

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, М. В. Ежов, А. Б. Попова,
Д. Н. Нозадзе, М. Ю. Зубарева

ДИСЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Учебное пособие для слушателей, обучающихся по программе
дополнительного профессионального образования по специальностям
«Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия», «Лучевая диагностика»

ISBN 978-5-90363-388-3

УДК 616.13 004.6 07 08(07) (035.3)

ББК 54.101 77 1

Дислипидемии и атеросклероз / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, М. В. Ежов, А. Б. Попова, Д. Н. Нозадзе, М. Ю. Зубарева. – Москва: ООО «ПатиСС», 2020 – 57 с. (Учебное пособие для слушателей, обучающихся по программе дополнительного профессионального образования по специальностям «Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия», «Лучевая диагностика»).

Утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России от 26 мая 2020 г., Протокол № 6.

Рецензенты:

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением Городской клинической больницы № 51, президент Национальной лиги кардиологической генетики.

Проваторов Сергей Ильич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Авторы:

Игорь Владимирович Сергиенко

Д. м. н., профессор, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ, директор Национального общества по изучению атеросклероза

Алексей Аркадьевич Аншелес

Д. м. н., с. н. с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ

Марат Владиславович Ежов

Д. м. н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза

Анна Борисовна Попова

К. м. н., н. с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ

Диана Нодариевна Нозадзе

К. м. н., н. с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ

Марина Юрьевна Зубарева

К. м. н., н. с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ

Аннотация

Учебно-методическое пособие содержит современные данные об этиологии дислипидемий, о механизмах развития атеросклероза. Подробно рассмотрена современная гиполипидемическая терапия.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
Атеросклероз как основной фактор ИБС и цереброваскулярной патологии	5
Патогенетические механизмы атеросклероза	5
Роль липидов и липопротеидов	7
Классификация дислипидемий	10
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	12
Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска	12
Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений	13
Категории риска сердечно-сосудистых осложнений	15
Экстремальный риск сердечно-сосудистых осложнений	16
Клиническая оценка состояния пациента	18
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	20
Липидный профиль	20
Профилактика и лечение атеросклероза и дислипидемий	21
Немедикаментозная терапия	21
Медикаментозная гиполипидемическая терапия	24
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ	34
Тактика лечения пациентов экстремального риска	34
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ	40
Этиология и распространенность СГХС	40
Лечение семейной гиперхолестеринемии	43
Экстракорпоральные методы в терапии дислипидемий	44
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА	46
ОТВЕТЫ	50
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FDA	– Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration)	ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
HbA1c	– гликированный гемоглобин	ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
PCSK9	– пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)	ЛОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
SCORE	– системная оценка коронарного риска Systematic COronary Risk Evaluation	Лп(а)	– липопротеид (а)
АГ	– артериальная гипертензия	ЛПП	– липопротеиды промежуточной плотности
АД	– артериальное давление	МС	– метаболический синдром
АКШ	– аортокоронарное шунтирование	СГХС	– семейная гиперхолестеринемия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза	СД 2	– сахарный диабет 2 типа
АСБ	– атеросклеротическая бляшка	СЖК	– секвестранты желчных кислот
АССЗ	– атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (ASCVD)	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
АСТ	– аспартатаминотрансфераза	СРБ	– С-реактивный белок
АТФ	– аденозинтрифосфат	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
АФК	– активные формы кислорода	ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения	ССР	– сердечно-сосудистый риск
ГЛП	– гиперлипидемия	ТГ	– триглицериды
ГМГ-КоА-редуктаза	– 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	ФР	– факторы риска
ДЛП	– дислипидемия	ХБП	– хроническая болезнь почек
ДС	– дуплексное сканирование	ХМ	– хиломикроны
ЖК	– жирные кислоты	ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС	– холестерин
ИМ	– инфаркт миокарда	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	– индекс массы тела	ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
КА	– коронарные артерии	ХС Л(О)НП	– холестерин липопротеидов (очень) низкой плотности
КАГ	– коронароангиография	ХС не-ЛВП	– холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности
КФК	– креатинфосфокиназа	ЦУ	– целевой уровень
		ЧСС	– частота сердечных сокращений
		ЭК	– эндотелиальные клетки

ПРЕДИСЛОВИЕ

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР ИБС И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. К другим менее распространенным причинам возникновения ишемической болезни сердца относят патологию микроциркуляторного русла миокарда и коронарный вазоспазм.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) атеросклероз – это переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоте или же к непосредственной манифестации инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, внезапной смертью. В результате образования и роста атеросклеротической бляшки (АСБ) происходит постепенное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий. Однако часто первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) становится инфаркт миокарда или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии. В таких случаях причиной тромбоза артерии является разрыв истонченной покрышки АСБ с обнажением ее тромбогенного липидного ядра.

Помимо гиперхолестеринемии, приводящей к развитию атеросклероза, к факторам риска развития ИБС относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Основным элементом атеросклеротического поражения является АСБ. По мере увеличения объема она вызывает сужение просвета артерии и способствует нарушению кровотока. Накопление липидов в сердцевине бляшки

сопровождается увеличением ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях может разорваться. Разрыв бляшки сопровождается активацией коагуляционного каскада крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда, и появлением характерных клинических проявлений ишемии органа, кровоснабжаемого пораженной артерией.

АСБ могут быть стабильными и нестабильными. Такая дифференциация для клинициста даже более важна, чем степень стенозирования артерии. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрышкой, богатой коллагеном. Такие АСБ медленно растут в течение многих лет, они могут не оказывать значимого влияния на кровоснабжение органов. Нестабильные бляшки характеризуются тонкой (< 65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрышки клетками воспаления, в основном макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками), крупным липидным ядром ($> 40\%$ от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро.

Ранним триггером атерогенеза является повреждение эндотелия различными факторами, действующими со стороны просвета артерии. Эти же факторы обуславливают высвобождение синглетного кислорода, что сопровождается окислением липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Окисленные ЛНП проникают в субинтимальное пространство и захватываются макрофагами. Активные формы кислорода (АФК) воздействуют на эндотелиальные клетки (ЭК) и вызывают их активацию. Активированные ЭК продуцируют молекулы клеточной адгезии и хемокины. Это способствует адгезии лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные ЛНП и потенцируют воспаление в сосудистой стенке. Макрофаги по мере накопления в них липидов превращаются в пенистые клетки. Эти клетки на первом этапе формирования атеросклероза, накапливаясь в интиме, образуют липидные пятна и полосы (стадия липоидоза) и становятся основой липидного ядра будущей бляшки.

По мере прогрессирования атеросклероза в участках отложения липидов разрастается соединительная ткань, чему способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза) в основном пенистых клеток, перегруженных липидами. Кроме того, могут быть активированы процессы, ведущие к неоваскуляризации ядра АСБ. При этом вновь образованные сосуды обладают повышенной проницаемостью и ломкостью, что ведет к кровоизлиянию в ядро бляшки и развитию локального воспаления. При этом вновь образованные сосуды являются неполноценными, что проявляется их повышенной проницаемостью. Одновременно с этим происходит

рост соединительной ткани в районе атеросклеротического поражения. Количество клеточных элементов в ней уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас (покрышку) атеросклеротической бляшки, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда. Так формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и, по мере увеличения в объеме, нарушающая кровоток в нем.

Клиническое и прогностическое значение сформировавшейся АСБ во многом зависит именно от структуры ее фиброзной покрышки и размеров липидного ядра. При длительном формировании бляшки ее фиброзная покрышка обычно хорошо выражена, меньше подвержена повреждению и разрывам. При этом отмечается постепенное сужение просвета артерии, которая подвергается компенсаторному ремоделированию. При таком течении процесса кровотока в участке атеросклероза может не изменяться в течение длительного времени, и признаки ишемии у пациента будут отсутствовать. Однако по мере роста бляшки компенсаторные резервы артерии к ремоделированию ослабевают, и бляшка выступает в просвет сосуда, постепенно блокируя кровоток. В случае поражения коронарных артерий происходит постепенное прогрессирование стенокардии.

В некоторых случаях, обычно на относительно ранних стадиях формирования бляшки, ее липидное ядро хорошо выражено (до 30% и более от общего объема бляшки), а соединительнотканная капсула сравнительно тонкая и может легко повреждаться под действием различных факторов. Такие АСБ могут стать источником формирования эмболов (микротромбы, частицы самой АСБ), а атероматозное изъязвление служит основой для образования тромба. Эмболия частицами нестабильной АСБ может возникать как осложнение хирургических операций на аорте, при проведении ангиографии, тромболитической терапии.

Завершающей стадией атеросклероза является атерокальциноз – отложение солей кальция в атероматозные массы, межучточное вещество и фиброзную ткань, что существенно увеличивает плотность АСБ. Следует отметить, что при равномерном отложении кальциноз не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, тогда как гетерогенная кальцификация АСБ увеличивает риск подобных осложнений.

РОЛЬ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ

К липидам крови относят холестерин, триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и свободные жирные кислоты (ЖК). Все они имеют важное биологическое значение. Холестерин (ХС) – обязательный компонент всех клеточных мембран, он также участвует в синтезе стероидных, половых гормонов,

в образовании желчных кислот. Эфиры холестерина, которые образуются при этерификации свободного холестерина с присоединением радикала жирной кислоты под действием фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), представляют наиболее активную метаболическую часть холестерина. Они секретируются гепатоцитами в кровоток в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП).

Примерно треть суточной потребности в холестерине (700–800 мг) обеспечивается за счет поступающей в организм пищи. Холестерин всасывается в тонком кишечнике, участвуя в образовании хиломикронов (ХМ). Оставшиеся две трети необходимого холестерина (1500–1600 мг) синтезируются в гепатоцитах из ацетил-КоА путем нескольких последовательных реакций. Продуктами катаболизма холестерина являются нейтральные стеринны и желчь. Желчные кислоты не только играют важную роль в процессе пищеварения, они всасываются в тонком кишечнике обратно в кровь и поступают в печень, представляя собой дополнительный материал для ресинтеза холестерина.

Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. В норме они депонируются в жировой клетчатке (висцеральной и подкожной). При эмоциональном стрессе, значительной физической нагрузке они подвергаются липолизу, в результате чего образуются свободные жирные кислоты, которые поглощаются клетками мышечной ткани в качестве субстрата для окисления в митохондриях и выработки энергии (синтеза АТФ). Вскоре после приема пищи концентрация ТГ в крови становится максимальной, а через 10–12 ч возвращается к исходному уровню. Однако при патологических состояниях, например при дефекте гена постгепариновой липопротеинлипазы или при сахарном диабете, гипертриглицеридемия сохраняется длительное время и может способствовать развитию атеросклероза.

