

Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий*

Часть 3**

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ісаєва Ганна Сергіївна

к. мед. н., ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а

Стаття надійшла до редакції 20 жовтня 2012 р.

7. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Уровень холестерина в крови определяется многочисленными генетическими факторами, а также факторами окружающей среды, в первую очередь пищевыми привычками. Гиперхолестеринемия также может быть вторичной по отношению к другим медицинским условиям. Вторичная дислипидемия может иметь различные причины, возможность вторичной гиперхолестеринемии (табл. 13) должна быть рассмотрена до начала терапии.

Примером может служить довольно частый мягкий гипотиреоз, связанный с повышением холестерина; холестерин будет снижен при нормализации функции щитовидной железы.

7.1. Статины

Механизм действия

Статины снижают синтез холестерина в печени путем ингибирования деятельности конкурентоспособным ГМГ-КоА-редуктазы. Сокращение внутриклеточной концентрации холестерина индуцирует экспрессию рецепторов к ЛПНП (LDLR) на поверхности клеток гепатоцитов, что приводит к увеличению добычи ХС ЛПНП из крови и снижению концентрации циркулирующих ЛПНП и других апо-В-содержащих липопротеидов, в том числе богатых ТГ частиц.

Таблица 13. Примеры причин вторичной гиперхолестеринемии

Гипотиреоз
Нефротический синдром
Беременность
Кушингоидный синдром
Нервная анорексия
Иммунодепрессанты
Кортикостероиды

Эффективность в клинических исследованиях

Статины являются одними из наиболее изученных препаратов в СС профилактике, и рассмотрение одиночных исследований выходит за рамки настоящего руководства. Ряд крупномасштабных клинических исследований показал, что статины существенно снижают СС заболеваемость и смертность в первичной и вторичной профилактике [10, 13, 35]. Также было показано, что статины замедляют прогрессирование или даже способствуют регрессу коронарного атеросклероза.

Метаанализы

В метаанализе СТТ, проведенном на основании обобщения результатов 26 исследований по статинам и включившем в целом более 170 000 пациентов, было показано, что на каждый 1 ммоль/л снижения холестерина ЛПНП происходит 10 % снижение смертности от всех причин и 20 % снижение смертности от ИБС. При этом на каждый 1 ммоль/л снижения холестерина ЛПНП риск развития крупных коронарных событий снижался на 23 %, риск инсульта – на 17 %. Пропорциональное снижение крупных СС событий на каждый ммоль/л холестерина ЛПНП было сходным во всех подгруппах пациентов.

* The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.— 2011.— Vol. 32.— P. 1769 — 1818.

** Продовження. Початок у № 4, 2011 р., с. 5—17; № 2, 2012 р., с. 5—19.

Пропорциональное сокращение главных СС событий на каждый ммоль/л снижения ХС ЛПНП было равнозначным во всех рассмотренных подгруппах. Преимущества были значительными в течение первого года, но повышались в последующие годы. Не выявлено повышенного риска смертности от какой-либо конкретной не СС причины, включая рак, у пациентов, получающих статины. Риск развития рабдомиолиза при лечении статинами был незначительным. Информация об эпизодах повышения ферментов печени не была рассмотрена в данном метаанализе. В других метаанализах [2, 35, 46] изучен вопрос первичной профилактики с результатами в отношении эффективности и безопасности, которые в общем согласуются с выводами из СТТ [13]. Что касается экономической эффективности и качества жизни, осторожность по-прежнему необходима при назначении статинов для первичной профилактики среди людей с низким общим СС риском [46].

При назначении максимальных рекомендуемых доз различные статины различаются по своей способности снижать ХС ЛПНП.

Текущие имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клинический эффект в значительной степени не зависит от типа статинов, но зависит от степени снижения ХС ЛПНП, таким образом, тип использованных статинов должен отражать степень снижения ХС ЛПНП, что необходимо для достижения целевого уровня ХС ЛПНП у данного пациента [11, 13]. Более подробно об этом говорится в Приложении II к настоящим рекомендациям.

Предлагается следующая схема:

- оцените общий СС риск пациента;
- привлекайте пациента к принятию решения по управлению СС риском;
- определяйте целевой уровень ХС ЛПНП для уровня риска;
- рассчитайте процент снижения уровня ХС ЛПНП, необходимый для достижения этой цели;
- выбирайте статин, который в среднем может обеспечить такое сокращение;
- так как ответ на лечение статинами непостоянный, титрование для достижения цели обязательно;
- если статины не могут достичь цели, следует рассмотреть комбинацию препаратов.

Конечно, это будут лишь общие критерии для выбора препарата.

Клинические условия пациентов, сопутствующее лечение и переносимость препарата будут играть главную роль в определении окончательного выбора препарата и дозы.

Побочные эффекты и взаимодействия

Статины различаются по своей поглощаемости, биодоступности, связыванию с белками плазмы, выведению и растворимости. Лова-статин и симвастатин являются пролекарствами, в то время как другие доступные статины назначаются в активной форме. Их скорость поглощения колеблется от 20 до 98 %. Многие статины подвергаются значительному печеночному метаболизму с помощью цитохрома Р450 изоферментов (СУРPs), за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты выделяются главным образом в печени и стенках кишечника.

Хотя лечение статинами оказывает благоприятное воздействие в профилактике СС заболеваний, существуют межличностные вариации в ответ на терапию статинами, также как и в числе побочных эффектов.

Мышцы

Статины, как правило, хорошо переносятся, и серьезные побочные эффекты встречаются редко. Более 129 000 пациентов были систематически изучены в контролируемых исследованиях со слепым рандомизированным назначением статинов по сравнению с группами плацебо [13].

