.

Важное значение приобрел ***высокоселективный метод ПФ***, или***фереза,*** основанный на удалении из плазмы ЛНП или других ЛП с помощью специфических иммуносорбентов. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% ЛНП и/или ЛП(а). В настоящее время существует несколько методов ЛП-афереза: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-преципитация ЛНП (HELP), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП и Лп(а). Суть метода экстракорпорального удаления ЛНП с помощью гепарина, получившего название HELP (HeparinInducedExtracorporealLDLPrecipitation), состоит в том, что в специальном аппарате отделенная от форменных элементов плазма подкисляется до pH 5,12 с помощью ацетатного буфера, содержащего 100 ЕД гепарина на 1 мл, при этом агрегирует значительная часть ЛНП. Затем плазма фильтруется, восстанавливается физиологическая величина pH, оставшийся гепарин нейтрализуется и после соединения с форменными элементами она возвращается пациенту. В результате применения процедур HELP уровень ЛНП удается снизить в среднем на 60%.

Одной из разновидностей плазмафереза, сочетающей в себе элементы HELP, является метод ***гепариновой криоплазмапреципитации*** (ГКП). Суть метода ГКП состоит в том, что после обычной процедуры ПФ в удаленную у пациента плазму добавляют гепарин, после чего ее выдерживают при температуре –30 ºС в течение 24

ч. Выпавший в осадок криопреципитат удаляется, плазма нагревается до температуры тела и вводится пациенту обратно. С целью осуществления полного плазмаобмена обычно проводят 4 процедуры ГКП с интервалом в 1–2 дня. Одним из преимуществ ГКП перед методом ПФ является то, что пациент не теряет больших объемов плазмы, а вместе с ней и ряд важных компонентов, в частности ЛВП, обладающих антиатерогенными свойствами. Метод ГКП получил признание и в свете аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза.

Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело, образующиеся в организме в ответ на появление антигенно-модифицированных ЛНП или по какой-то другой причине, обнаружены в крови больных ИБС в более высоких концентрациях, чем в крови здоровых лиц. Обнаруживаются они и в интиме аорты пациентов, умерших от острого инфаркта миокарда. Известно, что аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело в условиях *invitro* частично или полностью осаждаются из плазмы при низкой температуре, т.е. они могут быть удалены. Проведенные исследования, касающиеся использования метода ГКП, позволили высказать предположение, что механизм ее благоприятного клинического эффекта связан не только с коррекцией липидного обмена, но и с истощением в организме специфического пула иммунных комплексов липопротеин-антитело и снижением содержания перекисно-модифицированных ЛНП. Это, видимо, приводит к уменьшению интенсивности поступления иммунных комплексов и модифицированных ЛП в атеросклеротически измененные артерии и способствует временному уменьшению аутоиммунного воспаления в сосудистой стенке. Вероятно, с этим механизмом действия ГКП связан ее благоприятный клинический эффект, отмечаемый у большинства пациентов ИБС и атеросклерозом других локализаций. Получены данные, указывающие на более благоприятное течение ИБС у больных, получавших процедуры ГКП в сочетании с терапией статинами.

В рекомендациях НОА 2020 г. приводятся следующие ***показания к проведению афереза липопротеидов*** с указанием класса и уровня доказанности:

- гомозиготная форма СГХС — абсолютное показание (I, A);
- гетерозиготная форма СГХС, тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов (I, A);
- другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС (I, C);
- гиперлипопротеидемия (а) (> 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС (I, B);

- рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов (IIa, C);
- рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови (I, C).
- Процедуры афереза ЛП проводятся только в специализированных отделениях клиник еженедельно или 1 раз в две недели.

Клинический пример 1. Мужчина 35 лет. В 30 лет перенес операцию маммарокоронарного и аортокоронарного шунтирования. С этого времени знает о высокой гиперхолестеринемии (уровень общего ХС без терапии повышался — до 10,6 ммоль/л). Стаж курения — около 10 лет (последние 5 лет не курит). ИМТ — 23 кг/м^2. Наследственность по ССЗ не отягощена. При осмотре выявлены ксантелазмы век, утолщение ахилловых сухожилий с обоих сторон до 2,5 см. Постоянно принимает розувастатин 40 мг/сутки, эзетимиб 10 мг/сутки, получает инъекции алирокумаба 150 мг 2 раза в месяц. В ан. крови (на фоне проводимой терапии): уровень общего ХС — 3,8 ммоль/л, ХС ЛНП — 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,0 ммоль/л, ТГ — 0,6 ммоль/л.

Представление о пациенте: диагноз определенной семейной гиперхолестеринемии, согласно критериям диагностики СГХС сети Голландских липидных клиник, в данном случе сомнений не вызывает. Пациенту проводится максимально возможная комбинированная терапия, которая тем не менее не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП ниже 1,0 ммоль/л (в соответствии с рекомендациями НОА по коррекции ДЛП 2020 г. пациента следует отнести к экстремальной категории риска развития СС-осложнений). В данном случае целесообразно использование возможностей экстракорпоральной терапии ГХС.

Клинические задачи по теме «Эфферентные методы лечения тяжелых дислипидемий»

7.1. Женщина 24 лет с анамнезом гипертонической болезни и СГХС в течение трех лет получает гиполипидемическую терапию комбинацией розувастататина в максимальной дозе с эзетимибом. На фоне терапии липидограмма: общий ХС — 6,19 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,21 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,77 ммоль/л, ТГ — 0,93 ммоль/л. При повторном дуплексном сканировании впервые брахиоцефальных артерий выявлена атеросклеротическая бляшка луковицы правой внутренней сонной артерии с формированием атеросклеротической бляшки, сужающей просвет до 26% по площади. От терапии ингибиторами PCSK-9 пациентка отказывается.

Вопрос. Показано ли в данном клиническом случае проведение афереза липидов?

Варианты ответов:

А. Да.

Б. Нет.

7.2. Мужчина 56 лет перенес инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка 14 месяцев назад. В настоящее время жалоб не предъявляет.Хронических сопутствующих заболеваний нет. Получает комбинированную медикаментозную терапию, в том числе гиполипидемическую: аторвастатин 80 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг в сутки. От терапии ингибиторами PCSK-9 пациент отказывается. На фоне терапии липидограмма: общий ХС — 3,12 ммоль/л, ХС ЛНП — 1,56 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,07 ммоль/л, ТГ — 1,08 ммоль/л, Лп(а) — 103 мг/дл. Признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей не выявлены. Данные за прогрессирование ИБС при стрессэхокардиографии не получены.

Вопрос. Показано ли в данном клиническом случае проведение афереза липидов?

Варианты ответов:

А. Да.

Б. Нет.

7.3. Женщина 62 лет с давним анамнезом гипертонической болезни и сахарного диабета за год до обращения перенесла плановое стентирование правой коронарной артерии с достижением полной реваскуляризации миокарда. Сопуствующие хронические заболевания выявлены не были. Получает комбинированную медикаментозную терапию, в том числе гиполипидемическую: розувастатин 40 мг в сочетании с эзетимибом 10 мг в сутки. Липидограмма: общий ХС — 5,04 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,56 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,04 ммоль/л, ТГ — 1,34 ммоль/л. От терапии ингибиторами PCSK-9 пациентка отказывается.

Вопрос. Показано ли в данном клиническом случае проведение афереза липидов?

Варианты ответов:

А. Да.

Б. Нет.

8. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Главной целью первичной профилактики атеросклероза является предотвращение заболеваемости ИБС как ведущей причины инвалидизации и смертности населения. Стратегия первичной профилактики ИБС основана на достижении баланса между эффективностью, безопасностью и стоимостью диагностических и лечебных мероприятий. Эффективность первичной профилактики концептуально связана с правильной оценкой риска заболевания и, что не менее важно, максимальным вовлечением населения в решение этой чрезвычайно важной социальной проблемы.

Диспансеризация так называемых организованных групп населения — работников крупных, средних и мелких промышленных предприятий, профилактическая работа по месту жительства, использование средств обязательного и добровольного медицинского страхования, как показывает опыт отечественной медицины, позволял на разных этапах ее развития проводить массовые профилактические осмотры с вовлечением до 80% трудоспособного населения. В минимальную программу таких осмотров должны входить измерение АД, определение содержания в крови общего ХС и глюкозы. Лица с выявленными причинными факторами риска должны направляться в лечебно-профилактические учреждения, где могут получать необходимые рекомендации по коррекции образа жизни и медикаментозному лечению. Особое внимание требуется уделять выявлению групп риска среди детей и подростков. Метаболические нарушения, в частности избыточный вес, должны привлекать к себе внимание на только кардиологов, но и специалистов другого профиля, проводящих плановые медицинские осмотры в детских учреждениях.