Фосфолипиды являются составной частью клеточных мембран и различных липопротеидов. К фосфолипидам также относятся такие полярные липиды, как фосфатидилхолин и сфингомиелин. В последнее время интенсивно изучается фермент липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Лп-ФЛА₂). Она секретируется лейкоцитами и проявляет свое действие в составе циркулирующих в крови липопротеидов. Лп-ФЛА₂ гидролизует фосфолипиды поверхностного монослоя окисленных ЛНП, образуя при этом эндогенные медиаторы воспаления – лизофосфатидилхолин и окисленные неэтерифицированные жирные кислоты, которые задействованы в патогенезе атеросклероза.

Липиды являются гидрофобными веществами и не могут переноситься кровью в растворенном виде. В крови и межклеточной среде их переносят специфичные транспортные макромолекулы – липопротеиды в форме липидно-белковых комплексов сферической формы, сформированных по единому принципу, но имеющих разную структуру. В центре липопротеидов

располагаются гидрофобные молекулы эфиров ХС и ТГ, снаружи, в виде монослоя, – свободный (неэтерифицированный) холестерин, фосфолипиды и апобелки.

Липопротеидные частицы различаются по размерам, плотности, количеству входящих в их состав ХС и ТГ. Компонентами липопротеидной частицы являются специфические апобелки, которые выполняют двоякую роль: с одной стороны, обеспечивают взаимодействие липопротеидов с соответствующими рецепторами в печени и других тканях, с другой – регулируют скорость реакций липолиза липопротеидных частиц, богатых ТГ.

Основными липопротеидами плазмы, в порядке возрастания их гидратированной плотности и уменьшения размеров, являются: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Среди последних выделяют две подфракции: ЛВП2 и ЛВП3.

Особое место принадлежит липопротеиду (а) (Лп(а)). Лп(а) представляет собой конъюгат ЛНП со специфическим апобелком (а), который по своей структуре имеет сходство с плазминогеном и, следовательно, может влиять на процесс фибринолиза, подавляя его. Уровень Лп(а) рекомендуется определять у лиц с семейным анамнезом, отягощенным по заболеваниям, связанным с атеротромбозом. До настоящего времени, за исключением никотиновой кислоты и антител к пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), нет препаратов, которые эффективно снижали бы уровень Лп(а). Оптимальный уровень Лп(а), по данным Европейского консенсуса (2010), не должен превышать 50 мг/дл.

В клинической практике и в эпидемиологических исследованиях для оценки степени риска определяют уровни в крови общего ХС, ХС ЛНП и ЛВП, а также ТГ. В сомнительных случаях, например при нормальных значениях перечисленных показателей у больного с ИБС, определяют уровни Лп(а) и апобелков, которые могут более точно охарактеризовать атерогенную дислипидемию. В клинической практике для дополнительной оценки атерогенности липопротеидного профиля плазмы определяют соотношение ХС, не связанного с ЛВП, к ХС ЛВП (индекс атерогенности А. Н. Климова):

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}}{\text{ХС ЛВП}}$$

Соотношение ≤ 3 считается оптимальным, при значениях > 5 риск развития атеросклероза существенно возрастает.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Дислипидемии (ДЛП), то есть состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) состояниями. Дислипидемии классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. Основными причинами вторичных дислипидемий являются дислипидемии вследствие сахарного диабета (СД), гипотиреоза, хронической почечной недостаточности (ХПН). В настоящее время ВОЗ принята классификация Fredrickson (1967), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (табл. 1). Следует подчеркнуть, что данная классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип дислипидемии вне зависимости от того, является она приобретенной или наследственной.

Таблица 1. Классификация дислипидемий (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

Фенотип		Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре гиперлипидемий
I	a	Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы	ХМ	ТГ	?	< 1
	b	Наследственный дефицит аполипо СII				
	c	Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора				
II	a	Полигенная наследственная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	b	Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III		Наследственная дисбета-липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	< 1
IV		Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V		Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

В 2019 году вышли новые рекомендации ESC по ведению пациентов с дислипидемиями с целью снижения рисков ССО. Обновленные Российские рекомендации НОА (VII пересмотр) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза максимально унифицированы с европейскими по целевым уровням ХС ЛНП. В соответствии с ними в таблице 2 приведены липидные параметры, которые рассматриваются как оптимальные для предупреждения ИБС и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом на популяционном уровне. При этом границы нормальных показателей липидного спектра зависят от региона, особенностей питания, наличия других факторов риска.

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров в популяции

	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	< 5,0	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	≤ 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины – > 1,0; женщины – > 1,2			
ТГ, ммоль/л	≤ 1,7			

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Среди причин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска		Класс	Уровень
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет II типа	Глюкоза натощак: капиллярная кровь > 6,1 ммоль/л, венозная кровь > 7,0 ммоль/л	I	C
Раннее начало ИБС, цереброваскулярных заболеваний, атеросклеротических заболеваний периферических сосудов у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	ИМ или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	Па, Пб и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, ИМТ > 30 кг/м ²	I	C
Хроническое заболевание почек	ХПН со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	I	C

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Выявление факторов риска (ФР) имеет важное значение, поскольку дает возможность определить вероятность развития или прогрессирования болезни в течение ближайших 10 лет у конкретного больного. В странах Европы для оценки сердечно-сосудистого риска и развития смертельного исхода от ССЗ применяется шкала SCORE (англ.: Systematic Coronary Risk Evaluation). Она учитывает такие параметры, как пол, возраст, статус курения, систолическое АД, уровень общего ХС. Шкалы SCORE различаются для стран с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью, для жителей РФ необходимо использовать шкалу для стран с высоким риском. Шкала SCORE позволяет оценить примерный риск смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. В соответствии с последними изменениями, внесенными в Европейские рекомендации по коррекции дислипидемий, шкала SCORE позволяет оценить не только вероятность смерти от ССЗ, но также и риск развития ИБС, который у мужчин примерно в 3 раза, а у женщин в 4 раза выше, чем риск развития сердечно-сосудистой смерти. Эти изменения сделаны с целью возможности сопоставления оценки риска по шкале SCORE с другими международными шкалами и прежде всего с Фрамингемской шкалой, в которой оценивается риск развития ИБС в течение ближайших 10 лет. Следовательно, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3 для мужчин и на 4 для женщин, что составляет 15% и 20% соответственно.

Шкала SCORE предназначена для стратификации ССР у лиц без клинических проявлений атеросклероза. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза, при наличии признаков бессимптомного атеросклероза (по данным инструментальных методов обследования), у лиц с подтвержденным ССЗ (например, ИМ, инсульт в анамнезе), СД 2 типа или 1 типа с микроальбуминурией, семейной гиперлипидемией, тяжелой АГ, ХПН оценку риска по шкале SCORE проводить не следует, поскольку такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной терапии, направленной на коррекцию ФР.

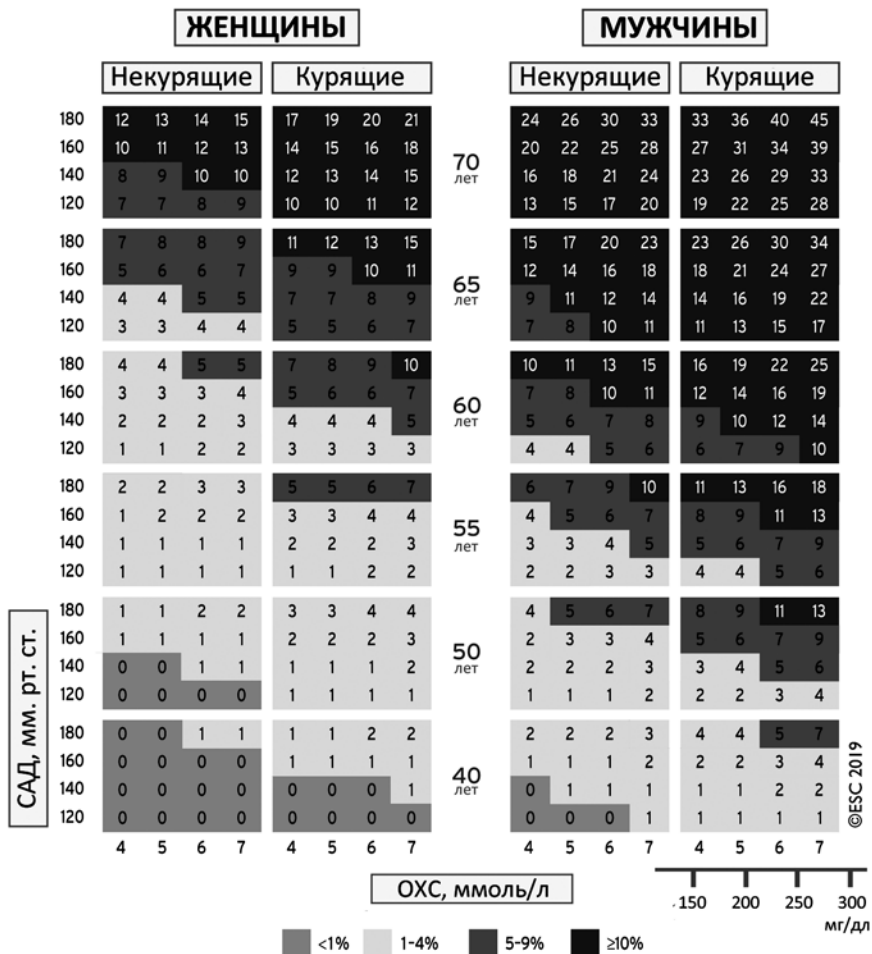


Рисунок 1. Шкала SCORE (риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет) для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС, уровень ХС ЛВП не учитывается. По сравнению с предыдущей версией (2016) внесены следующие коррективы: диапазон возраста расширен до 70 лет, учтено взаимодействие между возрастом и каждым из остальных факторов риска, что снизило переоценку риска у пожилых пациентов по сравнению с оригинальной шкалой SCORE, удален уровень ОХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты в любом случае требуют дополнительного обследования

К недостаткам шкалы SCORE можно отнести возрастные ограничения, отсутствие включения субклинического атеросклероза периферических артерий в стратификацию риска, неучет других факторов риска (наследственность, СГХС, Лп(а)). В шкале SCORE имеется деление пациентов только на курящих и некурящих, поэтому не до конца ясно, как оценивать риск при прекращении пациентом курения, каким образом учитывать длительность и интенсивность курения.

КАТЕГОРИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Оценка категории риска важна для выработки оптимальной тактики ведения и наблюдения пациента, для использования эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов в профилактике и лечении. В соответствии с европейскими (ESC/EAS, 2019) и российскими Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, 2020) рекомендациями по коррекции дислипидемии выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

КАТЕГОРИЯ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

- Документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ, ASCVD), установленное клинически и/или по результатам диагностических исследований. АССЗ включают в себя перенесенный острый коронарный синдром (ОКС), стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий. АССЗ по данным исследований включает выявление значимой АСБ (стеноз > 50%) в коронарных (по данным инвазивной КАГ или КТ-коронарографии) или сонных артериях (по данным дуплексного сканирования)
- СД с поражением органов-мишеней (а именно – микроальбуминурией, ретинопатией или нейропатией) или наличием трех или более ФР, а также СД 1 с ранним началом и длительностью > 20 лет.
- Пациенты с выраженной хронической болезнью почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²).
- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE $\geq 10\%$.
- Пациенты СГХС с наличием хотя бы одного ФР (и тем более с наличием АССЗ).

КАТЕГОРИЯ ВЫСОКОГО РИСКА

- Пациенты с одним выраженным фактором риска, в частности с уровнем ОХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л или с уровнем АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.
- Пациенты с СГХС без ФР.
- Пациенты с АСБ в любой артерии, стенозирующей просвет на 25–49%.
- Пациенты с СД 1 или 2 типа длительностью > 10 лет или с наличием ФР без поражения органов-мишеней.
- Пациенты с умеренным течением ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73м²).
- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 5–9%.

КАТЕГОРИЯ УМЕРЕННОГО РИСКА

- Молодые пациенты (СД 1 – < 35 лет, СД 2 – < 50 лет) с длительностью течения диагностированного СД < 10 лет и без ФР.
- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 1–4%.

КАТЕГОРИЯ НИЗКОГО РИСКА

- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 0%.

Это, как правило, лица молодого возраста безотягощенной наследственности. В большинстве случаев они не нуждаются в проведении специальных методов обследования.

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Как известно, категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включает достаточно обширную категорию пациентов, среди которых имеются пациенты с наличием нескольких патологий. Их сочетание несомненно значительно увеличивает риск развития осложнений. К очень высокой категории риска можно отнести как пациента с ИБС, так и больного, у которого имеется сочетание ИБС с СД 2 и недостаточностью кровообращения. Однако сердечно-сосудистый риск во втором случае будет значительно выше. Сочетание СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием значительно ухудшает прогноз. В связи с этим в последнее время в лечении СД 2 происходит переход от «глюкоцентрического» подхода к более глобальной тактике, основной целью которой является снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Важными становятся не столько абсолютные уровни глюкозы

плазмы натошак и HbA1c, сколько безопасность используемых в конкретном случае препаратов и их способность снижать частоту ССО. В 2017 году Национальным обществом по изучению атеросклероза были предложены более жесткие целевые уровни ХС ЛНП. У больных очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть 1,4 ммоль/л или ниже.

С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска для российской популяции.

КАТЕГОРИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО РИСКА

- Сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию (статины в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом) и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.
- Сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у мужчин моложе 55 лет или у женщин моложе 65 лет.
- Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом (АССЗ, в том числе: ИБС, стенокардия 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование), с СД 2.

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска классификация категорий риска сердечно-сосудистых осложнений приобретает вид, приведенный в таблице 4.

Таблица 4. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом категории экстремального риска

Риск	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	$\leq 1,4$, оптимально $\leq 1,0$
Очень высокий	$\leq 1,4$
Высокий	$\leq 1,8$
Умеренный	$\leq 2,6$
Низкий	$\leq 3,0$

Как видно из таблицы, у пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л. Однако имеются основания полагать, что ЦУ ХС ЛНП $\leq 1,0$ ммоль/л будет более предпочтительным. В настоящий момент доказательная база по более низкому целевому уровню ХС ЛНП только формируется, что не позволяет рекомендовать его в качестве обязательного.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

При обследовании пациента следует придерживаться основных принципов пропедевтики. Во время сбора анамнеза выясняют наличие признаков ИБС, СД, атеросклероза периферических артерий, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза особое внимание уделяют раннему проявлению ССЗ у родственников.

При осмотре больного необходимо обратить внимание на веки, на которых у лиц с дислипидемией можно увидеть ксантелазмы – плоские или слегка возвышающиеся над кожей образования желтого или оранжевого цвета. При осмотре глаз вокруг радужной оболочки можно наблюдать липидную дугу беловато-сероватого цвета. Это характерный признак гиперлипидемии, особенно если он встречается у лиц моложе 60 лет.

Очень важно обратить внимание на разгибательные поверхности кистей, локтей, коленей, а также на ахилловы сухожилия. У больных с наследственными нарушениями липидного обмена на этих участках тела можно обнаружить ксантомы. Выделяют кожные (туберозные), сухожильные и эруптивные ксантомы. Наличие ксантом ахилловых сухожилий является патогномичным признаком СГХС, а эруптивные ксантомы встречаются у больных с выраженной гипертриглицеридемией. В целом наличие ксантом свидетельствует в пользу наследственных нарушений липидного обмена. У таких больных ИБС может развиваться в возрасте 30–40 лет, а иногда и в более молодом возрасте.

При аускультации области сердца нередко выслушивается грубый систолический шум с наибольшей интенсивностью в области проекции аортального клапана. Этот шум обусловлен формирующимся стенозом устья аорты и уплотнением стенок аорты. При выслушивании других сосудистых областей иногда можно услышать шумы в области шеи (атеросклероз сонных артерий), в проекции брюшной аорты.

Дислипидемия характеризуется многообразием клинических проявлений от их полного отсутствия до классических признаков с наличием ксантом и сосудистых шумов. Врачу необходимо при сборе анамнеза уточнить, не было ли случаев раннего развития ИБС (равно как и любых ее проявлений) у ближайших родственников пациента – отца, матери, братьев, сестер; расспросить о наиболее значимых факторах риска ИБС – артериальной гипертензии, курении, сахарном диабете, ожирении, малоподвижном образе жизни. Также необходимо помнить, что атеросклероз и его осложнения развиваются чаще и раньше у лиц мужского пола.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

Оценка липидного профиля наиболее важна при обследовании пациентов с атеросклерозом или подозрением на его наличие. Следует обратить внимание на то, что дислипидемия отражает лишь вероятность развития или прогрессирования атеросклероза, являясь одним из факторов риска его развития. Кроме того, патологические изменения липидного спектра являются основанием для назначения соответствующей диеты и терапии. Для каждой категории риска существуют целевые уровни холестерина ЛНП как главного атерогенного фактора (табл. 5). Мониторирование показателей липидного профиля и достижение целевых уровней липидов позволяет во многих случаях остановить прогрессирование атеросклероза и стабилизировать состояние пациента.

Таблица 5. Уровни доказанности определения показателей липидного профиля у больных атеросклерозом

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
ОХС рекомендуется для оценки общего риска ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП рекомендуется для дополнительной оценки риска ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска ССО	I	C
ТГ – часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
ХС не-ЛВП и АпоВ может использоваться для оценки риска ССО при высоких значениях ТГ, при СД, ожирении, метаболическом синдроме, при очень низком уровне ХС ЛНП, АпоВ может быть альтернативой измерению ХС ЛНП	I	C
Лп(а) следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а) > 180 мг/дл. У таких лиц риск эквивалентен риску больных с гетерозиготной СГХС	IIa	C
Лп(а) следует измерять у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIa	C

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИСЛИПИДЕМИЙ

Применительно к атеросклерозу и дислипидемиям понятия «профилактика» и «лечение» в большой степени пересекаются и между ними нет четкой грани. Это связано с тем, что в лечении больных всех категорий риска, в том числе умеренного и низкого, большая роль уделяется коррекции факторов риска, то есть собственно профилактике. Терапия дислипидемий включает в себя два основных компонента

1. Немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни и на коррекцию основных факторов риска.
2. Медикаментозная терапия, к которой прибегают у больных очень высокого и высокого риска, а также у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с выраженной дислипидемией.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Немедикаментозная профилактика является крайне важной составляющей лечения. Ее вклад в предотвращение сердечно-сосудистых событий столь же высок, как и вклад медикаментозной терапии.

Немедикаментозная терапия включает

1. Соблюдение диеты
2. Контроль артериальной гипертензии
3. Прекращение курения
4. Повышение уровня физической активности
5. Адекватную терапию заболеваний, вызывающих вторичную дислипидемию (сахарный диабет, гипотиреоз, нефрит, хронический алкоголизм, ожирение и др.).

Диета является важным фактором коррекции дислипидемий. В случаях выраженной дислипидемии диета назначается совместно с врачом-диетологом. Основные принципы диетотерапии:

1. Ограничение насыщенных жиров и замена их ненасыщенными жирами (маслами), которые при этом должны составлять не более 40% от общего числа калорий.
2. Преобладание в диете сложных углеводов и грубой клетчатки (не менее 60% от общего числа калорий).
3. Ограничение поступающего с пищей холестерина (> 300 мг/сут, для больных высокого риска < 200 мг/сут).

В Российских рекомендациях по коррекции дислипидемии (VII пересмотр, 2019) приведены следующие диетические рекомендации, учитывающие все рациональные положения существующих диет

1. Следует употреблять разнообразную пищу. Калорийность рациона должна быть достаточной для поддержания нормального веса, предупреждать развитие ожирения или избыточной массы тела.
2. Предпочтение в диете должно отдаваться фруктам, овощам, бобовым, орехам, цельнозерновым крупам и хлебу, рыбе с высоким содержанием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).
3. Продукты, содержащие насыщенные жирные кислоты (НЖК) следует чаще заменять продуктами, содержащими моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, что обеспечивает содержание в рационе не более 35% общего жира, не более 1% трансжиров и не более 300 мг холестерина в сутки.
4. Потребление соли снизить до 5 г в сутки.
5. Возможно умеренное потребление алкоголя: до 20–30 г в день для мужчин и 10–20 г в день для женщин, с обязательным соблюдением безалкогольных дней. У больных с гипертриглицеридемией употребление алкоголя не рекомендуется.
6. Ограничить употребление сладостей и продуктов, содержащих сахар, особенно лицам с гипертриглицеридемией и метаболическим синдромом. Рекомендации ESC (2019), касающиеся диеты, приведены в таблице 6.

Отказ от курения часто оказывается непростой задачей для пациента. Однако врач должен активно убеждать пациента в необходимости прекращения курения, поскольку отказ от этой вредной привычки зачастую играет не менее важную роль в профилактике атеросклероза, чем прием медикаментов.

Вес тела и физическая активность. Избыточный вес способствует развитию дислипидемии. Избыточный вес определяется при индексе массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м², ожирение – при ИМТ > 30 кг/м². Критерием абдоминального ожирения является также окружность талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см.