Такие факторы, как преклонный возраст, маленькие размеры тела, женский пол, почечная и печеночная дисфункция, интраоперационный период, гипотиреоз, мультисистемная болезнь и злоупотребление алкоголем, повышают вероятность возникновения побочных эффектов от статинов. Наиболее серьезным побочным эффектом, связанным со статинами, является миопатия, которая может перейти в острый некроз скелетных мышц, что, в свою очередь, может привести к почечной недостаточности и смерти. Повышение креатинфосфокиназы (КФК) стало основным маркером текущей гибели и разрушения мышечных клеток. Освобождение миоглобина из этих клеток может напрямую повредить почки. Высота КФК является лучшим показателем, хотя и не однозначно указывает на миопатию из-за статинов. Общим определением допустимой высоты был рост, в пять раз превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) этого фермента, измеренного в двух случаях. Как статины повреждают скелетные мышцы, не ясно. Низкая частота миопатии (< 1/1000 пациентов), а также повышенный риск по сравнению с плацебо был у < 1/10 000 пациентов в клинических исследованиях.

Миопатия, скорее всего, наблюдается у лиц с комплексом медицинских проблем и / или которые принимают несколько лекарственных препаратов, или у лиц пожилого возраста, осо-

бенно женщин. Миалгия (без подъема КФК) в клинической практике встречается у 5–10 % больных. Пациенты должны быть проинструктированы о быстром информировании при появлении неожиданной боли в мышцах или слабости. Однако пациенты, жалующиеся на боль в мышцах без повышения уровня КФК, могут продолжать лечение, если их симптомы терпимы. Если симптомы не являются допустимыми или прогрессируют, препарат должен быть отменен. Возможность повторного вызова для проверки причины боли следует обсудить с пациентом, а также снижения дозы, заместительной терапии и / или комбинации препаратов. Сильнодействующие лекарственные средства, такие как аторвастатин и розувастатин, часто могут быть использованы с перерывами, чтобы уменьшить побочные эффекты.

Печень

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансаминазы в плазме крови обычно используется врачами для оценки гепатоцеллюлярного повреждения. Эти показатели были контролируемы во всех существенных исследованиях по изучению статинов. Повышение печеночных трансаминаз происходит у 0,5–2,0 % пациентов при лечении статинами и зависит от дозы. Принято считать, что повышение трансаминаз имеет клиническое значение, если они повышены более чем в три раза при двух последовательных изменениях через короткий промежуток (до нескольких дней) в течение двух недель. Составляет ли рост трансаминаз со статинами истинную гепатотоксичность, не было определено. Прогрессирование в печеночную недостаточность происходит чрезвычайно редко. Восстановление роста трансаминаз часто отмечали с уменьшением дозы, таким образом, пациента, у которого развивается повышение уровня трансаминаз, следует анализировать со второй оценки функции печени, чтобы подтвердить нахождение, и последующей после этого регулярной проверки функции печени до возврата аномалии к норме. Если увеличение уровня трансаминаз > 3 раза ВГН или больше сохраняется, терапию следует прекратить.

Сахарный диабет 2 типа

Недавно обнаружилось, что заболеваемость сахарным диабетом может увеличиться при приеме статинов, но это не должно препятствовать введению лечения; абсолютное снижение риска СС заболеваний у пациентов с высоким риском перевешивает возможные негативные последствия незначительного увеличения заболеваемости диабетом [43].

Другие эффекты

Результаты наблюдений исследования показали другие непреднамеренные преимущества и побочные эффекты, связанные со статинами, — рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и респираторные заболевания.

Эти результаты нуждаются в подтверждении, предпочтительно в РСТ (Random Controlled Trials), и подчеркивают необходимость долгосрочного фармаконаблюдения.

Взаимодействия

Был описан ряд важных лекарственных взаимодействий со статинами, которые могут увеличить риск развития побочных эффектов. Ингибиторы и индукторы ферментативных путей, участвующих в метаболизме статинов, представлены в таблице в Приложении III настоящих рекомендаций. В настоящее время все статины, кроме правастатина, розувастатина и питавастатина, проходят основной печеночный метаболизм с помощью СУРs (цитохром Р450). Эти изоферменты в основном выделяются в печени и кишечнике. Правастатин не подвергается обмену веществ через систему СУР, но метаболизируется с помощью сульфатирования и конъюгации. СУР3А-изоферменты являются наиболее распространенными, но и другие, такие как изоферменты СУР3А4, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19 и СУР2D6, также участвуют в метаболизме статинов. Таким образом, другие фармакологические субстраты СУРs могут влиять на метаболизм статинов. Наоборот, статинам может мешать катаболизм других препаратов, которые метаболизируются той же ферментативной системой.

Комбинация статинов с фибратами может повысить риск развития миопатии. Этот риск наиболее высок для гемфиброзила, поэтому комбинации гемфиброзила со статинами следует избегать. Риск развития миопатии при сочетании статинов с другими фибратами, такими как фенофибрат, безафибрат или ципрофибрат, вероятно, невелик. Был обсужден риск развития миопатии, связанный с никотиновой кислотой, но последние отзывы не указали на увеличение риска развития миопатии [15, 23].

7.2. Секвестранты желчных кислот

Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Желчные кислоты выделяются в просвет кишечника, но большинство желчных кислот возвращается в печень из подвздошной кишки путем активного поглощения. Два старших секвестранта желчных кислот, холестирамин и колестипол, оба являются желчными

кислотосвязывающими смолами. Недавно колесевелам был введен на рынок. Секвестранты желчных кислот не являются системно поглощающими или изменяемыми пищеварительными ферментами. Таким образом, полезные клинические эффекты являются косвенными. Связывая желчные кислоты, препараты предотвращают проникновение желчных кислот в кровь и тем самым удаляют большую часть желчных кислот из кишечного-печеночной циркуляции. Печень, обедненная желчью, синтезирует больше холестерина из печеночных запасов. Уменьшение желчных кислот, вернувшихся в печень, приводит к дорегулированию ключевых ферментов, ответственных за синтез желчных кислот из холестерина, особенно СУР7А1. Увеличение катаболизма холестерина в желчные кислоты приводит к компенсаторному увеличению активности печеночных рецепторов ЛПНП, очистке ХС ЛПНП из кровотока и, следовательно, снижению уровня ХС ЛПНП. Эти вещества также снижают уровень глюкозы и гипергликемии пациентов, однако механизм этого уменьшения не вполне ясен.