При назначении медикаментозной терапии для первичной профилактики клинических проявлений атеросклероза необходимо взвешивать соотношение между уровнем риска заболевания и вероятностью возникновения побочных эффектов лекарственных средств, так как преждевременная фармакотерапия так же нежелательна, как и неоправданно отсроченное ее начало. Важной задачей врача является своевременная, научно обоснованная информация пациента и его родственников о целях и задачах первичной профилактики ССЗ. Особенно это касается случаев самоназначения сомнительных «лекарственных» средств и пищевых добавок. На этапе первичной профилактики, когда мотивация сотрудничества с врачом (так называемый «комплайнс») выражена еще недостаточно, активное противодействие неквалифицированному вмешательству

в сферу здоровья населения является одной из ведущих задач работников системы здравоохранения всех уровней. Показатель «стоимость — эффективность» мероприятий первичной профилактики рассчитывается с учетом средств, направляемых на массовые мероприятия и индивидуальную первичную профилактику.

К первым относятся не только пропаганда здорового образа жизни, проводимая в средствах массовой информации, но и решения государственного масштаба, касающиеся утверждению государственных стандартов на продукты питания, соответствующих современным медицинским требованиям по профилактике ССЗ, запрету на курение в общественных учреждениях, ограничению употребления алкоголя и т.п. Ожидаемый эффект от массовых мероприятий по первичной профилактике СС-заболеваний носит среднесрочный и долгосрочный характер, т.е. 5–7 лет и 10–20 лет соответственно. Напротив, индивидуальная первичная профилактика ИБС дает в подавляющем большинстве случаев немедленный эффект по показателям качества жизни, способствует значительному замедлению атерогенеза и, в конечном итоге, отсрочке появления первых клинических признаков заболевания на 10–20лет.

Величина средств, вкладываемых в мероприятия по индивидуальной первичной профилактике, зависит от числа вовлеченных в них лиц, а это в свою очередь является следствием оценки уровня рисков, с которых необходимо начинать первичную профилактику. Считается, что, если вовлекать в первичную профилактику людей с 10–15% риском ИБС, снижение частоты 10-летней заболеваемости достигнет 48%, но стоимость будет превышать эффективность, так как потребует вовлечение 42% популяции. Если снизить затраты за счет повышения порога риска ИБС до 30%, количество вовлекаемых в профилактические мероприятия субъектов уменьшится до 10% от всей популяции, но упадет и эффективность профилактических мероприятий. Снижение заболеваемости ИБС за 10-летний период при этом не превысит 15%. В связи с этим в настоящее время для достижения оптимального соотношения стоимость —эффективность предлагается проводить первичную профилактику ИБС среди лиц с уровнем риска ИБС $\geq$ 20%. При этом охвату подлежит приблизительно 36% популяции, а планируемое снижение заболеваемости составляет около 30%.

Надежды, связываемые в настоящее время с первичной профилактикой ИБС, основаны на очевидных успехах, достигнутых в профилактике повторных коронарных событий, позволивших снизить смертность от ИБС за последние десятилетия в развитых странах, в первую очередь в Западной Европе и США, на 35–40%. Вторичную профилактику иногда не совсем правильно отождествляют с лечением ИБС. В более точном определении вторичной профилактикой называется предотвращение

повторных коронарных событий у больных ИБС, основанное на сочетании лечебных и реабилитационных мероприятий с последующим динамическим диспансерным наблюдением. Лечебные подходы при вторичной профилактике ИБС сводятся в первую очередь к своевременному восстановлению коронарного кровотока, т.е. к реваскуляризации миокарда: медикаментозной (тромболизис) и механической (стентирование, баллонирование или их сочетание). В необходимых случаях производится операция аорто-коронарного шунтирования. Активная гиполипидемическая терапия, антитромбоцитарные препараты, нормализация АД, эффективное лечение диабета наряду с отказом от курения и антиатерогенной диетой являются необходимыми условиями эффективной вторичной профилактики.

На этапе реабилитации оптимизируют медикаментозное и немедикаментозное лечение, при последующем диспансерном наблюдении при плановых визитах осуществляют оценку эффективности лечения и коррекцию терапии. Актуальность вторичной профилактики связана и с тем, что по результатам ряда клинических исследований частота повторного инфаркта миокарда при коронарном атеросклерозе в 10 раз выше, чем у пациентов без острого коронарного синдрома в анамнезе. Кроме того, в целом ряде клинических исследований показано, что гемодинамически значимое 70% стенозирование ветвей коронарных артерий имеет место только в 14% случаев острого инфаркта миокарда.

Значение *вторичной профилактики атеросклероза для увеличения продолжительности жизни*у лиц пожилого возраста наглядно продемонстрировано в материалах Фремингемского исследования. Оказалось, что если расчетное время дожития после 60 лет у здоровых людей в среднем равно 20 годам, то при наличии инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе оно сокращается на 9,5 и 12 лет соответственно. Все вышеприведенные сведения указывают, во-первых, на значимость адекватной консервативной терапии при хроническом коронарном атеросклерозе и, во-вторых, на определяющую роль в предотвращении коронарных событий вторичной профилактики в целом.

К сожалению, усилия кардиологов по обеспечению вторичной профилактики ССЗ оказываются не всегда успешными. Так, результаты регистра EUROESPIREV**,** проводившегося в 27 странах Европы, включая Российскую Федерацию, показали высокую распространенность факторов риска ССЗ при достаточно высокой приверженности назначенной лекарственной терапии практически во всех странах. Всего был опрошен 8261 пациент с ИБС (из них 26% составляли женщин). 19% опрошенных курили, 38% страдали ожирением, 59% имели центральное ожирение. Физическую активность меньше 30 мин 5 раз/неделю указали 66% опрошенных. У 42% АД было выше 140/90 mmHg, у 71% уровень ХС ЛНП был выше целевого показателя в 1,8 ммоль/л (70 мг/

дл). 29% опрошенных больных ИБС сообщили также о наличии у них сахарного диабета. При этом 93% больных принимали антиагрегантные препараты, 81% — бета-блокаторы, 75% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, 80% — статины. При этом заслуживающим внимания является тот факт, что факторы риска оказались, так сказать, взаимосвязанными. Так, ХС ЛНП хуже контролировался у курильщиков, частота достижения целевого уровня у них не превышала 75%, в отличие от некурящих, у которых уровень ХС ЛНП был выше 1,8 ммоль/л только в 69% случаев. Различия были высокодостоверными ($p < 0,0001$). Избыточный вес и ожирение были достоверно связаны с повышенным АД и плохо контролируемым диабетом, как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, результаты EUROASPIREV показывают, что среди больных ИБС многие ведут нездоровый образ жизни, что отрицательно влияет на контроль основных факторов риска ССЗ. Несмотря на высокий процент применения кардиопротективных лекарственных препаратов большинство пациентов не достигают целевых показателей АД, уровня ХС ЛНП и глюкозы.

Профилактика ССЗ требует современных мер и программ, адаптированных в медицинские и культурные учреждения каждой страны. В Российской Федерации работа по профилактике ССЗ регламентируется, вместе с другими нормативными документами, Приказами Министерства здравоохранения и социального обеспечения и Положением об организации деятельности Центра и Отделения (кабинета) медицинской профилактики лечебно-профилактического учреждения. На основании этих документов определен штатный состав, оснащение и источники финансирования профилактических мероприятий. Так, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального обеспечения № 455 от 23.09.2003 и Положения об организации деятельности ***Центра и Отделения (кабинета)медицинской профилактики*** эти подразделения выполняют, в частности, следующие функции:

1. Координацию, организацию и проведение научно-обоснованных мероприятий по первичной и вторичной профилактике неинфекционных заболеваний и укреплению здоровья населения на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях.
2. Проведение и анализ мониторирования неинфекционных заболеваний и их факторов риска.
3. Информационное обеспечение лечебно-профилактических учреждений и населения по вопросам профилактики заболеваний, сохранения и укрепления здоровья населения.

4. Организацию и проведение обучения медицинских работников в области профилактики заболеваний, охраны и укрепления здоровья.
5. Оказание профилактической и консультативной помощи.

19 августа 2009 г. Министерством здравоохранения и социального обеспечения был издан Приказ № 597н: «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака», предписывающий в числе прочих мер создание в лечебно-профилактических учреждениях ***центров здоровья***, задачи которого и сфера ответственности шире, чем у кабинетов профилактики.