Для поддержания нормальной массы тела пациентам с дислипидемией рекомендуется выполнять регулярные физические упражнения умеренной интенсивности и аэробной направленности. Постоянная тренировка ведет к снижению уровня ТГ и повышению уровня защитного ХС ЛВП, что в свою очередь сопровождается снижением АД, уменьшением инсулинорезистентности, улучшением функции эндотелия. Рекомендуемый уровень физической активности – 30–45 минут 3–4 раза в неделю на фоне ЧСС = 65–70% от максимальной для данного возраста. Максимальная ЧСС рассчитывается

по формуле: $220 - \text{возраст (годы)}$. Больным с ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировочных нагрузок подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста.

Таблица 6. Рекомендуемые продукты и способы их приготовления

	Предпочтительно	Умеренно	Избегать
Злаковые	Цельнозерновые культуры	Хлеб, рис, макароны, бисквиты, поп-корн	Жирная выпечка, маффины, пироги, круассаны
Овощи	Сырые или обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные на масле, или с майонезом
Бобовые	Чечевица, горох, бобы, соевые		
Фрукты	Свежие или замороженные	Сушеные, желе, джемы, в консервах, сорбеты, в мороженом, соки	
Сладости	Низкокалорийные	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи	Постное мясо, баранина, свинина, говядина, морепродукты, моллюски	Сосиски, салями, бекон, ребра, хот-доги, субпродукты
Диетические продукты, яйца	Обезжиренное молоко, йогурт	Молоко/сыр с низким содержанием жиров, яйца	Обыкновенные сыр, молоко, сливки, йогурт
Приправы	Уксус, горчица, безжировые заправки	Оливковое масло, маргарин, майонез, кетчуп, заправки	Трансжиры, твердые маргарины, пальмовое, кокосовое масло, жир бекона
Орехи		Все несоленые	Кокос
Вид приготовления	Гриль, варка, тушение	Жарка	Жарка в масле

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Гиполипидемическая терапия необходима для достижения целевых уровней (ЦУ) липидов. Обычно в качестве мишени используют уровень ХС ЛНП. Целевой уровень ХС ЛНП зависит от категории риска пациента. Важно не просто назначить гиполипидемический препарат, например статины, а снизить ХС ЛНП до определенного уровня.

К гиполипидемическим препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, относятся:

1. Ингибиторы синтеза холестерина – статины.
2. Ингибиторы всасывания ХС в кишечнике – эзетимиб.
3. Ингибиторы к PCSK9.
4. Производные фиброевой кислоты – фибраты.
5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.
6. Секвестранты желчных кислот.

Статины. Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу – ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Блокирование синтеза ХС на раннем этапе не вызывает накопления промежуточных метаболитов в этой многоступенчатой реакции, что во многом объясняет отсутствие токсических проявлений при терапии статинами. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. Уровень снижения ХС ЛНП в зависимости от дозы статинов показан на рисунке 2.

Ловастатин является продуктом ферментации грибов *Aspergillus terreus* и первым из статинов, одобренным американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 1987 г. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут после ужина, поскольку синтез ХС более интенсивно протекает в ночное время. Максимальный эффект проявляется через 10–14 дней от начала терапии. В настоящее время в связи с появлением других более эффективных статинов ловастатин в клинической практике назначается все реже.

Симвастатин по своей структуре близок к ловастатину и отличается от него наличием в молекуле всего лишь одной метильной группы. Однако по своей гиполипидемической активности симвастатин практически вдвое превосходит ловастатин. Симвастатин широко применяется в современной клинической

практике и назначается в дозе 20–40 мг/сут после ужина. Назначение симвастатина в дозе 80 мг/сут не рекомендуется из-за высокой вероятности развития побочных явлений (повышение уровней печеночных ферментов, миопатия).

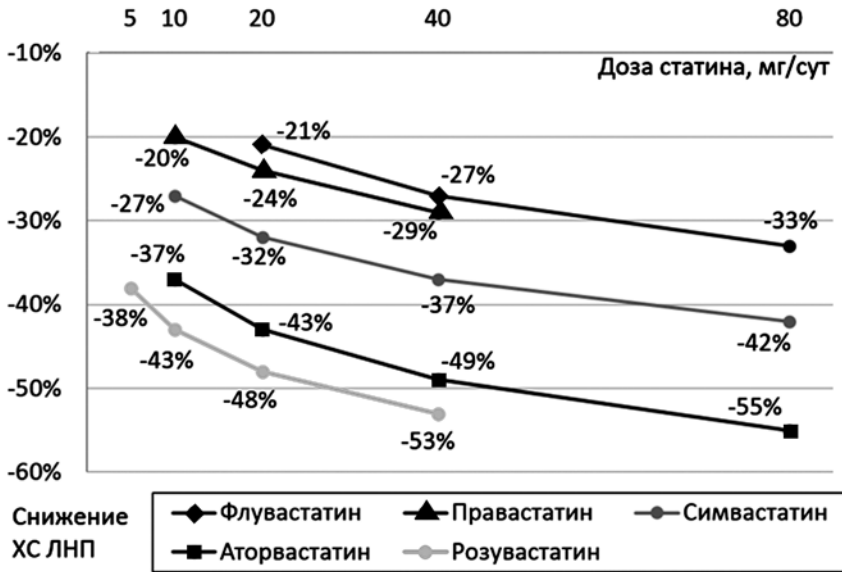


Рисунок 2. Снижение уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы различных статинов

Правастатин в отличие от ловастатина и симвастатина является активной лекарственной формой, то есть начинает действовать как ингибитор синтеза холестерина непосредственно при всасывании в кровь. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут, уровень ХС ЛНП снижается при этом на 25–26%. Правастатин выгодно отличается от других статинов тем, что не метаболизируется через систему цитохрома Р450, поэтому риск развития побочных явлений при комбинации его с другими препаратами минимален.

Флувастатин – первый синтетический статин, его применяют при Ia и Ib типах дислипидемии. В силу своего относительно слабого гиполипидемического эффекта препарат назначают в дозе 40–80 мг/сут. В дозе 80 мг/сут флувастатин снижает уровень холестерина на 22–24%, умеренно снижает уровень ТГ и незначительно повышает концентрацию ХС ЛВП. В силу того что флувастатин метаболизируется через изоформу цитохрома Р450 2С9, он не вступает в конкурентный метаболизм с цитостатиками и не вызывает побочных

явлений, наблюдаемых при назначении статинов, которые метаболизируются через изоформу P450 3A4 (ловастатин, симвастатин, аторвастатин). Однако после появления розувастатина, который также метаболизируется посредством цитохрома P450 2C9, стало возможным назначение и розувастатина для лечения пациентов, принимающих цитостатики. Вместе с тем флувастатин по-прежнему остается статином с наименьшей частотой развития осложнений при его приеме в сочетании с другими препаратами.

Аторвастатин – синтетический статин, который в дозах 40–80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 40–50%. По сравнению с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19–30%).

Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40–80 мг/сут) показаны главным образом в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности при семейной гиперхолестеринемии. Назначение высоких доз аторвастатина сопровождается большей частотой побочных явлений, таких как миопатия и повышение уровней печеночных ферментов. Поэтому пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у специалистов с целью своевременного выявления побочных эффектов.

Розувастатин, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. Гиполипидемический эффект розувастатина в 2 раза выше, чем аторвастатина, и в 4 раза выше, чем симвастатина. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет лишь 40 мг/сут. В дозе 80 мг/сут розувастатин не назначается из-за высокой вероятности осложнений в виде миопатии и повышения уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

Питавастатин был разработан японской фармацевтической компанией Kowa и стал применяться в реальной клинической практике в Японии в 2003 году. В 2010 году питавастатин был зарегистрирован в США, в 2011 году – в Европе. В 2015 году препарат был зарегистрирован в России. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения – гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила – обеспечивает лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома P450. Это снижает частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами, что позволяет проводить оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие

от других статинов, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения ГЛП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества.

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плеiotропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плеiotропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки.

Осложнения при терапии статинами. Все статины, как правило, хорошо переносятся больными. Однако терапия статинами примерно в 10–15% случаев может осложниться повышением уровня ферментов АСТ и АЛТ. Механизм этого побочного явления до конца не понятен. Тем не менее статины не рекомендуется назначать больным с острыми заболеваниями печени (гепатит)при ее токсическом поражении, сопровождающимся повышением уровней ферментов. Если на фоне терапии статинами верхние пределы нормальных значений этих ферментов превышаются в 3 раза, препарат нужно отменить и подождать нормализации уровней ферментов. После этого можно возобновить терапию, либо назначив препарат в меньшей дозе, либо заменив его на другой статин, действующий слабее, например заменить аторвастатин на флувастатин или правастатин.

Другое осложнение, которое встречается приблизительно в 3–5% случаев – миопатия, боль и слабость в скелетных мышцах, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) – показателя повреждения мышечной ткани. Клинически значимым считается повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы. Врач должен исключить другие причины повышения КФК, которые могут быть обусловлены чрезмерной физической нагрузкой или поражением мышц, не связанным с приемом статинов. Тактика в данной ситуации такая же, как и при повышении уровней АСТ и АЛТ.

Очень редким и наиболее тяжелым осложнением терапии статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани), который может закончиться летальным исходом из-за развивающейся почечной недостаточности. Чаще всего рабдомиолиз наблюдается при сочетании статинов с циклоспорином, фибратами (гемфиброзилом), никотиновой кислотой, эритромицином, рядом противогрибковых препаратов. Поэтому в случаях необходимости назначения комбинированной терапии контроль ферментов (КФК, АЛТ, АСТ) должен проводиться чаще, а больных следует подробно инструктировать о возможности и симптомах этих осложнений.

В последнее время в литературе появились сообщения о том, что длительный прием статинов может ассоциироваться с более высоким риском развития сахарного диабета (СД). Было проведено несколько метаанализов, показавших, что прием статинов в высоких дозах действительно сопровождается большей частотой развития СД, нежели при приеме статинов в умеренных дозах. Вместе с тем было отчетливо показано, что польза от статинов, связанная со снижением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов, существенно превышает риск, связанный с развитием сахарного диабета. Тем не менее эти факты лишний раз свидетельствуют в пользу того, что терапия статинами должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, и там, где в этом нет необходимости, не следует назначать препарат в высокой дозе. Во многих случаях целевой уровень ХС ЛНП достигается при назначении умеренных доз статинов или при их комбинации с эзетимибом или другими липидснижающими препаратами.

Статины нельзя назначать беременным и женщинам детородного возраста, планирующим материнство. Препарат также нельзя применять у детей моложе 10 лет, если только речь не идет о гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Прием статинов следует прекратить при повышении уровня трансаминаз выше трех верхних границ нормы или КФК выше пяти верхних пределов лабораторной нормы.