Эффективность в клинических исследованиях

Наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП на 18–25 % при назначении в верхней дозе 24 г холестирамина, 20 г колестилола или 4,5 г холестагела. Нет большого влияния на уровень ХС ЛПНП, как сообщается, в то время как ТГ могут увеличиться у некоторых предрасположенных пациентов.

В клинических испытаниях секвестранты желчных кислот внесли большой вклад в первоначальную демонстрацию эффективности снижения ХС ЛПНП в сокращении СС событий у объектов с гиперхолестеринемией, с выгодой пропорциональной степени снижения ХС ЛПНП [50].

Побочные эффекты и взаимодействия

Желудочно-кишечные побочные эффекты (наиболее часто метеоризм, запор, диспепсия и тошнота) часто наблюдаются при приеме этих препаратов, даже при низких дозах, которые ограничивают их практическое использование. Эти побочные эффекты могут быть ослаблены при условии начала лечения в низких дозах и инъекции достаточного количества жидкости с препаратами. Дозу следует увеличивать постепенно. Сообщается об уменьшении поглощения жирорастворимых витаминов. Кроме того, эти препараты могут увеличить уровень ТГ у определенных пациентов.

Секвестранты желчных кислот демонстрируют важные лекарственные взаимодействия со

многими часто назначаемыми препаратами и поэтому должны применяться либо за 4 ч до, либо через 1 ч после других препаратов. Колесевелам представляет новую разработку секвестрантов желчных кислот и, может быть, лучше переносится, чем холестирамин. Препарат снижает уровень ХС ЛПНП, а также улучшает гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [19, 32]. Колесевелам имеет меньшее количество взаимодействий с другими лекарственными средствами и может приниматься вместе со статинами. Что касается других препаратов, действуют те же общие правила применения, что и для других секвестрантов.

7.3. Ингибиторы поглощения холестерина **Механизм действия**

Эзетимиб является первым гиполипидемическим препаратом, который подавляет кишечное поглощение пищевого и билиарного холестерина, не влияя на поглощение жирорастворимых питательных веществ. Ингибируя поглощение холестерина на уровне щеточной каемки кишечника (скорее всего, взаимодействуя с белком NPC1L1), эзетимиб уменьшает количество холестерина липопротеинов, циркулирующего в печень. В ответ на снижение доставки холестерина печень реагирует на регулирующие рецепторы ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к увеличению клиренса ЛПНП из крови.

Эффективность в клинических исследованиях

В клинических исследованиях эзетимиб при монотерапии снижает уровень ХС ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией на 15–22 %. Комбинированная терапия эзетимибом и статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20 %. Эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином была адресована пациентам с аортальным стенозом в исследовании «Симвастатин и Эзетимиб в аортальном стенозе» (SEAS) и у больных с ХБП в исследовании «Защита сердца и почек» (SHARP) (см. разделы 7.5.2 и 10.9). В исследовании SHARP снижение на 17 % СС событий было продемонстрировано при приеме симвастатина–эзетимиба по сравнению с плацебо [44].

Эзетимиб может использоваться в качестве терапии второй линии в сочетании со статинами, когда терапевтическая цель не достигается при назначении максимально переносимой дозы статина, или у пациентов с непереносимостью статинов, или при наличии противопоказаний к этим препаратам.

Побочные эффекты и взаимодействия

Эзетимиб быстро абсорбируется и широко метаболизируется до фармакологически активного эзетимиба глюкуронида. Рекомендованная доза эзетимиба — 10 мг/день, можно принимать в утреннее или вечернее время вне зависимости от приема пищи. Возраст, пол или раса не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику эзетимиба, и не надо никакой коррекции дозы у пациентов с легкой печеночной недостаточностью или легкой и тяжелой почечной недостаточностью. Эзетимиб можно одновременно применять с любой дозой любого статина. О каких-либо серьезных побочных эффектах не сообщалось, наиболее частыми побочными эффектами являются умеренное повышение активности печеночных ферментов, а также боль в мышцах.

7.4. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота обладает широким липидомодулирующим действием, повышает ХС ЛПВП (HDL-C) в зависимости от дозы на ~ 25 %, снижает уровень ХС ЛПНП на 15–18 % и ТГ на 20–40 % при назначении дозы 2 г/сут. Никотиновая кислота является уникальной для снижения уровня липопротеинов на 30 % в этой дозе, поэтому в основном используется у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП, типичной смешанной гиперлипидемией, гипертриглицеридемией (НТГ) или при комбинированной семейной гиперлипидемии (FCH), но также может быть использована у пациентов с резистентностью к инсулину (диабет 2 типа и МС). Никотиновая кислота может быть использована в комбинации со статинами (см. также разделы 8.3 и 8.5.2) [12].

7.5. Комбинации препаратов

Хотя целевые уровни ХС ЛПНП достигаются при монотерапии у многих пациентов, пациентам высокого риска или пациентам с очень высоким уровнем ХС ЛПНП необходимо дополнительное лечение. Есть также пациенты, которые не переносят статины или не в состоянии переносить высокие дозы статинов. В этих случаях должна быть рассмотрена комбинированная терапия [40].

7.5.1. Статины и секвестранты желчных кислот

Сочетание статина и холестирамина, колести-пола или колесевелама может быть полезным в достижении целевого уровня ХС ЛПНП. В среднем добавление секвестрантов желчных кислот к статинам снижает уровень ХС ЛПНП на 10–20 %. Тем не менее, нет опубликованных результатов клинических испытаний с обычными секвестран-

тами желчных кислот или колесевеламам в комбинации с другими препаратами. Сочетание приводит к снижению атеросклероза, как оценивает коронароангиография [26, 40, 53].