В соответствии с этим приказом, функциями центров здоровья являются:

- информирование населения о вредных и опасных для здоровья человека факторах;
- групповая и индивидуальная пропаганда здорового образа жизни, профилактика возникновения и развития факторов риска различных заболеваний (курение, алкоголь, гиподинамия и др.) и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью и здоровью своих детей и близких;
- формирование у населения принципов «ответственного родительства»;
- обучение граждан, в том числе детей, гигиеническим навыкам и мотивирование их к отказу от вредных привычек, включающих помощь в отказе от потребления алкоголя и табака;
- обучение граждан эффективным методам профилактики заболеваний с учетом возрастных особенностей;
- динамическое наблюдение за пациентами группы риска развития неинфекционных заболеваний;
- оценка функциональных и адаптивных резервов организма с учетом возрастных особенностей, прогноз состояния здоровья;
- консультирование по сохранению и укреплению здоровья, включая рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, занятиям физкультурой и спортом, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха;
- разработка индивидуальной программы по ведению здорового образа жизни, в том числе с учетом физиологических особенностей детского возраста;
- осуществление мониторинга реализации мероприятий по формированию здорового образа жизни, факторов риска развития заболеваний.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 сентября 2015 г. № 683н: «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных

заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях» вновь возвращается к регламентированию работы отделения медицинской профилактики. В соответствии с этим приказом, основными функциями ***отделения (кабинета) медицинской профилактики*** для взрослых являются:

- проведение мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний, в том числе являющихся основной причиной инвалидности и смертности населения;
- организация и участие в проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения;
- участие в информировании граждан, находящихся на медицинском обслуживании в медицинской организации, о проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров, об их целях и задачах, проведение разъяснительной работы и мотивирование граждан к прохождению диспансеризации и профилактических медицинских осмотров;
- ведение медицинской документации и выполнение отдельных медицинских исследований при проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров;
- определение (диагностика) факторов риска развития неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, и риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, выявление нарушений основных условий ведения здорового образа жизни;
- проведение мероприятий по коррекции факторов риска развития неинфекционных заболеваний, в том числе в форме индивидуального углубленного профилактического консультирования или группового профилактического консультирования (школа пациента), включающего оказание медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, граждан, в том числе граждан с II и III группами состояния здоровья (по направлению медицинского работника, в рамках второго этапа диспансеризации);
- направление пациентов в необходимых случаях к врачам-специалистам, включая направление граждан с табачной зависимостью в кабинеты оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака, а граждан с выявленным пагубным потреблением алкоголя или риском потребления наркотических средств и психотропных веществ к врачу-психиатру-наркологу специализированной медицинской организации, оказывающей наркологическую помощь;

- диспансерное наблюдение, включая назначение лекарственных препаратов для коррекции дислипидемий, за гражданами, имеющими высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- повышение уровня знаний медицинских работников медицинской организации по вопросам профилактики неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни;
- обучение граждан правилам оказания первой помощи при жизнеугрожающих заболеваниях и их осложнениях (острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть), включая индивидуальное и/или групповое обучение лиц, имеющих высокий риск развития указанных жизнеугрожающих состояний, и членов их семей;
- представление отчетности в установленном порядке, сбор и предоставление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения, в том числе контроль, учет и анализ результатов диспансеризации и профилактических медицинских осмотров;
- организация и участие в проведении мероприятий по пропаганде здорового образа жизни среди населения, в том числе в рамках проведения массовых акций и информационных кампаний, а также информирование населения, включая средства массовой информации, о методах коррекции факторов риска неинфекционных заболеваний и профилактики их осложнений;
- участие в разработке и реализации мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний, формированию здорового образа жизни, включая профилактику потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача.

Приходится признать, что далеко не всегда в работе такого центра уделяется должное внимание вопросам оказания помощи и профилактики ССЗ у пациентов с серьезными липидными нарушениями как в силу слишком широкого и размытого спектра ответственности, так и недостаточной подготовки специалистов. Кроме того, зачастую работа таких отделений проводится довольно формально. В связи с этим представляется целесообразным создание сети *специализированных «липидных центров»* или, что в настоящее время представляется более оптимальным, центров *«атеросклероза и нарушений липидного обмена»*. Формальные условия для создания и функционирования таких центров проводится Национальным обществом по изучению атеросклероза, а в некоторых регионах они уже функционируют.

ВОПРОСЫ ИТОГОВОГО ПРОГРАММИРОВАННОГО КОНТРОЛЯ

Вопросник состоит из 20 блоков.
Каждый блок (билет) содержит три вопроса по разделам: 1) Патогенез атеросклероза и факторы риска; 2) Диагностика дислипидемий; 3) Лечение дислипидемий. Из четырех вариантов ответов на каждый вопрос необходимо выбрать один правильный.

1.1. К причинным факторам риска атеросклероза не относится:
А. Ожирение.
Б. Диабет 2 типа.
В. Артериальная гипертензия.
Г. Курение.

1.2. Нормальным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин является:
А. Уровень <1,2 ммоль/л.
Б. Уровень >1 ммоль/л.
В. Уровень > 1,2 ммоль/л.
Г. Уровень <1 ммоль/л.

1.3. Какой из перечисленных препаратов предпочтителен при дислипидемии 2б типа?
А. Розувастатин.
Б. Фенофибрат.
В. Симвастатин.
Г. Эзетимиб.

2.1. Какое отношение к атерогенезу имеют липопротеиды низкой плотности (ЛНП)?
А. Антиатерогенны.
Б. Не атерогенны.
В. Высокоатерогенны.
Г. Отношение к атерогенезу не известно.

2.2. Какой тип дислипидемии (ДЛП) характерен для нефротического синдрома?
А. ДЛП для нефротического синдрома не характерна.

Б. ДЛП II а тип.
В. ДЛП IIb типа.
Г. ДЛП V типа.

2.3. К побочным явлениям статинов относится:
А. Ретинопатия.
Б. Тромбоцитопения.
В. Миалгия.
Г. Гипогликемия.

3.1. Куда доставляются липиды ремнантами хиломикронов?
А. В клетки печени.
Б. В периферические клетки.
В. В клетки сосудистой стенки.
Г. В клетки слизистой кишечника.

3.2. Какой уровень ЛНП считается целевым после острого коронарного синдрома в соответствии с Рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.)?
А. Любой достигнутый.
Б. Уровень <1,8 ммоль/л.
В. Уровень <100 мг/дл.
Г. Уровень <1,4 ммоль/л.
3.3. К какой группе гиполипидемических средств относится эзетимиб?
А. К фибратам,
Б. К ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы,
В. К препаратам никотиновой кислоты,
Г. К ингибиторам абсорбции холестерина,

4.1. Какой из перечисленных фенотипов дислипидемии (ДЛП) является наиболее атерогенным?
А. ДЛП I типа,
Б. ДЛП IIb типа,
В. ДЛП V типа,
Г. ДЛП не связаны с атерогенезом.

4.2. Какой уровень ХС ЛНП является целевым для больных с сахарным диабетом и поражением органов-мишеней в соответствии с Рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.)?
А. Уровень <1,4 ммоль/л.
Б. Уровень <1,8 ммоль/л.
В. Уровень <2,5 ммоль/л.
Г. Уровень <3,0 ммоль/л.

4.3. В какие сроки следует назначать статины при остром коронарном синдроме?
А. Следует только после выписки из стационара.
Б. Следует начинать терапию на госпитальном этапе независимо от уровня липидов.
В. Следует назначить после контроля липидограммы на фоне диетотерапии.
Г. Следует назначить в стационаре, но только при выявлении высокой гиперхолестеринемии.

5.1. Причиной вторичной дислипидемии (ДЛП) какого типа может быть сахарный диабет?
А. ДЛП I типа.
Б. ДЛП III и V типа.
В. ДЛП IIb и IV типа.
Г. ДЛП V типа.

5.2. Какой уровень ХС ЛВП принято считать нормальным у женщин?
А. Уровень < 1,2 ммоль/л.
Б. Уровень > 1,0 ммоль/л.
В. Уровень от 1,0 до 1,2 ммоль/л.
Г. Уровень > 1,2 ммоль/л.

5.3. Показаниями к аферезу ЛНП является:
А. Только гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.
Б. Только гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.
В. Только гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии с тяжелым течением.
Г. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии с тяжелым течением и гиперхолестеринемии, рефрактерные к медикаментозной терапии у больных ИБС.

6.1. Является ли сахарный диабет фактором риска развития атеросклероза?
А. Не является.
Б. Является только в пожилом возрасте.
В. Относится к причинным факторам риска атеросклероза.
Г. Неизвестно.

6.2. Какой уровень общего холестерина плазмы у детей и подростков считается высоким?
А. Уровень >6,2 ммоль/л.
Б. Уровень > 7,8 ммоль/л.
В. Уровень > 5,2 ммоль/л.
Г. Уровень > 250 мг/дл.

6.3. Показанием для перехода на комбинированную гиполипидемическую терапию не является:
А. Недостаточный эффект монотерапии.
Б. Серьезная смешанная дислипидемия.
В. Побочные эффекты монотерапии.
Г. Гиперальфахолестеринемия.

7.1. Какой из перечисленных факторов может привести к первичному повреждению эндотелия?
А. Погрешности в диете.
Б. Курение.
В. Однократный прием нитратов.
Г. Умеренная физическая активность.

7.2. Для какого типа дислипидемии (ДЛП) характерно нормальное содержание триглицеридов в плазме крови?
А. Для ДЛП I типа.
Б. Для ДЛП II а типа.
В. Для ДЛП IIb типа.
Г. Для ДЛП IV типа.

7.3. В какой начальной дозе чаще всего используется розувастатин для лечения пациентов с умеренной гиперхолестеринемией и без сердечно-сосудистых заболеваний?
А. 40 мг.
Б. 30 мг.
В. 20 мг.
Г. 10 мг.

8.1. Нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется:
А. Плотной утолщенной фиброзной капсулой.
Б. Тонкой фиброзной капсулой.
В. Отсутствием макрофагов.
Г. Скоплением эозинофилов.