Эзетимиб. Эзетимиб в отличие от статинов снижает не синтез ХС, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект

эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик ХС представляет собой белок типа Ниманна — Пика (Niemann-Pick C1-like 1). Ингибирование транспорта пищевого и билиарного ХС в кишечнике ведет к уменьшению количества ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Препарат назначают главным образом в комбинации со статинами у больных с ИБС и ДЛП, а также у лиц с высоким риском осложнений атеросклероза в случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП у больных СД 2. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Эзетимиб не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, холестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АСТ, АЛТ и КФК.

Антитела к PCSK9. За последние 3 года в ряду гиполипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Такие препараты представляют собой моноклональные антитела. Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия.

Разработка антител – ингибиторов PCSK9 тесно связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующий в плазме крови ХС ЛНП захватывается гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором (Р-ЛНП). Образовавшийся комплекс ХС ЛНП/Р-ЛНП интернализуется в гепатоцит в составе клаудиновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ХС ЛНП/Р-ЛНП. После диссоциации свободные Р-ЛНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХС ЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛНП и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Направленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных Р-ЛНП, что ведет к усилению захвата ХС ЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови.

Применение препарата существенно расширяет возможности ведения пациентов с рефрактерной гиперлипидемией, у которых эффективное

снижение ХС ЛНП невозможно с помощью стандартной терапии и у которых сохраняется высокий риск ССЗ. В частности, препарат может использоваться у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией (семейной и несемейной) как в сочетании со статинами, так и без них (в случае их непереносимости).

Эволюкумаб принимается в дозировке 140 мг один раз в две недели в виде подкожных инъекций, выполняемых самим пациентом при помощи специально разработанных легких в применении предварительно заполненных шприц-ручек. Прием эволюкумаба снижает уровень ХС ЛНП на 55–75% уже на первой неделе терапии и длительно поддерживает его на достигнутом уровне.

Наиболее полно оценить потенциал и место ингибиторов PCSK9 на основе моноклональных антител в современной терапии гиперлипидемии можно будет после завершения данных клинических исследований по влиянию терапии на риск ССЗ. Однако уже сейчас, с учетом высокой эффективности данных препаратов, становятся ясны высокие перспективы их применения для терапии тяжелых пациентов, не достигающих рекомендованного снижения ХС ЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск. У таких пациентов ингибиторы PCSK9 (эволюкумаб и алирокумаб) благодаря значительному снижению уровня ХС ЛНП на фоне их применения, высокой безопасности и переносимости, являются эффективным терапевтическим решением с классом и уровнем доказанности IA.

Фибраты. Фибраты относятся к производным фиброевой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- α , активация которых ведет к пролиферации пероксисом – специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию апоСIII и апоAI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, ХМ), и повышение синтеза апоА-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП.

Использование фибратов выглядит перспективным в гиполипидемической терапии больных СД, учитывая особенности диабетической дислипидемии: высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные

кислоты, ПНЖК) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК обладают выраженным гипотриглицеридемическим действием, при условии, что их общее содержание в препарате составляет не менее 80%. Пищевые добавки не содержат такого количества ПНЖК, и их эффективность значительно уступает эффективности медицинских препаратов.

Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХС ЛНП. Омега-3-ПНЖК в рекомендуемых дозах (2–4 г/сут) следует рассматривать как средство, нормализующее уровень ТГ в крови. У больных с гипертриглицеридемией и непереносимостью фибратов омега-3-ПНЖК могут быть препаратом выбора. В целом омега-3-ПНЖК является безопасным препаратом, лишенным какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, не ухудшает состояния пациентов с нарушениями ритма сердца.

Секвестранты желчных кислот. Секвестранты желчных кислот (СЖК) применяют в качестве гиполипидемических средств около 30 лет. В некоторых клинических исследованиях демонстрируется их влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Появление статинов, обладающих более выраженным гиполипидемическим эффектом, привело к тому, что СЖК в России практически не применяются. В других странах СЖК применяют в качестве дополнительного средства к терапии статинами у больных с семейной гиперхолестеринемией. СЖК не всасываются в кровь и лишены системного действия, присущего другим лекарственным средствам, поэтому они могут быть средством выбора, например, у беременных или у детей с семейной гиперхолестеринемией.

СЖК, являясь сложными полимерными соединениями, связывают желчные кислоты, состоящие в основном из ХС, в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с каловыми массами. В результате развивается дефицит ХС в гепатоците, для компенсации которого увеличивается количество рецепторов к ЛНП, что обеспечивает дополнительный клиренс ХС ЛНП из плазмы. СЖК назначают больным с ДЛП IIa типа.

Представителями СЖК являются холестирамин, колестипол и колесевелам. Колесевелам в последние годы получил широкое распространение, так как он лишен отрицательных органолептических свойств, присущих другим препаратам этой группы.

Колесевелам назначают в дозе 3,75 г/сут в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг). СЖК снижают уровень общего ХС и ХС ЛНП на 15–30% и повышают уровень ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III и IV типах ДЛП, поскольку повышают уровень ТГ.

Терапия СЖК в 50% случаев может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами (запоры, метеоризм, диспепсия). Многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. СЖК снижают всасываемость других препаратов при их совместном применении, поэтому их назначают за 1–2 ч до или 4 ч после приема других лекарств.

Никотиновая кислота. Говоря о гиполипидемической терапии, нельзя не упомянуть никотиновую кислоту, поскольку она применялась в течение многих десятилетий. Препарат частично блокирует синтез ЛОНП в печени, повышает их клиренс из плазмы, замедляет высвобождение свободных ЖК из адипоцитов. Никотиновая кислота в равной степени снижает уровни ХС и ТГ, умеренно повышает уровень ХС ЛВП, снижает уровень Лп(а). В исследовании CDP (Coronary Drug Project) было показано снижение риска развития ИМ на 27% и общей смертности на 11% в группе больных, получавших никотиновую кислоту. Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется при ее назначении в высокой дозе – 2–4 г/сут. Достигать этой дозы рекомендуется постепенно, начиная с 0,5 г/сут, в противном случае не удастся избежать побочных реакций в виде приливов, жара, покраснения кожных покровов, сыпи.

Новые липотропные препараты. Несмотря на достижения современной гиполипидемической терапии, сохраняется значительное число больных (62–75%), у которых, несмотря на прием статинов, развиваются сердечно-сосудистые осложнения. Этот феномен в литературе обозначается как резидуальный риск. В связи с этим возникает вопрос: на какие липидные параметры, помимо ХС ЛНП, можно воздействовать, чтобы максимально снизить величину резидуального риска. В настоящее время разработан ряд принципиально новых лекарственных средств, действие которых направлено на более тонкие механизмы нарушений липидного метаболизма.

Ломитапид является представителем класса ингибиторов микросомального белка – переносчика ТГ (МТР). Ингибирование МТР сопровождается уменьшением образования и снижением секреции ЛОНП в печени и ХМ в тонком кишечнике. Ломитапид существенно снижает уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ. В предварительных клинических испытаниях препарат оказался эффективным у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: он снижал уровень ХС ЛНП на 50%, ТГ – на 60%, повышал уровень ХС ЛВП на 12%. Однако при приеме препарата возникали серьезные побочные явления, обусловленные накоплением ЛОНП в печени: повышение уровней печеночных ферментов, жировая инфильтрация печени, стеатоз, гепатит, фиброз печени. Поэтому лечение ломитапидом должно проводиться

по строгим показаниям и под тщательным контролем функции печени. Препарат одобрен FDA для лечения только больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией в США, а также при семейной комбинированной гиперлипидемии выраженной хиломикронемии. В России лomitапид пока не зарегистрирован.

Мипомерсен представляет собой антисмысловые олигонуклеотиды, подавляющие на уровне мРНК синтез apoB100. Были проведены клинические исследования I и II фазы у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые получали максимально переносимую дозу статинов, но при этом не достигали целевого уровня липопротеидов. По сравнению с плацебо мипомерсен дополнительно снижал уровень ХС ЛНП на 23–35%. Препарат вводился подкожно 1 раз в неделю. В настоящее время проводятся клинические испытания мипомерсена III фазы. Препарат одобрен FDA только для лечения пациентов с гомозиготной СГХС.

Инклизирин – это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA). В гепатоцитах, инклизирин использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС-ЛНП в крови. Инклизирин вводится подкожно два раза в год. В группе клинических исследований ORION 9,10,11 была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность инклизирана для следующих групп пациентов: семейная гиперхолестеринемия, ССЗ атеросклеротической природы и эквиваленты сердечно-сосудистого риска, такие как сахарный диабет 2 типа, семейная гиперхолестеринемия или 10-летний риск сердечно-сосудистого события на уровне 20% или выше по Фрамингемской шкале или эквивалентной ей. Было установлено, назначение инклизирана приводит к снижению уровня ХС-ЛНП у указанных категорий больных на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Профиль безопасности инклизирана сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

Таким образом, новейшие липидмодулирующие препараты, действующие в ряде случаев на молекулярно-генетическом уровне, открывают принципиально новые возможности в коррекции нарушений липидного обмена. Вероятно, это позволит решить проблемы резидуального риска и добиться дальнейших успехов в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО РИСКА

- У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуются контроль уровня Лп(а), целевой уровень HbA1c составляет < 7%.
- У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать Нидерландские критерии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена по возможности следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка-модулятора рецепторов ЛНП, apoB, PCSK9. При обнаружении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).
- При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень АД должен быть $\leq 130/80$ мм рт. ст., но только в том случае, если достижение его возможно без значимых побочных эффектов гипотензивной терапии.
- Целевым уровнем ХС ЛНП у больного экстремального риска является $\leq 1,4$ ммоль/л, оптимальным – $\leq 1,3$ ммоль/л. Его достижение предполагается за счет усиления гиполипидемической терапии, а именно: статинотерапии (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов. При изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых меньше

в исследованиях со статинами по сравнению с нестатиновыми липидснижающими препаратами – 10,3 против 20,0 месяцев. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином по сравнению с другими статинами – 4,75 против 11,4 месяца.

- Имеются данные, что, возможно, целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,3$ ммоль/л более предпочтителен у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна.
- В случае сочетания экстремального риска с СД 2 в качестве антигипергликемической терапии необходимо применение эмпаглифлозина и/или лираглутида. При сочетании СД 2 с ХСН предпочтение отдается эмпаглифлозину, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2 – эмпаглифлозину или лираглутиду, при сочетании ССЗ, СД 2 и ожирения – лираглутиду.

В связи с тем что первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высоких градаций риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует выделить 4 основных – гипертония, дислипидемия, курение, СД 2 или нарушение толерантности к глюкозе.

Для повышения эффективности борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями целесообразно внести следующие коррективы.