7.5.2. Статины и ингибиторы поглощения холестерина

Сочетание эзетимиба со статинами снижает уровень ХС ЛПНП на дополнительные 15–20 %. Результаты исследования SEAS у пациентов с асимптоматическим аортальным стенозом показали, что эзетимиб и симвастатин, применяемые одновременно, снизили ишемические СС события (до 46 % у пациентов с менее тяжелым стенозом аорты), но не события, связанные со стенозом аортального клапана. В последнее время по данным исследования SHARP были представлены положительные результаты у больных с хроническими заболеваниями почек [44].

7.5.3. Другие комбинации

У пациентов высокого риска, например с семейной гиперхолестеринемией или в случаях непереносимости статинов, могут быть рассмотрены другие комбинации. Комбинация эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колесевелама, колестипола или холестирамина) привела к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП без каких-либо дополнительных побочных эффектов по сравнению с применением секвестрантов желчных кислот в одиночку. Добавление эзетимиба к никотиновой кислоте значительно снижает уровень ХС ЛПНП и не влияет на индуцированное никотиновой кислотой увеличение ХС ЛПВП. Также тройная терапия (секвестранты желчных кислот, статины и эзетимиб или никотиновая кислота) будет способствовать дальнейшему снижению ХС ЛПНП. Результаты клинических исследований с этой комбинацией не были представлены. Пищевые продукты, содержащие фитостеролы, а также растительные стиролсодержащие таблетки дополнительно уменьшают уровень ХС ЛПНП на ~ 5–10 % у пациентов, принимающих стабильные дозы статинов, и эта комбинация также хорошо переносится и безопасна (см. также раздел 6.4).

Тем не менее, по-прежнему неизвестно, может ли это уменьшить риск СС заболеваний, поскольку не было исследований по растительным стеринам в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами для последствий СС заболеваний.

7.6. Аферез липопротеидов низкой плотности

Редкие пациенты с тяжелыми гиперлипидемиями, особенно с гомозиготными и гетерозигот-

Таблиця 14. Рекомендації по фармакологічному ліченню гіперхолестеринемії

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки
Назначте максимально высокую рекомендованную дозу статина или наиболее высокую переносимую дозу для достижения целевого уровня	I	A	2,11
В случае непереносимости статинов должна быть рассмотрена терапия секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой	IIa	B	108,120
Также в случае непереносимости статинов может быть рассмотрена терапия ингибиторами абсорбции холестерина или их комбинации с никотиновой кислотой	IIb	C	—
Если целевой уровень холестерина не был достигнут, следует рассмотреть комбинацию статинов с ингибиторами абсорбции холестерина, или секвестрантами желчных кислот, или никотиновой кислотой	IIc	C	—

Примечание. Класс^а — класс рекомендацій; уровень^б — уровень доказательности.

ними тяжелыми семейными гиперлипидемиями, требуют оценки специалистов и рассмотрения необходимости афереза ЛПНП.

Это дорогой, но эффективный метод: ЛПНП и липопротеины удаляются из плазмы во время искусственного кровообращения раз в неделю или раз в две недели. Ясно, что эта процедура выполняется только в специализированных центрах.

7.7. Перспективы на будущее

Недавно ряд многообещающих новых препаратов достигли III фазы в клинических испытаниях и, как сообщается, обеспечивают более низкий уровень ХС ЛПНП, эффективны при тяжелых гиперхолестеринемиях, в том числе ингибиторы микросомального белка-переносчика (МТР) [14], миметики гормонов щитовидной железы с печеночной селективностью [30] и олигонуклеотиды, такие как мипомерсен, который создан специально для подавления апо В [39].

Все эти подходы могут еще больше помочь в достижении терапевтических целей у людей с тяжелыми или семейными формами гиперлипидемии, особенно у пациентов с семейными гиперлипидемиями.

Рекомендации для фармакологического лечения гиперхолестеринемии показаны в табл. 14.

8. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Триглицериды и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Хотя роль ТГ как фактора риска СС заболеваний получила широкое обсуждение, последние данные решительно выступают за роль липопротеинов, богатых ТГ, как фактора риска СС заболеваний. Последние большие проспективные исследования сообщили, что не натоцак взятые ТГ прогнозируют риск ИБС сильнее, чем ТГ, определенные натоцак [3]. Объяснено ли воздействие высоких уровней ТГ на риск СС заболеваний перегрузкой оставшихся частиц части-

Таблиця 15. Причины гипертриглицеридемии

Генетическая предрасположенность
Ожирение
Сахарный диабет 2 типа
Употребление алкоголя
Диета с высоким содержанием простых углеводов
Почечная болезнь
Гипотиреоз
Беременность (физиологические концентрации ТГ удваиваются во время III триместра беременности)
Аутоиммунные расстройства, такие как парапротеинемия или СКВ
Некоторые препараты, в том числе:
Кортикостероиды
Эстрогены, особенно принимаемые <i>per os</i>
Тамоксифен
Антигипертензивные: например, β-адреноблокаторы (за исключением карведилола), тиазиды
Изотретиноин
Желчные кислотосвязывающие смолы
Циклоспорин
Схемы антиретровирусной терапии (ингибиторы протеаз)
Психотропные препараты: фенотиазины, антипсихотические препараты второго поколения

цами ЛПНП мелкой плотности или связано с низким уровнем ЛПВП, остается нерешенным. Недавно оказалось, что не-ЛПВП был хорошим суррогатным маркером ТГ и остатков [48].

Гипертриглицеридемия как фактор риска СС заболеваний — хорошо освещенный факт: около трети взрослых особей имеют ТГ > 1,7 ммоль/л (более ~ 150 мг/дл). Гипертриглицеридемия может иметь различные причины (табл. 15).