8.2. Какой уровень хиломикронов характерен для I типа дислипидемии?
А. Избыток хиломикронов.
Б. Нормальный уровень.
В. Пониженный уровень.
Г. Отсутствие хиломикронов.

8.3. Какой из перечисленных препаратов предпочтительно назначать пациентам с изолированной гипертриглицеридемией без артериальной гипертензии и ИБС?
А. Розувастатин.
Б. Фенофибрат.
В. Питавастатин.
Г. Эзетимиб.

9.1. Причинным фактором риска атеросклероза является:
А. Артериальная гипертензия.
Б. Мужской пол.
В. Холодный клима.
Г. Женский пол.

9.2. Какое из перечисленных заболеваний может быть причиной дислпидемии IIb типа?
А. Гипердинамия.

Б. Системная красная волчанка.
В. Нефротический синдром.
Г. Рак мочевого пузыря.

9.3. К какому классу гиполипидемических средств относится препарат эволокумаб?
А. Ингибитор ПКСК –9.
Б. Моноклональные антитела против ЛНП.
В. Ингибитор абсорбции холестерина.
Г. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.

10.1. На фоне первичного поражения эндотелия при атеросклерозе на его поверхности образуются скопления:
А. Эритроцитов.
Б. Моноцитов.
В. Пенистых клеток.
Г. Гладкомышечных клеток.

10.2. Особенностью дислипидемий в пожилом возрасте является:
А. Снижение ХС ЛНП.
Б. Увеличение относительного риска гиперлипидемии.
В. Увеличение абсолютного риска гиперлипидемии.
Г. Нет особенностей по сравнению с другими возрастными группами

10.3. Каков механизм гиполипидемического действия фибратов?
А. Ингибируют липопротеинлипазу.
Б. Повышают скорость катаболизма ЛВП.
В. Активируют липопротеинлипазу.
Г. Ингибируют синтез апопротеина А1.

11.1. Входят ли эфиры холестерина в состав атеросклеротической бляшки?
А. Не входят.
Б. Входят.
В. Входят только при ожирении.
С. Входят только в пожилом возрасте.

11.2. При каком из перечисленных заболеваний может иметь место снижение уровня общего холестерина?
А. В остром периоде инфаркта миокарда.
Б. При сахарном диабете 1 типа.
В. При сахарном диабете 2 типа.
Г. При гиподинамии.

11.3. В какой дозе назначают алирокумаб в дополнение к максимально переносимой дозе статинов для лечения серьезной гиперхолестеринемии?
А. 140 мг 1 раз в 2 недели.
Б. 420 мг 1 раз в 4 недели.
В. 150 мг 1 раз в 2 недели.
Г. 150 мг 1 раз в 4 недели.

12.1. Какие из перечисленных клеток входят в состав атеросклеротической бляшки?
А. Мегакариоциты.
Б. Ретикулоциты.
В. Адипоциты.
Г. Пенистые клетки.

12.2. Как влияет прием алкоголя на уровень липидов плазмы крови?
А. Снижает содержание триглицеридов.
Б. Повышает уровень триглицеридов и способствует повышению ХС ЛВП.
В. Снижает уровень ХС ЛНП.
Г. Не влияет.

12.3. Какой из перечисленных гиполипидемических препаратов может быть назначен пациенту с ХБП 3б ст.?
А. Эзетимиб.
Б. Розувастатин.
В. Гиполипидемические препараты противопоказаны.
Г. Фенофибрат.

13.1. Какой фактор из перечисленных не учитывается при расчете риска по шкале SCORE?
А. Возраст.

Б. Артериальное давление.
В. Уровень ХС ЛНП.
Г. Уровень ХС ЛВП.

13.2. Можно ли определять содержание холестерина в капиллярной крови?
А. Можно.
Б. Нельзя.
В. Можно только у детей.
Г. Можно только у взрослых.

13.3. Какой из перечисленных препаратов назначается в дозе 145 мг при изолированной гипертриглицеридемии?
А. Омега 3 ЖК.
Б. Микронизированная форма фенофибрат.
В. Розувастатин.
Г. Эзетимиб.

14.1. Для пациентов какого возраста можно использовать шкалу SCORE при расчете риска фатального сердечно-сосудистого события?
А. Старше 40 лет.
Б. От 40 до 65 лет.
В. От 40 до 70 лет.
Г. От 35 лет.

14.2. Какое из нижеперечисленных заболеваний может сопровождаться развитием вторичной гиперхолестеринемии?
А. Гипотиреоз.
Б. Тиреотоксикоз.
В. Язвенный колит.
Г. Острый инфаркт миокарда.

14.3. Побочным эффектом какого класса гиполипидемических средств является миопатия?
А. Ингибиторы ПКСК-9.
Б. ПНЖК.

В. Ингибиторы ГМГ коэнзим А редуктазы.
Г. Ингибиторы абсорбции холестерина.

15.1. К предрасполагающим факторам риска атеросклероза относится:
А. Ожирение.
Б. Сахарный диабет 2 типа.
В. Артериальная гипертензия.
Г. Курение.

15.2. Какая основная функция холестерина из нижеперечисленного?
А. Эмульгатор жиров.
Б. Предшественник стероидных гормонов.
В. Конечный продукт липолиза.
Г. Источник энергии для клеточного метаболизма.

15.3. К какому классу гиполипидемических средств относится препарат эзетимиб?
А. Ингибитор ПКСК –9.
Б. Моноклональные антитела против ЛНП.
В. Ингибиторы абсорбции холестерина.
Г. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

16.1. С участием каких ферментов, секретируемых макрофагами, дестабилизируется атеросклеротическая бляшка?
А. С участием металлопротеиназ.
Б. С участием ГМГ-КоА-редуктазы.
В. С участием липопротеидлипазы.
Г. С участием холестеролоксидазы.

16.2. Какое отношение к атерогенезу имеют липопротеиды высокой плотности?
А. Не атерогенны.
Б. Атерогенны.
В. Антиатерогенны.
Г. Высокоатерогенны.

16.3. Какая категория сердечно-сосудистого риска имеет место у пациента без дислипидемии в возрасте менее 75 лет после повторного сосудистого события в течение последних двух лет?
А. Очень высокий риск.
Б. Экстремальный риск.
В. Определение уровня риска требует дополнительного инструментального обследования.
Г. Неясный риск.

17.1. Куда транспортируются эндогенные триглицериды липопротеидами очень низкой плотности?
А. В клетки кишечника.
Б. В плазму крови.
В. В клетки печени.
Г. В сосудистую стенку.

17.2. Какие лекарственные препараты из нижеперечисленных способствуют повышению уровня общего холестерина в крови?
А. Антиагреганты.
Б. Антагонисты кальция.
В. Антикоагулянты.
Г. Тиазидные диуретики.

17.3. Антиатерогенное действие статинов не связано:
А. С антиоксидантным действием.
Б. С торможением активности медиаторов воспаления.
В. С торможением функциональной активности тромбоцитов.
Г. С влиянием на трансаминазы крови.

18.1. Под действием какого фермента хиломикроны в плазме крови превращаются в ремнанты?
А. Аминотрансферазы.
Б. ГМГ-КоА-редуктазы.
В. Лецитин-холестерол-ацил-трансферазы (ЛХАТ).
Г. Липопротеидлипазы.

18.2. Обязательно ли выполнение анализа крови строго натощак для определения уровня общего холестерина?
А. Анализ может выполняться не обязательно натощак.
Б. Анализ выполняется только после 8-часового голодания.
В. Анализ выполняется только после 10-часового голодания.
Г. Анализ выполняется только строго натощак.

18.3. В каком случае оптимальным считается снижение уровня ХС ЛНП ниже 1,0 ммоль/л в соответствии с Рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.)?
А. У всех больных, перенесших острое коронарное событие.
Б. После перенесенной транзиторной ишемической атаки у больного с значимым атеросклерозом сонных артерий.
В. При развитии повторного в течение двух лет сердечно-сосудистого осложнения у пациента с АССЗ несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и достигнутый уровень ХС ЛНП 1,4 ммоль/л.
Г. У всех больных с сахарным диабетом 1 типа.

19.1. Относится ли гомоцистеин к факторам риска атеросклероза?
А. Относится к причинным факторам риска.
Б. Относится к предрасполагающим факторам риска.
В. Относится к условным факторам риска.
Г. Не относится к факторам риска.

19.2.Какова основная функция фосфолипидов из нижеперечисленного?
А. Основной компонент клеточных мембран.
Б. Предшественник стероидных гормонов.
В. Регулятор углеводного обмена.
Г. Источник энергии для клеточного метаболизма.

19.3. С какого возраста возможно проведение гиполипидемической терапии статинами у детей с семейной гиперхолестеринемий (СГХС)?
А. С 8 лет при гомозиготной и гетерозиготной СГХС.
Б. При гетерозиготной СГХС — с 12 лет, при гомозиготной СГХС — с 8 лет.
В. При гетерозиготной СГХС— с 8 лет, при гомозиготной СГХС — раньше, под наблюдением педиатра.
Г. С 18 лет при гомозиготной и гетерозиготной СГХС.