- Пациенты с экстремальным риском должны консультироваться в федеральных кардиологических центрах.
- При наличии факторов риска или при подозрении на наличие сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска.
- При постановке диагноза ИБС следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда: перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии. Выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторингирования ЭКГ нецелесообразно.
- При выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии измерять уровень натрийуретического пептида в крови. Это особенно актуально для больных с СН с сохранной фракцией выброса.

- При наличии сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.
- У пациентов с СД 2 сочетание факторов риска способствует патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая типичные осложнения СД – диабетическую ретинопатию, нейропатию, ангиопатию. назначение терапии статинами обязательно, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Более того, терапия пациентов с СД и МС должна проводиться под наблюдением как эндокринологов, так и кардиологов. У больных с МС и СД при уровне триглицеридов $> 2,25$ ммоль/л целесообразно ориентироваться на дополнительный целевой показатель – ХС, не связанный с ЛВП. У больных с СД 1 типа и микроальбуминурией терапия статинами проводится так же, как и у больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, то есть до достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л.
- Следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций.

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, к более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, HbA1c, АД. У этой категории пациентов требуется пристальное внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом.

Женщины. В исследовании HPS не было найдено гендерных различий по конечным результатам терапии симвастатином в течение 5 лет наблюдения. В исследовании по первичной профилактике JUPITER (розувастатин 20 мг/сут) участвовало 20% женщин, у которых результаты терапии ничем не отличались от таковых у мужчин. Терапия статинами у женщин противопоказана в период беременности и кормления грудью. Коррекция дислипидемии с целью вторичной профилактики у женщин проводится по тем же показаниям, что и у мужчин.

Пожилые пациенты. У пожилых фармакокинетика статинов и других гиполипидемических препаратов изменена, поэтому риск развития осложнений

у них выше. Надо также учитывать, что пожилые, как правило, вынуждены принимать несколько препаратов в связи с сопутствующими заболеваниями, что повышает у них риск развития побочных эффектов. Кроме того, другие препараты могут влиять на фармакокинетику статинов, поэтому терапию рекомендуется начинать с низких доз с постепенным титрованием до достижения оптимальной дозы. В исследовании PROSPER, включавшем пожилых лиц (70–82 года), терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 3 лет сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых осложнений на 15% по сравнению с группой контроля. В результате в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по коррекции дислипидемии статины показаны лицам пожилого возраста, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

Больные с острым коронарным синдромом. Результаты рандомизированных клинических исследований подтверждают целесообразность назначения статинов больным с острым коронарным синдромом (ОКС). Статины рекомендуется назначать в высоких дозах (аторвастатин – 80 мг/сут) в течение первых 4 дней госпитализации при ОКС. Если известен исходный уровень ХС ЛНП, дозу препарата следует подбирать до достижения уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л. Пациентам с риском развития побочных явлений (пожилой возраст, нарушение функции печени, почек, риск неблагоприятного взаимодействия статинов с другими препаратами) показана менее интенсивная терапия. Уровень липидов в крови следует повторно проверить через 4–6 недель, чтобы убедиться в достижении целевого значения ХС ЛНП и отсутствии повышения активности сывороточных ферментов. Результат терапии статинами в высоких дозах у больных с ОКС, вероятно, во многом связан не столько с их гиполипидемическим действием, сколько с противовоспалительным эффектом.

Если статины не были назначены в острую стадию ОКС, то их необходимо назначить до выписки пациента из стационара. Практика показывает, что такой подход существенно повышает приверженность пациентов последующей длительной терапии статинами.

Больные перед проведением эндоваскулярного лечения. В исследовании ARMYDA было показано, что назначение аторвастатина перед выполнением чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий (ЧТКА) в дозе 40–80 мг/сут снижает риск развития ИМ во время процедуры и в ближайшее время после нее.

Больные с периферическим атеросклерозом. У пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий, повышен риск развития атеросклероза

коронарных артерий. В то же время пациенты с заболеваниями периферических артерий далеко не всегда получают адекватное лечение по коррекции ДЛП. В соответствии с российскими рекомендациями больным с проявлениями периферического атеросклероза необходима терапия статинами до достижения целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Больные с ХПН, получающие монотерапию статинами, имеют повышенный риск миопатии и рабдомиолиза. Так, в исследовании REGARDS анализ подгруппы лиц, страдающих почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), показал такую же или более высокую частоту повторных сердечно-сосудистых осложнений, как и у пациентов, относящихся к группе очень высокого риска. Следовательно, большинство пациентов с почечной недостаточностью нуждаются в терапии статинами. При СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² рекомендуют назначать аторвастатин, так как лишь 2% препарата выводится почками. Альтернативная терапия – флувастатин в дозе 40 мг/сут. В рандомизированных исследованиях 4D (аторвастатин – 20 мг/сут), AURORA (розувастатин – 10 мг/сут) у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, не наблюдали снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. Однако в исследовании SHARP комбинация симвастатина с эзетимибом у больных с различной степенью ХПН на 16% снижала частоту сердечно-сосудистых осложнений и не вызывала серьезных побочных явлений. Результаты этого исследования послужили основанием рекомендовать комбинированную терапию симвастатином (20 мг/сут) и эзетимибом (10 мг/сут) у больных с выраженной ХПН.

Больные после трансплантации органов. Статины показаны в качестве препаратов первой линии терапии у пациентов, перенесших операцию по трансплантации органов. Лечение нужно начинать с низкой дозы, постепенно повышая ее, до достижения целевого уровня ХС ЛНП. Контроль ферментов в начале терапии должен проводиться не реже 1 раза в месяц, особенно при сопутствующем приеме циклоспорина (опасность миопатии). Предпочтение следует отдать флувастатину (40–80 мг/сут) или розувастатину (5–10 мг/сут), поскольку эти препараты метаболизируются иной изоформой цитохрома P450 (2C9), нежели цитостатики (3A4).

Больные с инсультом. Дислипидемии могут играть различную роль в патогенезе инсульта. Между наличием ДЛП и развитием ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки существует тесная взаимосвязь. Назначение статинов (аторвастатин 10 мг/сут) у больных с АГ и с повышенным уровнем ХС ЛНП снижает риск развития ишемического инсульта. Это

было продемонстрировано в англо-скандинавском исследовании ASCOT-LLA. В исследовании SPARCL также было показано достоверное снижение частоты ишемических инсультов на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Таким образом, у пациентов с риском развития ишемического инсульта статины показаны для его предупреждения. В то же время назначение статинов при геморрагическом инсульте не оказывает сколь-нибудь значимого эффекта. Это связано с тем, что в основе развития геморрагического инсульта лежат другие механизмы, не связанные с дислипидемией.

ВИЧ-инфицированные пациенты обычно имеют низкие уровни ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ. Антиретровирусная терапия с течением времени повышает уровень ХС ЛНП с превалированием в составе ЛНП мелких плотных частиц, что удваивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров и регулярная физическая активность положительно влияют на состав липопротеидов плазмы, однако многие пациенты нуждаются в назначении гиполипидемических препаратов. Существует опасность лекарственного взаимодействия между липидснижающими и антиретровирусными средствами. Статины являются препаратами выбора в случаях гиперхолестеринемии. Они могут по-разному взаимодействовать с антиретровирусными препаратами. Так, симвастатин противопоказан пациентам, получающим антиретровирусную терапию на основе ингибиторов протеазы. С осторожностью следует применять комбинацию розувастатина с лопинавиром/ритонавиром. Эзетимиб может быть назначен пациентам с непереносимостью статинов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СГХС

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, которое ведет к выраженному нарушению метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов ЛНП (LDLR), апобелка В100, профермента PCSK9. СГХС проявляется стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза.

Гетерозиготная форма СГХС характеризуется достаточно высокой распространенностью (1:300–1:500), гомозиготная СГХС встречается редко (1:1000000).

Как правило, у мужчин и женщин с геСГХС и уровнем общего холестерина 8–15 ммоль/л (310–580 мг/дл) ИБС обычно развивается в 3–4 декаде жизни. При этом атеросклероз коронарных артерий при геСГХС обнаруживается у мужчин уже в возрасте 17 лет, у женщин – в 25 лет. Однако в случае ранней диагностики и своевременно начатого лечения геСГХС возможно предотвращение развития атеросклероза и ранней ИБС. При гоСГХС уровень общего ХС колеблется в пределах 12–30 ммоль/л (460–1160 мг/дл), ИБС развивается в молодом возрасте, и без лечения риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных, крайне высок.

Разработаны диагностические критерии СГХС – Simon Broome Criteria в Англии и Dutch Lipid Clinic Network в Нидерландах, в которых по балльной системе оценивается вероятность заболевания у обследуемого лица, что делает их весьма удобными для применения в клинической практике (табл. 7, 8).

Генетическое тестирование. Генетическое обследование для постановки диагноза СГХС или клинической оценки обычно не требуется, но в сомнительных случаях становится необходимым. Общепринято, что СГХС развивается в случаях мутации трех генов: ЛНП-рецепторов (LDLR), апобелка В100 (APOB) и PCSK9. Кроме того, указывается возможная роль мутации белка модулятора рецепторов ЛНП. Патогенные мутации в одном из этих генов определяются приблизительно у 70% больных с СГХС и у 20% с фенотипически вероятным/возможным диагнозом СГХС. Принимая во внимание высокую вариабельность мутаций, у многих больных с возможной СГХС не удается подтвердить диагноз при помощи генетического исследования.

Таблица 7. Британские критерии для диагностики геСГХС (Simon Broome Criteria)

Определенная (Definite) СГХС	Вероятная (Possible) СГХС
Гиперхолестеринемия Взрослые – ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л Дети моложе 16 лет – ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л	
Плюс хотя бы 1 пункт из перечисленных	
– сухожильные ксантомы у пациента или у родственников 1-2-й линии – найденные мутации ЛНП-рецептора, apoB100 или PCSK9	– ИМ у родственника 1-й линии до 60 лет или у родственника 2-й линии до 50 лет – семейный анамнез повышенного уровня ХС: ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого родственника 1-2-й линии или > 6,7 ммоль/л у ребенка или брата/сестры моложе 16 лет

Каскадный скрининг. Оптимальным для выявления больных с СГХС признан подход, основанный на обследовании родственников пациента – каскадный скрининг. СГХС следует заподозрить в случае выраженного повышения уровня ХС ЛНП: у взрослых старше 20 лет > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл), у детей и подростков > 4,1 ммоль/л (160 мг/дл). Вероятность СГХС выше у лиц, в семьях которых наблюдались случаи гиперхолестеринемии, а также ранней ИБС (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет).

При выявлении этих признаков целесообразно провести каскадный скрининг по выявлению СГХС у родственников пробанда. Как правило, каскадный скрининг состоит из определения мутации, определения уровня липидов и наличия выявленной мутации у родственников 1-й и 2-й линии родства.