8.1. Управление гипертриглицеридемией Действия по предупреждению острого панкреатита

Одним из основных клинических рисков резкого повышения уровня ТГ является острый панкреатит. Риск развития панкреатита клинически значимый, если уровень ТГ превышает 10 ммоль/л (более чем ~ 880 мг/дл) и меры по

предотвращению острого панкреатита являются обязательными. Примечательно, что гипертриглицеридемия служит причиной около 10 % случаев панкреатита, и у пациентов может развиваться панкреатит, даже когда концентрация ТГ составляет от 5 до 10 ммоль/л (~ 440–880 мг/дл). Пациентов с симптоматикой панкреатита следует госпитализировать либо установить за ними очень тщательное наблюдение и мониторировать у них уровень триглицеридов крови. Диета с ограничением калорий и жира (рекомендуется 10–15 %) и воздержание от алкоголя являются обязательными. Необходимо начать терапию фибратами (фенофибрат) с n-3-жирными кислотами (2–4 г/сут) или никотиновой кислотой в качестве дополнительной терапии. У пациентов с сахарным диабетом следует начать инсулинотерапию, чтобы добиться хорошего гликемического контроля. В целом резкое снижение уровня ТГ видно в течение 2–5 дней. В острой ситуации аферез в состоянии понизить уровень ТГ быстро [18].

Стратегии контроля уровня триглицеридов плазмы

Хотя роль ТГ как фактора риска СС заболеваний остается неопределенной, уровень ТГ натошак < 1,7 ммоль/л или меньше чем ~ 150 мг/дл является желательным. Первый шаг состоит в рассмотрении возможных причин гипертриглицеридемии и оценке общего СС риска. Основная задача будет заключаться в обеспечении целевого уровня ХС ЛПНП на основе общего уровня СС риска. По сравнению с неопровержимыми доказательствами преимущества снижения ХС ЛПНП доказательства по преимуществу снижения повышенного уровня ТГ остаются весьма скромными.

Управление образом жизни

Влияние образа жизни на управление уровнем ТГ хорошо документировано. Снижение веса вместе с регулярной физической деятельностью умеренной интенсивности может уменьшить уровень ТГ от 20 до 30 %, должно быть обязательным для всех пациентов с ожирением, МС или сахарным диабетом 2 типа.

Фармакологическая терапия

Хотя риск СС заболеваний возрастает, если натошак ТГ составляют > 1,7 ммоль/л (более ~ 150 мг/дл), применение препаратов, снижающих уровень ТГ, следует рассматривать только у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л (более ~ 200 мг/дл), у лиц, которые не могут понизить их меру по образу жизни, а также у пациентов с высоким общим СС риском. Доступные фармакологичес-

кие вмешательства включают статины, фибраты, никотиновую кислоту, n-3 ПНЖК. Статины оказывают существенное влияние на смертность, а также большинство последствий СС заболеваний, это препараты первого выбора для уменьшения общего риска СС заболеваний и снижения умеренно повышенного уровня ТГ.

8.2. Фибраты

Механизм действия

Фибраты являются агонистами активируемых пролифератором пироксисом рецептора-альфа (PPARs), действуя через транскрипционные факторы, регулирующие различные шаги липидов и метаболизм липопротеинов. Взаимодействуя с PPAR-, фибраты набирают различные кофакторы и регулируют экспрессию генов. Как следствие, фибраты имеют хорошую эффективность в снижении уровня ТГ натошак, а также ТГ после приема пищи и ремнантных частиц липопротеинов, богатых ТГ (TRL). Эффекты фибратов на повышение ХС ЛПВП являются скромными [12].

Эффективность в клинических испытаниях

О клинических преимуществах фибратов в монотерапии в первую очередь свидетельствуют четыре проспективные рандомизированные плацебоконтролируемые клинические испытания: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) и FIELD [21, 29, 41, 47]. Данные этих испытаний показали, последовательное снижение темпов нефатального ИМ (хотя часто в результате post-hoc анализов) имеет наиболее надежный эффект у пациентов с повышенным уровнем ТГ / низким уровнем ХС ЛПВП. Тем не менее, данные по другим результатам остаются сомнительными. Таким образом, общая эффективность фибратов на последствия СС заболеваний гораздо менее надежна, чем статинов. Последние метаанализы сообщили, что терапия фибратами приводила к снижению основных СС событий на 13 % [95 % доверительный интервал (CI) 7–19], наиболее надежный эффект наблюдается у пациентов с повышенным уровнем ТГ (> 2,3 ммоль/л или более чем на ~ 200 мг/дл).

Побочные эффекты и взаимодействия

Фибраты, как правило, хорошо переносятся, сопровождаются легкими побочными эффектами; сообщается о желудочно-кишечных нарушениях у ~ 5 % пациентов и сыпи на коже у 2 % [16]. В общем, миопатия, повышение ферментов печени, желчнокаменная болезнь представляют

собой наиболее известные вопросы безопасности, связанные с терапией фибратами [16]. В исследовании FIELD маленький, но значительный рост заболеваемости панкреатитом (0,8 против 0,5 %), тромбоэмболией легочной артерии (1,1 против 0,7 %) и незначимая тенденция к увеличению тромбоза глубоких вен (1,4 против 1,0 %) были замечены у тех, кто принимает фенофибрат, по сравнению с плацебо, что находится в соответствии с данными из других исследований фибратов [28].

Повышение обоих СК (> 5 раз выше ВГН) и АЛТ (> 3 раза выше ВГН) было зарегистрировано чаще у пациентов в группе фенофибрата, чем в группе плацебо, но частота этих нарушений оставалась < 1 % в обеих группах. В исследовании FIELD сообщили об одном случае рабдомиолиза в группе плацебо и трех случаях в группе фенофибрата [28]. Риск миопатии, как сообщается, будет в 5,5 раза больше при использовании фибратов в качестве монотерапии по сравнению со статинами. Риск миопатии выше у пациентов с ХБП, и он изменяется в зависимости от различных фибратов и статинов, используемых в комбинации. Это объясняется фармакологическим взаимодействием между различными фибратами и глюкокортикоидом статинов. Гемфиброзил тормозит метаболизм статинов через глюкуроноидный путь, который приводит к существенному увеличению концентрации статинов в плазме. Как фенофибрат, так и гемфиброзил не делят одни и те же фармакокинетические пути, риск возникновения миопатии гораздо меньше при комбинированной терапии [16].