20.1. Сколько стадий или типов атеросклеротического поражения сосудистой стенки выделяют морфологи?
А. Четыре.
Б. Пять.
В. Шесть.
Г. Семь.

20.2. Какая основная функция триглицеридов из нижеперечисленного?
А. Основной компонент клеточных мембран.
Б. Предшественник стероидных гормонов.
В. Регулятор углеводного обмена.
Г. Источник энергии для клеточного метаболизма.

20.3. Какова длительность диетотерапии при проведении гиполипидемической терапии?
А. Постоянная.
Б. До начала фармакологического лечения.
В. До достижения гиполипидемического эффекта.
Г. До 6 месяцев.

Материалы для самоподготовки

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 7 пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1(38): 7–42.
Санкт-Петербургская Школа атеросклероза. www.ateroshkola.ru

ЛИТЕРАТУРА

Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология.— 2008.— Т. 48.— № 8— С. 60–68.

Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. [и др.] Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Ч. 1 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.— 2015.— Т. 11.— № 3.— С. 253–60.

Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при использовании антагонистов кальция пролонгированного действия: новые данные доказательной медицины // Клиническая фармакология и терапия.— 2021.—№ 3.— С. 75–80.

Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. 2006. – Т. 1.— № 4. С. 4–7.

Гуревич В. С., Уразгильдеева С.А, Бутхашвили М. И., Васина Л. В. Соотношение количественных характеристик и функциональных свойств липопротеинов в атерогенезе. Обзор литературы // Вестник СПб Университета.— Серия 11. Медицина.— 2014.— № 1.— С. 67–75.

Гуревич В. С., Уразгильдеева С. А., Бутхашвили М. И., Васина Л. В. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов // Атеросклероз и дислипидемии.— 2012.— № 4 (9).— С. 53–61.

Гуревич В. С. Показания и особенности фармакологической коррекции *гиперлипидемий в пожилом возрасте // Новости фармакотерапии.— 1998.— № 5–6.— С. 5–9.*

Драпкина О. М., Шептулина А. Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза // Consilium Medicum.— 2013.— № 15 (5).— С. 60–62.

Ежов М. В. Актуальность применения высоких доз статинов до и после реваскуляризации миокарда // Медицинский Совет.— 2016.— № 13.— С. 66–69.

Ежов М. В., Сергиенко И. В., Дупляков Д. В. [и др.] Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность// Атеросклероз и дислипидемии.— 2017.— № 2 (27).— С. 5–15.

*Ежов М. В., Сергиенко И. В., Рожкова Т. А. [и др.]*Российские рекомендации по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемии.— 2018.— № 4 (25).— С. 21–29.

Журавлева М. В., Кокушкин К. А., Прокофьев А. Б. [и др.] Ингибиторы PCSK 9

в реальной клинической практике: кому, когда и как? // Кардиология: новости, мнения, обучение.— 2018.— Т. 6– № 3 (18).— С. 31–40.

Карпов Ю. А. от имени участников исследования PROMETHEUS. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS // Кардиология.— 2016.— Т. 56.— № 7.— С. 63–7.

Климов А. Н. Липиды и липопротеиды крови в возрастном аспекте и их связь с развитием атеросклероза у людей // Вестник академии медицинских наук СССР.— 1980.— № 36.— С. 45–9.

Климов А. Н., Никульчева А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— СПб: Питер, 1999.— 512 с.

Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. [и др.] Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 7 пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии.— 2020.— № 1 (38).— С. 7–42.

Кухарчук В. В. Об экстремальном риске сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии.— 2018.— № 4(33).—С.5.

Липовецкий Б. М. Клиническая липидология.— СПб.**:** Наука, 2000.—118 с.

Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ // Атеросклероз и дислипидемии.— 2016.—№ 4 (25).— С. 14–20.

Напалков Д. А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.— 2014.— Т. 10.— № 2.— С. 334–338.

Семенова А. Е., Сергиенко И. В. Фармакологические аспекты терапии статинами // Атеросклероз и дислипидемии.— 2013 Т. 11, № 2.— С. 4–18.

Сергиенко И. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б.[и др.] Заключение совета экспертов. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа: новые возможности снижения смертности //Атеросклероз и дислипидемии 2018.— № 3 (32).— С. 69–79.

Сергиенко И. В., Шестакова М. В., Бойцов С. А. Совет экспертов (Москва). Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений // Атеросклероз и дислипидемии.— 2018.— № 4 (33).— С. 8–16.

Уразгильдеева С. А., Шатилина Л. В., Гуревич В. С. Патогенетическое значение холестерин — содержащих циркулирующих иммунных комплексов и перекисного окисления липидов при ишемической болезни сердца // Тер архив.— 1999.—Т. 71, № 12.— С. 8–10.

Уразгильдеева С. А., Темиров А. А., Корнюшина М. К., Гуревич В. С. Взаимосвязь

выживаемости женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в постменопаузе с уровнем холестерина липопротинов высокой плотности // Проблемы женского здоровья.— 2014.— Т. 9.— № 1.— С. 38–43.

Уразгильдеева С. А., Нижегородцев М. Ю., Садовников П. С. [и др.] Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.— 2017.— Т. 13.— № 5.— С. 637–644.

Уразгильдеева С. А., Малыгина О. Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский совет.— 2016.— № 3.— С. 48–53.

Уразгильдеева С. А. Статины в лечении больных сахарным диабетом: место аторвастатина // Медицинский совет.— 2018.— № 4.—С. 54–59.

Уразгильдеева С. А. Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин// Кардиосоматика.— 2020.— Т. 11.— № 2.— С. 40–49.

Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова и Е.В.[др.] Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология.— 2014.— Т. 54.— № 10.— С. 4–12.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal.— 2020.— Vol. 41.— № 1.— P. 111–188.

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) // Atherosclerosis.— 2016.— Vol. 252.— P. 207–274.

Hansson G. K. Immune Mechanisms in Atherosclerosis // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.—2021.— Vol. 21.— P. 1876–1890.

Goldstein J. L., Brown M. S. The cholesterol quartet // Science.— 2001.— Vol. 18.— P. 1310–1312.

Jellinger P. S., Handelsman Y., Rosenblit P. D. [et al.]. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease // Endocr. Pract.— 2017.—Vol. 23 (Suppl. 2).— P. 1–87.

Klimov A. N., Gurevich V. S., Nikiforova A. A. [et al.]Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo // Atherosclerosis.— 1993.—Vol.100.— P. 13–18.

Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D.[et al.]. Lifestyle and impact on cardiovascular

risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry // Europ. J. Prevent. Cardiology.— 2019.— Vol. 26(8).—P. 824–835.

Mortensen M. B., Nordestgaard B. G. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort // Lancet.— 2020.— Vol. 396.— № 10263.— P. 1644–1652.

Muller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris // Acta Med Scand.— 1938.— Vol. 89.— P. 75–84.

Stary H.C Chandler A. B., Dinsmore R. E. [et al.] A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // Circulation.—1995.—Vol. 92.— P. 1355–1374.

Yusuf S., Hawken S., Оиприи S. [et al.] INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— № 9438.— P. 937–952.

*van Zwol W., Rimbert A., Kuivenhoven J.*A. The Future of Lipid-Lowering Therapy // J. Clin. Med.— 2019.— Vol. 8.— № 1085.—doi:10.3390/jcm8071085.

A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // Circulation.— 1995.— V. 92.—P. 1355–1374.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ К КЛИНИЧЕСКИМ ЗАДАЧАМ

3.1. Шкала SCORE предназначена для расчета фатального риска, предполагает использование для пациентов старше 40 лет. Калькуляторриска JBS3 RiskScore позволяет рассчитывать риск развития ССЗ у лиц старше 30 лет, а электронный калькулятор ReynoldsRiskScore — старше 45 лет. Учитывая возраст пациента (23 года), а также то, что мы должны оценить не фатальный риск, а риск развития ССЗ, из предложенных вариантов верен только один.***Правильный ответ:*** *В. Фрамингемская шкала риска и шкала оценки относительного риска.*

3.2. Все представленные шкалы, позволяющие рассчитать фатальный риск или риск развития ССЗ, предназначены для использования в рамках первичной профилактики, т.е. не используются у пациентов, уже перенесших СС-события или имеющих ССЗ, обусловленные атеросклерозом. ***Правильный ответ:*** Г. Шкалы расчета риска в данном случае неприменимы.

3.3. Калькуляторриска JBS3 RiskScore и электронный калькулятор ReynoldsRiskScoreпозволяет рассчитывать риск развития ССЗ, а не риск умереть от СС-заболевания. Лишь шкала SCORE предназначена для расчета фатального риска. ***Правильный ответ:*** А. Шкала SCORE.

3.4. В соответствии с рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VIIпересмотра 2020 г., использовать шкалу SCORE в данном случае не следует, так как пациент имеет значимо выраженный фактор риска: уровень общего ХС > 8 ммоль/л. ***Правильный ответ:*** Б. Нельзя.