Дети с подозрением на геСГХС должны быть обследованы как можно раньше, предпочтительно в возрасте от 5 до 10 лет. С целью обнаружения СГХС в детском возрасте (у детей, один или два родителя которых страдают СГХС), следует рассмотреть три стратегии: каскадный скрининг, универсальный скрининг (на основании фенотипических изменений) или селективный скрининг (на основании выявления у родственников мутации, которая обнаружена у пробанда).

Следует подчеркнуть, что в настоящее время определение ОХС и его фракций не входит в стандарты обследования детей, хотя необходимость проведения такого анализа очевидна. Более того, в России до настоящего времени отсутствуют стандартизированные по полу и возрасту референсные значения ХС ЛНП.

Таблица 8. Нидерландские критерии для диагностики геСГХС (Dutch Lipid Clinic Network Criteria)

Критерий	Баллы
Семейный анамнез (максимальная сумма баллов – 2)	
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии (возраст < 55 лет для мужчин, < 60 лет для женщин)	1
Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии	1
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии	2
Ребенок в возрасте < 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 3,9 ммоль/л	2
Клинический анамнез (максимальная сумма баллов – 2)	
Наличие ИБС у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины < 60 лет	2
Наличие ЦВБ или болезни периферических артерий у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины в возрасте < 60 лет	1
Физикальное обследование (максимальная сумма баллов – 6)	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет	4
Анализ крови на ХС ЛНП (максимальная сумма баллов – 8)	
> 8,5 ммоль/л (> 325 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
Молекулярно-генетический анализ (максимальная сумма баллов – 8)	
Мутация гена LDLR	8
Мутация гена APOB	8
Мутация гена PCSK9 (gain-of-function)	8
Сумма баллов	
Определенная (Definite) СГХС	> 8
Вероятная (Probable) СГХС	6–8
Возможная (Possible) СГХС	3–5
Маловероятная (Unlikely) СГХС	< 3

ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Лечение пациентов с СГХС лучше начинать в специализированных стационарах, имеющих опыт ведения таких больных. В любом случае необходимо определиться с прогнозом, наличием дополнительных факторов риска (курение, ожирение, уровень Лп(а)) и сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ХБП. Пациенты с СГХС должны строго следовать всем рекомендациям по немедикаментозной терапии (соблюдение диеты, прекращение курения, повышение уровня физической активности (при возможности), контроль веса). Однако этих мероприятий недостаточно для снижения уровня холестерина до целевого уровня. Поэтому всем больным назначается медикаментозная терапия: средние и высокие дозы статинов (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут). Если целевого уровня ХС ЛНП не удастся достигнуть, следует добавить эзетимиб.

Целевые уровни ХС ЛНП для больных с СГХС составляют 1,4 ммоль/л для лиц с ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза и 1,8 ммоль/л для лиц без клинических проявлений атеросклероза. Если в силу каких-либо причин эти уровни не могут быть достигнуты, следует стремиться снизить уровень ХС ЛНП на 50% от исходного значения. В настоящее время широкие возможности для эффективной коррекции гиперхолестеринемии у этих больных открылись в связи с появлением препаратов ингибиторов PCSK9.

Медикаментозную терапию, особенно у мужчин, необходимо начинать как можно раньше, с детского возраста. Такой подход ведет к снижению времени экспозиции гиперхолестеринемии. Имеются данные об относительной безопасности долгосрочного применения статинов у детей с гоСГХС с 7 лет.

В особых случаях, например у пациентов с гоСГХС, терапию статинами следует начинать в более раннем возрасте. FDA одобрено 6 статинов (розувастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин) для снижения повышенного уровня ХС ЛНП у детей 10 лет и старше. Как правило, статины в средних дозах (20–40 мг) снижают уровень ХС ЛНП на 23–40%. Ряд авторов рекомендуют использовать у детей комбинированную гипOLIПИДЕМИЧЕСКУЮ терапию – статины в сочетании с секвестрантами желчных кислот, а при наличииотягощенного семейного анамнеза и других факторов риска – проводить более интенсивную гипOLIПИДЕМИЧЕСКУЮ терапию.

Секвестранты желчных кислот (колесевелам, холестирамин, коlestипол) снижают уровень ХС ЛНП на 10–20%, но терапия холестирамином и коlestиполом связана с побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта. Терапия колесевелаом переносится лучше, и поэтому может назначаться детям в качестве монотерапии и в комбинации со статинами. Применение эзетимиба у детей не одобрено FDA. На сегодняшний день нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечения гоСГХС у детей.

Однако, основываясь на опыте экспертов, у пациентов с гоСГХС следует применять высокие дозы сильнодействующих статинов и при необходимости дополнять медикаментозную терапию экстракорпоральным аферезом ЛНП.

В последние годы в связи с выходом ингибиторов PCSK9 – гиполипидемических препаратов с принципиально новым механизмом действия – появились новые возможности для эффективной терапии пациентов с СГХС. Препарат эволокумаб – первый и единственный зарегистрированный на сегодняшний момент в РФ ингибитор PCSK9 – показан к применению у взрослых пациентов как с гетерозиготной, так и гомозиготной СГХС в качестве дополнения к фоновой терапии статинами (с эзетимибом или без него), а также в качестве монотерапии у пациентов СГХС с непереносимостью эффективных доз статинов. Высокая эффективность эволокумаба в снижении ХС ЛНП у пациентов с геСГХС на сегодняшний день недостижима с помощью стандартной терапии статинами/эзетимибом. При этом профиль безопасности эволокумаба полностью сравним с плацебо.

В отношении еще более сложных в ведении пациентов – с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (гоСГХС) – эволокумаб показан к назначению уже с 12 лет в дозе 420 мг подкожно раз в 2 недели или раз в месяц.

Женщинам с СГХС в качестве метода контрацепции рекомендуется применять оральные контрацептивы, содержащие эстроген в малых дозах. Во время беременности и в период лактации не рекомендуется принимать статины и другие гиполипидемические средства из-за их возможного тератогенного действия. Следует иметь в виду, что в течение физиологически протекающей беременности уровни ХС и ТГ повышаются, что связано с действием эстрогена и прогестерона на метаболизм липопротеидов. Однако это повышение является физиологическим и не сопряжено с риском ССО.

ГоСГХС является заболеванием, которое представляет угрозу для матери и плода. Эксперименты на животных и исследования на людях показали, что высокий уровень материнского холестерина приводит к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что увеличивает риск таких осложнений для матери и плода, как задержка развития плода, преэклампсия и преждевременные роды.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Для лечения тяжелых форм ДЛП, главным образом гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, применяются экстракорпоральные методы, такие как иммуносорбция ЛНП, каскадная плазмофильтрация, плазмосорбция, гемосорбция, преципитация ЛНП гепарином.

Наиболее специфичным видом экстракорпоральной терапии, направленным только на удаление атерогенных ЛНП, является иммуносорбция (аферез) ЛНП. Во время этой процедуры кровь разделяется в центрифуге на эритроциты и плазму. Плазма протекает поочередно через иммуносорбционные колонки, в которых происходит связывание ЛНП. Очищенная от ЛНП плазма с сохраненными в ней белками, ферментами, гормонами, витаминами, ЛВП возвращается пациенту вместе с эритроцитами.

Процедуры проводят с интервалом 1 раз в неделю у больных с гомозиготной СГХС и 1-2 раза в месяц – у больных с гетерозиготной СГХС. Больные должны находиться на максимально переносимой дозе статинов; это необходимое условие для поддержания требуемого уровня ХС ЛНП и нивелирования эффекта рикошета, который проявляется резким повышением уровня ХС ЛНП в ближайшее время после завершения иммуносорбции. Опыт показывает, что в результате длительного проведения иммуносорбции уровень ХС ЛНП снижается на 50–75%, наряду с этим нормализуются уровни фибриногена и СРБ, снижается вязкость крови. У больных, которым проводили иммуносорбцию ЛНП, наблюдали регрессию кожных ксантом, уменьшение числа приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. Проведенные ангиографические исследования с применением метода селективной коронарографии показали стабилизацию, а в отдельных случаях и регрессию атеросклеротических бляшек.

Больные хорошо переносят процедуры афереза ЛНП: из побочных явлений в редких случаях наблюдали эпизоды гипотонии, ознобы, гиперемию кожных покровов, которые либо проходили без вмешательства, либо купировались назначением стандартных доз десенсибилизирующих препаратов. Опыт длительного проведения иммуносорбции ЛНП у детей с гомозиготной формой СГХС показывает отсутствие каких-либо отклонений в их умственном и физическом развитии, изменений в гормональных, биохимических и гематологических показателях.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

1. Атеросклероз – это:
 - а) нарушение строения и функции липидов в составе липопротеидов
 - б) вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии)
 - в) изменение сосудистой стенки в результате воздействия на нее факторов окружающей среды и возраста
2. Для нестабильной атеросклеротической бляшки характерно:
 - а) крупное липидное ядро, большое количество активированных макрофагов в структуре, тонкая фиброзная покрывка, склонность к разрыву
 - б) небольшое липидное ядро, прочная фиброзная покрывка, отсутствие воспаления, медленный рост
 - в) крупное липидное ядро, медленный рост, большое количество активированных макрофагов
3. К липидам крови относят:
 - а) Лп(а), триглицериды, холестерин
 - б) холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, Лп(а)
 - в) холестерин, триглицериды, фосфолипиды и свободные жирные кислоты
4. Как обеспечивается суточная потребность организма в холестерине?
 - а) Весь холестерин вырабатывается в печени
 - б) 1/3 холестерина поступает с пищей и 2/3 вырабатывается в гепатоцитах
 - в) Весь холестерин поступает с пищей
5. Холестерин всасывается преимущественно:
 - а) в желудке
 - б) в толстом кишечнике
 - в) в тонком кишечнике

6. К липопротеидам плазмы относятся:
 - а) хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности
 - б) холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды
 - в) триглицериды и холестерин
7. К основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся:
 - а) возраст, курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, отягощенная наследственность, пол, абдоминальное ожирение, ХБП
 - б) возраст, отягощенная наследственность, пол, лейкоцитоз
 - в) курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, отягощенная наследственность
8. Для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в странах Европы и России используют:
 - а) шкалу Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)
 - б) Framingham models
 - в) Globorisk
9. Что необходимо учитывать при стратификации риска ССО по шкале SCORE:
 - а) возраст, пол, статус курения, уровень систолического АД и ОХС,
 - б) возраст, пол, статус курения, уровень систолического АД и уровень ХС ЛВП
 - в) возраст, пол и уровень ХС ЛНП
10. К категории очень высокого риска развития ССО относится пациент, имеющий атеросклеротическую бляшку:
 - а) во внутренней сонной артерии 60% по данным дуплексного сканирования
 - б) в общей сонной артерии 20% по данным дуплексного сканирования
 - в) в наружной сонной артерии 40% по данным дуплексного сканирования