Как класс фибраты увеличивают в сыворотке креатинин и гомоцистеин и в краткосрочных, и в долгосрочных исследованиях, но результат у фибратов кажется более определенным. Увеличение ли сывороточного креатинина отражает нарушение функции почек или нет, вопрос продолжает обсуждаться, но ясно, что ежегодный мониторинг уровня креатинина, особенно среди людей с диабетом 2 типа, необходим.

Повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов считается сравнительно невинным с точки зрения риска СС заболеваний. Тем не менее, увеличение гомоцистеина, вызванное фибратами, может замедлить повышение уровня и ХС ЛПВП, и апо А1, а это может способствовать меньшей, чем предполагалось, эффективности фенофибрата в итоговых параметрах [45]. Высокий уровень гомоцистеина также способствует тромбозу, и это может объяснить повышенную тенденцию к тромбозу глубоких вен и увеличение легочной эмболии, увиденные в исследовании FIELD.

8.3. Никотиновая кислота

Механизм действия

Никотиновая кислота, как сообщается, снижает приток жирных кислот к печени и секрецию ЛПОНП в печени, причем этот эффект оказывается посредником, частично воздействуя на гормон липазу в жировой ткани. Никотиновая кислота имеет ключевое действие в печени и жировой ткани. В печени никотиновая кислота, как сообщается, ингибирует диацилглицерол ацилтрансферазу-2 (DGAT-2), что приводит к снижению секреции частиц ЛПОНП из печени, что также отражается в сокращении частиц липопротеинов промежуточной плотности и ЛПНП [28].

Никотиновая кислота повышает уровень ХС ЛПВП и апо А1 в первую очередь путем стимуляции производства апо А1 в печени [28]. Эффекты никотиновой кислоты на липолиз и мобилизацию жирных кислот в адипоцитах хорошо известны.

Эффективность в клинических испытаниях

Никотиновая кислота имеет благотворное влияние на липиды сыворотки и липопротеиновые комплексы [28]. Никотиновая кислота эффективно уменьшает не только ТГ, но и ХС ЛПНП, отражающие его влияние на все апо В-содержащие белки. Никотиновая кислота повышает апо А1-содержащие липопротеины, отражающиеся в увеличении ХС ЛПВП и апо А1. Никотиновая кислота в настоящее время используется в основном в пролонгированной (ER) форме. В суточной дозе 2 г она снижает ТГ на ~20–40 % и ХС ЛПНП на 15–18 %, и повышает уровень ХС ЛПВП на ~ 15–35 % [28]. Имеющиеся в настоящее время результаты данных для никотиновой кислоты из рандомизированных клинических испытаний все еще ограничены [9]. Благоприятное воздействие на ангиографические исследования, как сообщается в Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) и в HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) [6]. У пациентов, леченных статинами, с низким уровнем ХС ЛПВП высокая доза никотиновой кислоты с модифицированным высвобождением по сравнению с плацебо значительно сократила площадь стенки сонной артерии, как показала магнитно-резонансная томография после 1 года приема [31]. Два больших текущих исследования (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE) используя соответственно пролонгированную никотиновую кислоту по сравнению с плацебо в дополнение к симвастатину и пролонгированную никотиновую кислоту/ларопипрант против плацебо у пациентов, получавших симвастатин (и, если показано — эзетимиб), предоставили дополнительные данные об эф-

фектах нікотинової кислоти на ризик СС захворювань в поєднанні со статинами.

В Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (ARBITER-6 HALTS), дослідженні з участю 315 пацієнтів, було показано, що ER нікотинова кислота більш ефективно, ніж езетиміб, знижує товщину комплексу інтима—медіа сонних артерій на фоні терапії статинами у больових з ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (менше ~ 100 мг/дл) [5].

Побочні ефекти і взаємодії

В клінічній практиці кожні реакції (гіперемія) являються найбільш частим і причиною бідним дискомфортом побочним ефектом нікотинової кислоти і її производних, за часту лишаяючим можливості титрування дози до максимально ефективною, навіть при використанні аспірина в якості модулятора приливів. Медіатор простагландин D2 звільняється з арахідонової кислоти. Ларопипрант являється селективним антагоністом простагландину D2, діючи на рівні рецепторів. Комбінація нікотинова кислота/ларопипрант одобрена European Medicines Agency (ЕМА) для клінічного використання. Недавній опрос показав, що < 15 % нових користувачів ER нікотинової кислоти по-прежнему використовують препарат після 1 року. Недавно представлена комбінація нікотинової кислоти з ларопипрантом може знизити частоту цього побочного ефекту. Підвищення активності печеночних ферментів у користувачів ER нікотинової кислотою зустрічається рідше (< 1 %), ніж з попередніми сполученнями нікотинової кислоти. Питання, що нікотинова кислота може впливати на глікемічний контроль шляхом збільшення рівня глюкози в крові, викликає занепокоєність в лікуванні больових діабетом. В клінічній практиці титрування сахароснижуючих препаратів може бути використано для подолання цих небажаних ефектів.

8.4. Омега-3-жирні кислоти

Механізм дії

Омега-3-жирні кислоти [эйкозапентаенова кислота (ЕРА) і докозагексаенова (ДНА)] являються компонентами риб'ячого жиру і середземноморської дієти і були використані для зниження ТГ. Омега-3-жирні кислоти в фармакологічних дозах (> 2 г/день) впливають на сировоточні ліпіди і ліпопротеїни, в частині на концентрації ЛПОНП. Основний механізм до кінця не ясний, хоча це може бути

зв'язано, по крайній мірі, частково, з їх здатністю взаємодіяти з PPARs і знизити секрецію апо В.