3.5. Поскольку пациент относится к более молодой возрастной группе, а кроме того, имеет очень высокий уровень ХС, он не может быть оценен по шкале SCORE. ***Правильный ответ:*** Г. Шкалой SCORE в данном случае пользоваться не следует.

4.1. Критерии, позволяющие оценить сердечно-сосудистый риск, изложены в рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VIIпересмотра и представлены в табл. 4.1.Для того чтобы определить, к какой из групп относится данная пациентка, следует выделить следующие квалифицирующие признаки: определенная СГХС; артериальная гипертензия (фактор риска ССЗ). В соответствии с этими критериями пациентку следует отнести к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. ***Правильный ответ:*** Г. Очень высокий риск.

4.2. Для отнесения данного пациента к той или иной группе риска основными классифицирующими признаками следует считать: наличие двух сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет; наличие «предположительной» («вероятной») СГХС. С учетом этих критериев пациент должен быть отнесен к группе экстремального сердечно-сосудистого риска. При этом важно помнить, что для формулировки диагноза в целях обеспечения преемственности следует использовать общепринятые формулировки, изложенные в рекомендациях, касающихся диагностики и лечения основных заболеваний. ***Правильный ответ:*** Д. Экстремально высокий риск.

4.3. Для оценки риска среди пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендуется применять шкалу SCORE. Риск смерти данного пациента по шкале SCORE составляет 7%, что соответствует высокому риску ССЗ. ***Правильный ответ:*** В. Высокий риск.

4.4. С учетом отсутствия признаков атеросклероза и других заболеваний для оценки риска ССЗ у данной пациентки необходимо обратить внимание на давность сахарного диабета. Наличие одного этого фактора требует отнести ее к категории высокого сердечно-сосудистого риска. ***Правильный ответ:*** В. Высокий риск.

4.5. Для оценки сердечно-сосудистого риска данной пациентки основными классифицирующими признаками следует считать: наличие перенесенного острого проникающего передне-перегородочного инфаркта миокарда без формирования зубца Q; наличие сахарного диабета 2 типа. С учетом этих критериев пациентка должна быть отнесена к группе экстремального сердечно-сосудистого риска. ***Правильный ответ:*** Д. Экстремально высокий риск.

4.6. При оценке по шкале SCORE риск смерти пациента от ССЗ в течение 5 лет составит 0–1%. Следует помнить, что в соответствии с действующими клиническими рекомендациями риск АССЗ в течение жизни у пациентов с повышенным уровнем Лп (а) эквивалентен риску, связанному с гетерозиготной СГХС. Так как у пациента нет других факторов риска, его следует отнести к группе высокого риска. ***Правильный ответ:*** В. Высокий риск.

4.7. При оценке риска данной пациентки без учета данных инструментального исследования риск смерти данной пациентки по шкале SCORE составит 2%, что соответствует категории умеренного риска. Наличие атеросклеротической бляшки в сонной артерии по данным дуплексного сканирования требует реклассифицировать категорию риска от умеренного до высокого. ***Правильный ответ:*** В. Высокий риск.

4.8. Достоверно оценить СС-риски и отнести пациента к той или иной категории при первом контакте с пациентом не представляется возможным. Для ответа на этот вопрос потребуется дополнительное обследование, в частности исключение первичной, генетически обусловленной ДЛП, а также сахарного диабета или поражения почек как возможной причины серьезной вторичной ДЛП. Кроме того необходимо выполнить обследование с целью определения возможных проявлений АССЗ и наличия АГ. Если после выполнения дополнительных исследований будут выявлены признаки АССЗ, поражения почек и/или сахарного диабета, то пациент будет отнесен к категории очень высокого риска. ***Правильный ответ*:** Д. Требуется дополнительное обследование.

5.1. Действующие клинические рекомендации по диагностике и лечению СГХС (2018 г.) в качестве основных критериев диагностики СГХС у взрослых предлагает использовать диагностические критерии DutchLipidClinicNetwork. Несмотря на отсутствие данных генетического исследования мы можем отметить наличие раннего развития ССЗ у отца пациентки (1 балл), раннее развитие атеросклеротического поражения у самой пациентки (1 балл), наличие сухожильных ксантом ахилловых сухожилий (6 баллов), уровень ХС ЛНП — 7,12 ммоль/л (5 баллов). В сумме набирается 13 баллов, т.е. мы можем установить диагноз определенной СГХС. ***Правильный ответ:*** Г. Определенная СГХС.

5.2. Из диагностических критериев DutchLipidClinicNetwork в данном случае доступны для анализа следующие признаки: раннее развитие ССЗ у матери пациента — 1 балл, раннее развитие ССЗ у больного — 2 балла, уровень ХС ЛНП до начала гиполипидемической терапии 7,42 ммоль/л — 5 баллов. В сумме набирается 8 баллов, и этого достаточно, чтобы установить диагноз предположительной или вероятной СГХС. ***Правильный ответ:*** В. Предположительная или вероятная СГХС.

5.3. Поскольку серьезное повышение уровня ХС было выявлено только в возрасте 36 лет, вероятнее всего, ГХС носит вторичный характер. В пользу этого предположения свидетельствует также факт отсутствия случаев раннего развития ССЗ у близких родственников и у самой пациентки. При сборе анамнеза выяснилось, что у пациентки в последний год наблюдались нарушения менструального цикла, значительная прибавка массы тела и при этом имеется замедленная речь. Именно поэтому необходимо было бы выяснить наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы, а также других симптомов гипофункции щитовидной железы, часто приводящей к развитию вторичной ГХС. Для подтверждения предположения о развитии вторичной ГХС на фоне гипотиреоза, закономерным шагом является проведение исследования функции щитовидной железы. Учитывая то, что даже у лиц с первичной ГХС на фоне гипотиреоза возможно усугубление выраженности нарушений липидного обмена, целесообразно оценивать хотя бы уровень тиреотропного гормона во всех случаях выявления ГХС, даже в отсутствие других симптомов гипотиреоза. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Г. Верно Б и В. Вопрос 2 — А. Анализ крови на гормоны щитовидной железы и уровень тиреотропного гормона.

5.4. Конечно же, исследование электролитов крови важно при обследовании больного с артериальной гипертензией, а функция щитовидной железы влияет на уровень ХС. Однако прежде всего необходимо оценить состояние углеводного обмена и функцию почек, так как у пациента имеется значительный прирост массы тела, указание на СД у родственника первой степени родства, а также серьезная смешанная ДЛП со снижением уровня ХС ЛВП, характерная как для вторичной ДЛП, обусловленной диабетом, так и ХБП. Кроме того, у пациента с ожирением, злоупотребляющего алкоголем, следует оценить активность трансаминаз и выполнить другие тесты, характеризующие функцию печени. Поскольку серьезная ДЛП проявилась только после того, как пациент стал вести сидячий образ жизни и значительно прибавил в весе, высока вероятность того, что ДЛП обусловлена семейной гиперлипидемией III типа. Конечно, повышение уровня ХС и ТГ, а также снижение ХС ЛВП может быть связано и с нарушением толерантности к углеводам, однако степень повышения была бы в этом случае, скорее всего, не такой высокой. По той же причине менее вероятно, что нарушения липидного обмена связаны с терапией тиазидными диуретиками. Против версии семейной эндогенной ГТГ свидетельствует факт отсутствия повышенного уровня липидных показателей при более ранних исследованиях.

Правильные ответы: Вопрос 1 — В. оценить толерантность к углеводам, функцию почек и печени. Вопрос 2 — Г. Семейная гиперлипидемия III типа.

5.5. При наличии очень высокого уровня ХС ЛНП (более 10 ммоль/л), сухожильных ксантом и отягощенной наследственности диагноз определенной СГХС может быть установлен без проведения генетического исследования. Однако такое исследование могло бы помочь установить точный характер мутации, приведшей к развитию СГХС и быть полезным для проведения терапии. Оценка уровня ХС у родственников первой степени родства помогает при установлении диагноза, а также обязательна

в рамках проведения «каскадного скрининга» для раннего выявления лиц с СГХС. При этом чем раньше будет выявлено заболевание, тем скорее можно будет начать профилактику ССЗ, в том числе и медикаментозную. Поэтому детям родителей с СГХС следует выполнить исследование не позже 5 лет. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Б. диагноз СГХС может быть установлен по клиническим критериям, но генетическое исследование может быть выполнено для установления точного характера мутации и быть полезным для назначения терапии. Вопрос 2 — А. обязательно следует оценить уровень ХС у детей и кровных родственников.

6.1. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями пациентка с сахарным диабетом 2 типа, имеющая АССЗ, должна быть отнесена к категории экстремального риска. Для данной группы риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л (см. табл. 6.1). Повышение активности АЛТ до 76 Ед/л не достигает трех верхних границ нормы, а значит, не требует коррекции терапии. В то же время уровень ХС ЛНП значительно превышает целевой. Так как ресурс увеличения дозы статина исчерпан, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями целесообразно применения комбинации статина с эзетимибом. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Г. Менее 1,0 ммоль/л. Вопрос 2 — В. дополнить проводимую терапию эзетимибом.