11. К категории умеренного риска развития ССО относится пациент:
- а) с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 5%
 - б) пациент 20 лет с СД 1 и без ФР и АССЗ
 - в) пациент 18 лет с СГХС без ФР
12. Целевым значением ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска развития ССО является:
- а) $\leq 1,8$ ммоль/л
 - б) $\leq 1,6$ ммоль/л
 - в) $\leq 1,4$ ммоль/л
13. Рекомендуемым уровнем ХС ЛВП для женщин является:
- а) $> 1,2$ ммоль/л
 - б) $> 1,8$ ммоль/л
 - в) $> 2,6$ ммоль/л
14. К основным гиполипидемическим препаратам для снижения уровня ХС ЛНП относятся:
- а) статины, эзетимиб, иPCSK9
 - б) фибраты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
 - в) статины, эзетимиб
15. Механизм действия статинов заключается в
- а) ингибировании всасывания ХС в кишечнике
 - б) активации образования ГМГ-КоА-редуктазы
 - в) ингибировании синтеза холестерина
16. При уровне ХС ЛНП 9 ммоль/л диагноз семейной гиперхолестеринемии:
- а) вероятный
 - б) определенный
 - в) возможный

ОТВЕТЫ

- | | |
|-----|---|
| 1. | A |
| 2. | A |
| 3. | B |
| 4. | B |
| 5. | B |
| 6. | A |
| 7. | A |
| 8. | A |
| 9. | A |
| 10. | A |
| 11. | B |
| 12. | B |
| 13. | A |
| 14. | A |
| 15. | A |
| 16. | B |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
2. Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichek N., et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001. 141(5): 735-741.
3. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R., Jr., Lennon R.J., Eeckhout E., Barsness G.W., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2008. 29(11): 1359-1369.
4. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(4): 323-330.
5. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M., et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009. 169(9): 843-850.
6. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012. 33(6): 734-744.
7. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. 356(15): 1503-1516.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013. 34(38): 2949-3003.
9. Bayturan O., Kapadia S., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Shao M., Uno K., et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(24): 2736-2742.
10. Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A., et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(21): 2399-2407.
11. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012. 33(13): 1635-1701.

12. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976. 295(7): 369-377.
13. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
14. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. 29(4): 431-438.
15. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011. 5(3): S9-S17.
16. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013. 34(45): 3478-3490.
17. Marks D., Thorogood M., Neil H.A.W., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003. 168(1): 1-14.
18. Genest J., Hegele R.A., Bergeron J., Brophy J., Carpentier A., Couture P., et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014. 30(12): 1471-1481.
19. Law M., Rudnicka A.R. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol*. 2006. 97(8): S52-S60.
20. Thompson P.D. Statin-Associated Myopathy. *JAMA*. 2003. 289(13): 1681.
21. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(8 Suppl): C7-12.
22. Руководство по кардиологии. В 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. Т. 3. Кухарчук В.В., Титов В.Н. Атеросклероз и дислипидемии. М.: Практика, 2014. С. 15-58.
23. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014. 114(12): 1852-1866.
24. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VIII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. №1.
25. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. 3-е изд. СПб, 1999.
26. Boytcov S.A., Urazalina S.J., Kukharchuk V.V., Balakhonova T.V., Sergienko I.V. Subclinical arterial wall damage in patients at low to moderate cardiovascular risk. *Acta Cardiol*. 2015. 70(3): 274-281.
27. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020. 41(1): 111-188.
28. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: клин. рек. М., 2013.

29. Сергиенко И.В., Аниелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М., 2017.
30. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клинические рекомендации РКО, НОПР РАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Российский кардиологический журнал. 2014. 8(112): 7-37.
31. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013. 34(28): 2159-2219.
32. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016. 37(29): 2315-2381.
33. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Дранкина О.М., Семенова А.Е., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 3: 82-86.
34. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011. 217(1): 3-46.
35. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016. 37(39): 2999-3058.
36. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затеищиков Д.А., Ежов М.В., и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018. № 4 (31).
37. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., Bush R.L., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011. 57(8): 1002-1044.
38. Sanz J., Fayad Z.A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*. 2008. 451(7181): 953-957.
39. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014. 35(37): 2541-2619.
40. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019. 40(2): 87-165.

41. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. *Статины в современной кардиологической практике: моногр.* М., 2007.
42. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. *Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии.* 2013. 2: 4-18.
43. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. *Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. Атеросклероз и дислипидемии.* 2010. 1: 20-24.
44. Сергиенко И.В. *Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. (1): 37-47.
45. *Руководство по кардиологии. В 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. Т. 4. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. Гиполипидемические средства.* М.: Практика, 2014. С. 864-874.
46. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J., Luc G., Averna M., et al. *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* *N Engl J Med.* 2015. 372(16): 1489-1499.
47. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D., Raal F.J., Blom D.J., Robinson J., et al. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* *N Engl J Med.* 2015. 372(16): 1500-1509.
48. Кухарчук В.В., Бажан С.С. *Пропртеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии.* 2013. (2): 19-27.
49. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., et al. *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.* *N Engl J Med.* 2017. 376(18): 1713-1722.
50. Reddy J.K., Azarnoff D.L., Hignite C.E. *Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens.* *Nature.* 1980. 283(5745): 397-398.
51. Balendiran G.K., Rath N., Kotheimer A., Miller C., Zeller M., Rath N.P. *Biomolecular chemistry of isopropyl fibrates.* *J Pharm Sci.* 2012. 101(4): 1555-1569.
52. Kockx M., Gervois P.P., Poulain P., Derudas B., Peters J.M., Gonzalez F.J., et al. *Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha.* *Blood.* 1999. 93(9): 2991-2998.
53. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., и др. *Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012. 4: 70-78.
54. Ridker P.M., Mora S., Rose L. *Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents.* *Eur Heart J.* 2016. 37(17): 1373-1379.
55. Vupputuri S., Joski P.J., Kilpatrick R., Woolley M.J., Robinson B.E., Farkouh M.E., et al. *LDL cholesterol response and statin adherence among high-risk patients initiating treatment.* *Am J Manag Care.* 2016. 22(3): e106-115.

56. Kataoka Y., St John J., Wolski K., Uno K., Puri R., Tuzcu E.M., et al. Atheroma progression in hyporesponders to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. 35(4): 990-995.
57. Feng Q., Wei W.Q., Chung C.P., Levinson R.T., Bastarache L., Denny J.C., et al. The effect of genetic variation in PCSK9 on the LDL-cholesterol response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2016.
58. Сергиенко И.В. Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. (4): 110-116.
59. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2018.
60. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013. 34(29): 2281-2329.
61. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand.* 1938. 95(S89): 75-84.
62. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964. 37(3): 402-407.
63. Fredrickson D.S., Lees R.S. Editorial: A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965. 31(3): 321-327.
64. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013. 34(45): 3478-3490.
65. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Wiley-Blackwell;* 2014.
66. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Семенова А.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (PoCGHC). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014. (3): 7-15.
67. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004. 173(1): 55-68.
68. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G., et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol.* 2011. 5(3): 133-140.
69. Ghosh S.K., Majumder B., Dutta A. Tuberous Xanthoma as a Presenting Feature of Familial Homozygous Hypercholesterolemia with Aortic Regurgitation. *J Pediatr.* 2015. 166(1): 198-198.e191.

70. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия. Современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009. (1): 76-83.
71. Stein E.A. Statins and Children: Whom Do We Treat and When? *Circulation*. 2007. 116(6): 594-595.
72. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Strandberg T., Tonstad S., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Wiley-Blackwell; 2010.
73. McCrindle B.W., Urbina E.M., Dennison B.A., Jacobson M.S., Steinberger J., Rocchini A.P., et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007. 115(14): 1948-1967.
74. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., van Trotsenburg A.S.P., van der Graaf A., de Groot E., et al. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. *Circulation*. 2007. 116(6): 664-668.
75. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015. 385(9965): 341-350.
76. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci*. 2009. 16(5): 431-437.
77. Покровский С.Н., Кухарчук В.В., Афанасьева О.И., Кузнецова Ю.В., Коновалов Г.А., Адамова И.Ю., и др. Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиологический вестник. 2006. 1: 47-51.
79. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019.
80. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014. 111(7): 7-79.
81. Ciszewski A., Bilinska Z.T., Brydak L.B., Kepka C., Kruk M., Romanowska M., et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008. 29(11): 1350-1358.
82. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., Lask R., Fillbrandt K., Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2003. 348(14): 1322-1332.
83. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C., Rossouw J.E., Assaf A.R., Lasser N.L., et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Eng J Med*. 2003. 349(6): 523-534.
84. Cayla G., Silvain J., O'Connor S.A., Collet J.P., Montalescot G. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *QJM*. 2012. 105(10): 935-948.
85. Collaboration A.T. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002. 324(7329): 71-86.

86. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014. 107(3): 7-61.
87. Henderson R.A., O'Flynn N., Guideline Development G. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*. 2012. 98(6): 500-507.
88. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012. 60(5): 850-886.
89. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2016. 40(3): 193-195.
90. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., Stein E.A., Gold A., Caplan R.J., et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther*. 2004. 26(9): 1388-1399.
91. Stalenhoef A.F., Ballantyne C.M., Sarti C., Murin J., Tonstad S., Rose H., et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J*. 2005. 26(24): 2664-2672.
92. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., Eskilson C., Hjalmarson A., McMurray J.V., et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005. 7(6): 1059-1069.
93. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear C., Barter P., Fruchart J.C., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005. 352(14): 1425-1435.
94. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005. 294(19): 2437-2445.
95. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008. 155(3): 584 e581-588.
96. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J., et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009. 360(14): 1395-1407.
97. Avis H.J., Hutten B.A., Gagne C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(11): 1121-1126.
98. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E., et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017. 377(7): 633-643.



И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, М. В. Ежов, А. Б. Попова,
Д. Н. Нозадзе, М. Ю. Зубарева

Дислипидемии и атеросклероз

Учебное пособие для слушателей, обучающихся по программе
дополнительного профессионального образования по специальностям
«Кардиология», «Врач общей практики», «Терапия», «Лучевая диагностика»

Подписано в печать 03.09.2020. Формат 60×90/16.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,25. Тираж 1000 экз. Заказ

ООО «ПатиСС»
121596, Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3,
БЦ «Гранд Сетунь Плаза», оф. В406
Тел.: (499) 372-51-82

Отпечатано в типографии ООО «Принт Механика»
127543, г. Москва, ул. Лескова, дом № 15