Ефективність в клінічних дослідженнях

Рибий жир знижує ТГ на ~ 30 %, на вплив на інші ліпопротеїни тривіальні по своїм масштабам. Більш детальні дані з клінічних результатів необхідні для обґрунтування використання отпускаємих по рецепту n-3-жирних кислот [1]. Рекомендовані дози з загальної кількості ЕРА і ДНА для знизити ТГ складають від 2 до 4 г/сут. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) дозволило використання n-3-жирних кислот (рецептурні продукти) в якості доповнення до дієти, якщо ТГ перевищують 5,6 ммоль/л (496 мг/дл). Середнє зменшення ТГ складає ~ 30 %, а вигода, видимо, залежить від дози і складає ~ 45 % у пацієнтів з початковими значеннями ТГ > 5,6 ммоль/л (496 мг/дл) [1]. Хоча останні японські дослідження у пацієнтів з гіперхолестеринемією повідомили про 19-відсоткове зменшення рівня СС захворювань [52], дані залишаються безрезультатними [25] і їх клінічна ефективність, ймовірно, стосується неліпідних ефектів [33].

Безпечність і взаємодія

Управління омега-3-жирними кислотами вважається безпечним і позбавленим клінічними значимими взаємодіями. Тем не менше, антитромботичний ефект може збільшити схильність до кровотечі, особливо при призначенні з додаванням до аспірину/клопидогрелю.

8.5. Комбінації препаратів

8.5.1. Статини і фібрати

Клінічні дослідження показали, що поєднання статинів і фібратів, в частині фенофібрата, безафібрата або ципрофібрата, приводить до більш значущого знизити рівня ХС ЛПНП і ТГ, а також підвищенню ХС ЛПВП, ніж монотерапія. Так як і фібрати, і статини в монотерапії зв'язані з підвищеним ризиком розвитку міопатії, ризик може бути збільшений, якщо ці препарати приймаються разом, особливо якщо дози статинів дуже високі. Тем не менше, ризик в 15 раз вище, якщо використовується гемфіброзил, ніж якщо б фенофібрат застосовувався спільно з будь-яким з п'яти часто використовуваних статинів. Тому представляється, що це, скоріше за все, не ефект класу фібратів, а проблема тільки з гемфіброзилом. На основі даних багатьох досліджень утверджується,

что фибраты, особенно фенофибрат из-за его низкого миопатического потенциала, можно назначать одновременно со статинами для улучшения достижения целевого уровня липидов у пациентов с атерогенной дислипидемией, особенно у пациентов с МС и/или сахарным диабетом. Все пациенты должны быть проинструктированы о предупреждающих симптомах (боль в мышцах), но поскольку такие побочные эффекты очень редки, они не должны быть причиной для отказа от комбинированного лечения для пациентов, которые действительно в нем нуждаются. Такое сочетание следует назначать с осторожностью пациентам, которые также получали другие препараты, метаболизирующиеся посредством цитохрома P450. Фибраты желателно принимать утром, а статины вечером, чтобы минимизировать пиковые концентрации дозы. Рекомендуются избегать добавления гемфиброзила к статинам.

Когда все пациенты были проанализированы вместе в исследовании ACCORD (меры по борьбе с СС риском в сочетании с сахарным диабетом), оказалось, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином не снижает темпы СС заболеваний по сравнению с симвастатином в одиночку. Тем не менее, у пациентов, у которых ТГ были выше трети ($\geq 2,3$ ммоль/л или ≥ 204 мг/дл) и ХС ЛПВП ниже уровня нижней трети ($\leq 0,88$ ммоль/л или ≤ 34 мг/дл), что составляет 17 % от всех участников, наблюдается видимый положительный эффект от комбинированной терапии. Эти результаты аналогичны полученным от *post-hoc* анализов в HHS [21], VIP [47] и FIELD исследованиях [29].

Таким образом, результаты из ACCORD и предыдущих исследований позволяют предположить, что добавление фенофибрата к статинам может принести пользу некоторым пациентам с диабетом 2 типа и высоким уровнем ТГ/низким уровнем ХС ЛПВП.

8.5.2. Статины и никотиновая кислота

Сочетание ER (пролонгированной) никотиновой кислоты с умеренными дозами статинов обеспечивает значительно лучшее увеличение ХС ЛПВП и снижение ТГ, чем высокие дозы статинов или сочетание статина и эзетимиба [34]. Пациенты, принимающие параллельно терапию статинами, в основном симвастатином или аторвастатином, никотиновую кислоту, сообщали об аналогичных побочных эффектах, и частота «приливов» была одинакова у пациентов с и без лечения статинами. Тройная терапия комбинацией никотиновой кислотой, симвастатином и

эзетимиба показала сильное снижение уровня ХС ЛПНП и более сильное увеличение ХС ЛПВП, чем с любым лекарством в одиночку или при лечении статин/эзетимиб. Несколько исследований показали, что сочетание никотиновой кислоты и колестипола является причиной более высокой частоты абсолютной регрессии атеросклеротических поражений, чем один колестипол [8]. HATS исследование показало не только небольшой регресс ангиографически измеряемых коронарных бляшек при комбинированном лечении никотиновой кислотой и статинами по сравнению с прогрессией, наблюдающейся в группе плацебо, но и 90 % более низкий риск СС событий, хотя и у очень небольшого числа пациентов [7].

8.5.3. Статины и омега-3-жирные кислоты

Лечение комбинацией из 4 г/сутки омега-3-жирных кислот и симвастатина вызвало сильное снижение концентрации ТГ и небольшое, но значительное увеличение ХС ЛПВП по сравнению со статинами в одиночку. Добавление омега-3-жирных кислот к правастатину и фенофибрату в тройной комбинации снижало концентрации ТГ и гомоцистеина, а также хорошо действовало у больных с диабетической дислипидемией. Значительного взаимодействия любого препарата с омега-3-жирными кислотами не было описано.