6.2. ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2 — критерий, в соответствии с которым риск пациента должен быть оценен как высокий. Для данной группы риска целевой уровень ХС ЛНП — менее 1,8 ммоль/л (см. табл. 6.1). У данного пациента коррекции требует как гиперхолестеринемия, так и гипертриглицеридемия. Степень выраженности нарушений и степень кардиоваскулярного риска не позволяют ограничиться немедикаментозными мероприятиями. Применение фибратов у пациентов даже с умеренной ХБП весьма ограничено профилем безопасности. Таким образом, первой линией и основой гиполипидемической терапии будет являться статин. При недостаточной эффективности базовой терапии можно будет дополнить схему лечения эзетимибом. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Б. Менее 1,8 ммоль/л. Вопрос 2 — Б. Назначить статин.

6.3. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями пациент должен быть отнесен к категории экстремального риска. Для данной группы риска следует рассмотреть как предпочтительную цель терапии достижение уровеня ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л (см. табл. 5.2). В ситуации недостаточной эффективности лечения «сильным» статином в максимальной дозе, клинические рекомендации требуют применения комбинации статина с эзетимибом. При этом следует отметить, что этот

шаг, вероятно, не позволит снизить ХС ЛНП до целевого уровня. На следующем этапе нужно будет рассмотреть возможность проведения лечения ингибитором PCSK-9 и/или афереза липидов.***Правильные ответы:*** Г. Менее 1,0 ммоль/л. В. Дополнить проводимую терапию эзетимибом.

6.4. Описанная симптоматика, вероятнее всего, связана со статинами, так как соответствует критериям статин-индуцированной миопатии (см. табл. 6.10.). Боли и слабость появились в течение первых 4-х недель терапии (3 балла), симметрично в области икроножных мышц (2 балла), уменьшились после отмены препарата (2 балла) и возобновились после назначения другого статина (3 балла). Сумма баллов — 10, согласно количественной шкале диагностики статин-индуцированной миопатии свидетельствует о вероятной связи симптомов с терапией статинами. Безусловно, наличие сопутствующей патологии (коксартроз и гипотиреоз) также могло сыграть негативную роль, повысив вероятность развития САМС.

Согласно определению, непереносимость статинов — это развитие побочных эффектов (чаще всего САМС) при использовании одного из статинов в высокой или максимальной дозе и второго — в любой дозе. В данном случае предпринимались попытки назначения пациенту розувастатина в высокой дозе, а также аторвастатина и питавастатина. Применение всех трех препаратов вызвало усиление болей и слабости в мышцах, а также нарастание активности КФК. Поскольку использование монотерапии эзетимибом не позволит достичь целевого снижения уровня ХС ЛНП, целесообразно рассмотреть возможность применения одного из ингибиторов ПКСК-9. Статины мы не сможем назначить даже в очень низких дозах из-за непереносимости (а кроме того, эффект такой терапии будет недостаточным). Использование фибратов также не позволит добиться необходимой степени снижения ХС ЛНП, кроме того, согласно инструкции по применению эзетимиба, комбинация фибрата с эзетимибом считается нежелательной. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Г. Симптомы, вероятнее всего, связаны с приемом статинов, и усугубляются наличием сопутствующей патологии. Вопрос 2 — В. Назначить ингибитор ПКСК-9.

6.5. У пациентки имеется серьезная ГХС (с уровнем ХС ЛНП более 10 ммоль/л), отягощенная по ССЗ наследственность, что позволяет установить диагноз определенной СГХС, даже в отсутствие подтверждающих генетических исследований. Поэтому пациентка, безусловно, нуждается в проведении активной липидснижающей терапии, однако ни один из зарегистрированных в настоящее время в РФ лекар-

ственных препаратов для снижения ХС нельзя использовать в период беременности и лактации. Согласно действующим рекомендациям первым «шагом» терапии является назначение статинов в высокой/макимально переносимой дозе, затем при недостаточной эффективности — добавление второго препарата (эзетимиба), а затем и третьего (ингибитора ПКСК-9). Однако при таком высоком исходном уровне ХС ЛНП маловероятно достижение целевого уровня ХС ЛНП при использовании монотерапии статинами (даже в максимальной дозе), поэтому более эффективной и безопасной могла бы быть тактика назначения комбинации статина и эзетимиба. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — В. Медикаментозная терапия, безусловно, показана, но препараты могут быть назначены только после окончания периода лактации. Вопрос 2 — А. комбинацию высокой дозы статина и эзетимиба.

6.6. Назначение липидоснижающей терапии у пациентов старших возрастных групп является сложной задачей и требует индивидуального подхода. Именно в отношении этой категории мнения экспертов и практикующих врачей могут значительно разняться, и рекомендации предписывают достаточно гибкую тактику.В данном случае мы решаем вопрос о проведении липидснижающей терапии в рамках первичной профилактики ССЗ. С одной стороны, при уровне ХС ЛНП выше 4,9 ммоль/л обоснованным выбором является применение медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ХС ЛНП (ниже 1,8 ммоль/л для высокого риска ССЗ). С другой стороны, такая тактика предписывается как обязательная пациентам в возрасте до 75 лет, а для лиц более старшей возрастной группы, согласно рекомендациям НОА по коррекции ДЛП 2020 г., препараты *могут быть* назначены (класс доказанности — IIA, уровень — B). Было бы правильным учесть также и желание (или нежелание) пациентки, как это предписывается рекомендациями AHA/ACC 2019 г. по первичной профилактике ССЗ. Во всех рекомендациях специально оговаривается необходимость использования максимально безопасного использования препаратов: инициация терапии с низких доз, постепенное их повышение, учет возможных межлекарственных взаимодействий и состояния систем и органов организма. В данном случае если будет принято решение о медикаментозной коррекции ГХС, правильнее всего начать с минимальной (начальной) дозы статины или комбинации низкой дозы с эзетимибом, что позволило бы с большей вероятностью достичь целевого уровня ХС ЛНП. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Б. Гиполипидемическая терапия может быть назначена, но следует учесть желание/нежелание пациентки. Вопрос 2 — А. Комбинацию низкой дозы статина и эзетимиба или Б. статин в начальной дозе.

6.7. Анализ представленных данных анамнеза, физикального и лабораторного исследования позволяет отнести пациента в категории высокого риска развития фатальных ССЗ. Если проводить расчет по шкале SCORE, то для курящего мужчины до 50 лет, с АД 146/90 мм рт. ст. и уровнем общего ХС 6,8 ммоль/л риск фатального ССЗ составляет от 2 до 4%, что соответствует умеренному риску. Но у пациента есть проявления метаболического синдрома: нарушенная толерантность к углеводам, ожирение, а также микроальбуминурия и некоторое снижение СКФ как вероятные проявления нефропатии. Все это позволяет повысить категорию риска до высокого. В этом случае только использование статинов позволит существенно снизить уровень ХС ЛНП и СС-риски. Назначая терапию статинами, необходимо учитывать факт наличия у пациента крайне высокого риска развития СД (наследственную предрасположенность, ожирение, НТГ). Именно поэтому предпочтительным препаратом является питавастатин, который, по данным некоторых исследований, реже приводит к ухудшению гликемического контроля. В то же время питавастатин не относится к «сильным» статинам и маловероятно, что даже максимальная доза 4 мг сможет обеспечить снижение уровня ХС ЛНП более чем на 60% для достижения целевого уровня менее 1,8 ммоль/л. Усилить эффект статина можно используя комбинацию с эзетимибом. Помимо назначения медикаментозной липидснижающей терапии пациенту следует отказаться от курения, ограничить употребления алкоголя, соблюдать гиполипидемическую диеты, повысить физическую активность. Весьма вероятно, что это поможет снизить массу тела. Кроме того, необходимо выполнить дополнительные обследования для уточнения характера поражения печени (учитывая увеличение ее размеров и повышение активности АЛТ), а также для исключения АССЗ (такие как скрининг коронарного кальция, тест на толерантность к физической нагрузке, сканирование артерий шеи) и оценки степени поражения органов-мишеней (ЭхоКГ, офтальмоскопия, функция почек). Вероятнее всего, после получения результатов обследования может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — А. Вопрос 2 — Показана. Г. Дополнительное обследование для исключения АССЗ, поражения органов-мишеней и печени, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, соблюдение гиполипидемической диеты, повышение физической активности, снижение массы тела, прием гипотензивной и гиполипидемической терапии, метформина.

6.8. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения

атеросклероза Российские рекомендации (VII пересмотр) бессимптомное увеличение активности КФК менее 10 верхних границ нормы не требует изменения режима проводимой терапии. В то же время пациент должен быть информирован о возможных симптомах миопатии и необходимости при их появлении безотлагательно обратиться к врачу. Контроль симптомов миопатии и активности КФК в такой ситуации должен быть регулярным. ***Правильный ответ:*** Д. Продолжать терапию статином в той же дозе. Предупредить пациента о возможных симптомах миопатии. Регулярно контролировать симптомы и активность КФК.

6.9. Болевой синдром, описываемый пациенткой, не характерен для миопатии на фоне приема статинов, так как имеется асимметричное поражение, а симптомы развились позже 12 недель от начала приема препарата и не являются постоянными и возникают после интенсивной работы на приусадебном участке. В то же время значительное повышение активности КФК (более 4 верхних границ нормы) требует внимания. В соответствии с клиническими рекомендациями лечение может быть продолжено в том же объеме, однако контроль активности КФК следует выполнить через 2 недели (не позднее 6 недель). При этом важно исключить возможные причины временного повышения активности фермента, такие как физическая нагрузка накануне сдачи крови на анализ.

Правильный ответ: Е. Продолжать терапию статином в той же дозе. Контроль активности креатинфосфокиназы назначить через 2–6 недель.

6.10. Сочетание миопатии с повышением активности КФК более 4-х верхних границ нормы требует отмены статина. В данной клинической ситуации целесообразен перерыв в терапии статинами на 6 недель с последующим контролем активности КФК. Когда лабораторные данные позволят возобновить терапию статинами, в соответствии с клиническими рекомендациями, следует рекомендовать низкие дозы другого «сильного» статина. ***Правильный ответ:*** В. Прекратить терапию статином. Контроль активности КФК назначить через 6 недель. Возобновить лечение другим «сильным» статином после нормализации активности КФК.

6.11. В соответствии с клиническими рекомендациям по артериальной гипертензиии у взрослых 2020 г., всем пациентам моложе 50 лет при наличии АГ 2 и 3 степени следует назначать антигепертензивную терапию одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни в соответствии с общими принципами (IIa, C). С учетом выраженной ГТГ и высокого риска развития острого панкреатита помимо

диеты и отказа от алкоголя показано назначение фибрата (Трайкор 145 мг/сутки) на первом этапе липидоснижающей терапии. В дальнейшем, вероятнее всего, понадобится проведение комбинированной терапии фибрата и статина, так как у пациента имеется также серьезная ГХС. Показатели уровня глюкозы натощак свидетельствуют о высокой вероятности сахарного диабета (диагноз должен быть подтвержден повторным исследованием углеводного обмена). В данном случае потребуется подбор сахароснижающей терапии с учетом категории СС-риска и наличия осложнений диабета. ***Правильный ответ:*** В. Помимо изменения образа жизни показаны антигипертензивные препараты, сахароснижающий препарат и гиполипидемическая терапия.

6.12. Поскольку у обоих родителей ребенка высокий уровень ХС, а у матери высока вероятность СГХС, нельзя исключить риск развития гомозиготной формы СГХС, тем более что уже в возрасте 6 лет уровень общего ХС у девочки превышает этот показатель у родителей. Необходимо выполнить генетическое исследование для выявления мутаций генов, ответственных за развитие СГХС: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1. Согласно рекомендациям НОА по коррекции ДЛП 2020 г. и Российских рекомендаций по диагностике и лечению больных СГХС 2018 г. терапия статинами должна быть назначена ребенку с СГХС в возрасте 8–10 лет. Инструкции по применению розувастатина позволяют использовать этот препарат с 8 лет, аторвастатин может быть назначен с 10 лет. Подбор доз осуществляется постепенно, для достижения целевого уровня ХС ЛНП < 4,0 ммоль/л — в возрасте до 10 лет, у детей старше 10 лет — < 3,5 ммоль/л. При подтверждении гомозиготной формы СГХС или наличии двух и более мутаций в различных генах (компаунд-мутаций), могущих привести к формированию фенотипа гомозиготной СГХС, лечение ребенка следует начинать раньше, чем у ребенка с гетерозиготной формой СГХС. Естественно, лечение следует проводить под контролем врача-педиатра. Более безопасной является терапия секвестрантами желчных кислот, однако в настоящее время в РФ препараты этого класса не зарегистрированы. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — А. Да, необходимо выполнить генетическое исследование. Вопрос 2 — В. Вопрос о липидснижающей терапии зависит от результатов генетического анализа.

6.13. По данным представленных результатов исследования липидного спектра, у пациента имеется смешанная ДЛП: выраженная ГТГ в сочетании с выраженной ГХС, а также гипоальфахолестеринемия. Следуя рекомендациям НОА по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VIIпересмотра 2020 г., при выявлении ГТГ и ГХС в качестве препарата первого выбора предписывается назначение статинов

(I, B) до достижения целевого уровня ХС ЛНП, а при сохранении уровня ТГ выше 2,3 ммоль/л — к терапии добавляются фибраты. В то же время, поскольку уровень ТГ у пациента более 5,0 ммоль/л, высока вероятность развития панкреатита. Поэтому коррекция ГТГ должна быть начата одновременно с терапией, направленной на снижение ХС ЛНП. С учетом сопутствующей патологии более безопасным является назначение статина в высокой, но не максимальной дозировке в комбинации с фенофибратом 145 мг, при хорошей переносимости терапии и недостаточной эффективности доза статина может быть увеличена. ***Правильный ответ:*** В. Розувастатин 20 мг + фенофибрат 145 мг.

6.14. Поскольку выраженное повышение уровня ХС выявлено у пациентки в возрасте 56 лет, а ранее показатель соответствовал пограничному уровню, вероятность генетически обусловленной ГХС довольно мала. Также против этого предположения указание на отсутствие наследственной отягощенности по ССЗ и случаев повышения ХС у родственников больной. Для ДЛП, развивающейся у женщин период пери- и постменопаузы, характерно повышение уровня ХС ЛНП и ТГ, что и было выявлено при выполнении липидограммы. Конечно, нельзя не принимать в расчет также и вероятные погрешности в диете, однако вклад этого фактора представляется не столь значимым, как изменение гормонального статуса. В данном случае мы решаем вопрос о проведении липидснижающей терапии в рамках первичной профилактики ССЗ. Поскольку уровень ХС ЛНП не превышает 4,9 ммоль/л, назначение медикаментозной терапии может быть рассмотрено в том случае, если рекомендации по соблюдению здорового образа жизни (в данном случае необходимо рекомендовать, прежде всего соблюдение гиподипидемической диеты) не позволят достичь целевого уровня ХС ЛНП (ниже 3,0 ммоль/л для низкого риска ССЗ, согласно рекомендациям НОА по коррекции ДЛП 2020 г. (класс доказанности — II A, уровень — A). С другой стороны, если при выполнении дополнительных исследований, прежде всего — определения Лп(а), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и обследования по поводу артериальной гипертензии, пациентка будет отнесена в более высокой категории риска, тактика назначения гиполипидемической терапии может быть пересмотрена. Также целесообразно выполнить исследование тиреоидных и половых гормонов для возможной их коррекции при необходимости. ***Правильные ответы:*** Вопрос 1 — Б. Вероятнее всего, вторичная дислипидемия в посменопаузе. Вопрсо 2 — Г. Для решения вопросы о назначении терапии надо провести дополнительные обследования и «тестирование диетой».

7.1. Выявление атеросклеротической бляшки у пациентки 24 лет, получающей максимально возможную гиполипидемическую терапию, говорит о тяжелом течении СГХС и плохом прогнозе. В таком случае проведение афереза липидов целесообразно (I, A). ***Правильный ответ*:** А. Да.

7.2. Гиперлипопротеидемия (а) более 60 мг/дл является предиктором быстрого прогрессирования атеросклероза, сопоставимым по значимости с СГХС. У больных с ИБС и недостаточным эффектом медикаментозного лечения следует рассмотреть возможность эфферентной терапии (I, B). ***Правильный ответ:*** А. Да.

7.3. Пациентам, перенесшим реваскуляризацию и имеющих дислипидемию, рефрактерную к терапии, можно рекомендовать проведение афереза липидов с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов (II a, C). ***Правильный ответ*:** А. Да.

Ключи к ответам на вопросы итогового программированного контроля

Блок 1	А Б А	Блок 11	Б А В
Блок 2	В В В	Блок 12	Г Б А
Блок 3	А Г Г	Блок 13	Г А Б
Блок 4	Б А Б	Блок 14	В А В
Блок 5	В Г Г	Блок 15	А Б В
Блок 6	В В Г	Блок 16	А В Б
Блок 7	Б Б Г	Блок 17	Б Г Г
Блок 8	Б А Б	Блок 18	Г А В
Блок 9	А В А	Блок 19	В А В
Блок 10	Б В В	Блок 20	В Г А

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Работа выполнена в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации № 220 и Соглашения от 30.06.2022 № 075–15–2022–1110 о предоставлении Правительством РФ из федерального бюджета гранта в форме субсидии на государственную поддержку научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, и содержит результаты научных исследований Лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ.

В. С. Гуревич, С. А. Уразгильдеева, А. В. Трегубов, М. В. Музалевская

АТЕРОГЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

(диагностика, профилактика и лечение)

Учебное пособие

Подписано в печать с оригинал-макета 23.08.2022
Тираж 500 экз.
Заказ № 22333
Отпечатано в ООО «Типография «НП-Принт»
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., дом 15