В одном из исследований ЕРА в сочетании с низкой дозой правастатина или симвастатина по сравнению только с одним статином было продемонстрировано снижение основных коронарных событий без изменения скорости внезапной сердечной смерти. Однако, поскольку эти эффекты были достигнуты без каких-либо существенных изменений ОХ, ХС ЛПНП или ХС ЛПВП, и наблюдалось только небольшое снижение ТГ, ЕРА может снизить риск СС заболеваний иными механизмами, чем происходит снижение ХС ЛПНП.

Анализ подгрупп показал, что такое комбинированное лечение также снижает частоту СС событий у пациентов высокого риска с МС и, следовательно, высоким уровнем ТГ/низким уровнем ХС ЛПВП.

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии представлены в табл. 16.

9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Низкий уровень ХС ЛПВП является сильным независимым предиктором риска преждевременного развития атеросклероза и ССЗ. Более того, снижение кардиоваскулярного риска также

Таблиця 16. Рекомендації по фармакологічному ліченню гіпертригліцеридемії

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки
В частности, у пациентов высокого риска снижение гиперхолестеринемии должно достигаться с помощью следующих препаратов			
Рекомендовано: фибраты	I	B	29
Должны быть рассмотрены:			
никотиновая кислота	Ila	B	9
никотиновая кислота + ларопипрант	Iia	C	—
омега-3-ненасыщенные жирные кислоты	Ila	B	1, 52
статины + никотиновая кислота	Ila	A	7, 34
статины + фибраты	Ila	C	—
Могут быть рассмотрены:			
комбинации с омега-3-ненасыщенными жирными кислотами	Ild	B	17

Примечание. Класс^а — класс рекомендаций; уровень^б — уровень доказательности.

зависит от уровня ХС ЛПВП. Наиболее значимо эта зависимость наблюдается в диапазоне уровня ХС ЛПВП от ~ 0,65 до 1,17 ммоль/л (25–45 мг/дл) [49]. По данным метаанализа четырех исследований, использовавших ультразвуковую оценку динамики параметров коронарной атеромы, повышение ХС ЛПВП на ≥ 7,5 % с одновременным снижением уровня ХС ЛПНП до уровня < 2,0 ммоль/л (менее ~ 80 мг/дл) является необходимым условием регрессии атеросклеротических бляшек [36].

Низкие концентрации в плазме крови часто выявляются при сахарном диабете 2 типа, а также при смешанной или комбинированной дислипидемии, почечной и печеночной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях. В дополнение к снижению ХС ЛПВП, эти заболевания также могут существенно влиять на уровень гипертриглицеридемии. Внутрисосудистый метаболизм богатых ТГ липопротеинов (особенно ЛПОНП) тесно связан с безопасностью ЛПВП. Повышение ХС ЛПВП за счет применения медикаментозных препаратов может привести также к снижению содержания как ХС ЛПОНП, так ЛПНП, причем величина снижения ЛПОНП и ХС ЛПНП в этих условиях, как правило, заметно отличается в зависимости от конкретного механизма действия используемых препаратов, их дозы, а также от фенотипа липидного обмена. Кроме того, процентное увеличение ХС ЛПВП после проведенного лечения, как правило, выше у пациентов с исходно более низким уровнем [38].

Существующие в настоящее время возможности повышения низкого уровня ХС ЛПВП относительно невелики. Хотя 10 % повышение уровня ХС ЛПВП может быть обеспечено модификацией образа жизни (в том числе снижением веса, физическими упражнениями, отказом от курения и умеренным употреблением алкоголя),

в большинстве случаев пациентам в такой ситуации для достижения целевого уровня следует назначать фармакологическую терапию. В тоже время до сих пор не существует четких прямых доказательств того, что повышение уровня ХС ЛПВП на самом деле имеет значение в профилактике СС заболеваний. В настоящее время с этой целью проводится ряд клинических исследований — Dalcetrapib Outcomes (dal-Outcomes) HPS2-THRIVE (никотиновая кислота плюс статины), AIM-HIGH (никотиновая кислота на фоне статинов) и рандомизированное исследование оценки воздействия anacetrapib на липиды.

9.1. Статины

Статины обладают довольно скромным влиянием на уровень ХС ЛПВП. В недавнем метаанализе нескольких исследований [17], куда включались больные с дислипидемией, статины дозозависимо повышали этот показатель в диапазоне 5–10 %. В результате значительного снижения атерогенных апо В-содержащих липопротеинов на фоне терапии статинами трудно оценить степень влияния незначительного снижения уровня ХС ЛПВП на общее снижение кардиоваскулярного риска. Однако, согласно результатам исследования TNT, применение статинов у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, связанным с недостатком ХС ЛПВП, ассоциировалось с частичным снижением степени риска [4].

9.2. Фибраты

По данным краткосрочных исследований, фибраты различаются по их способности воздействовать на липидный профиль, вызывая повышение ХС ЛПВП (до 10–15 %) при одновременном снижении уровней ТГ (до 50 %). Тем не менее, в долгосрочных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было установ-

Таблиця 17. Рекомендації по ліченню пацієнтів з низким рівнем ХС ЛПНП

Рекомендації	Класс ^а	Рівень ^б
Никотинова кислота являється на сьогоднішній день найбільш ефективним препаратом, збільшуючим ХС ЛПВП і його застосування може бути рекомендовано	IIA	A
Статини і фібрати в однаковій ступені підвищують ХС ЛПВП і можуть бути призначені	IIIB	B
Ефективність фібратів в плані збільшення рівня ХС ЛПВП може бути менше у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	IIIB	B

Примечание. Класс^а — класс рекомендаций; уровень^б — уровень доказательности.

Таблиця 18. Суммарная эффективность комбинации препаратов при лечении комбинированных дислипидемий

При лечении комбинированной дислипидемии должен увеличиваться уровень ХС ЛПВП и уменьшаться уровень ТГ и ХС ЛПНП, что может быть достигнуто при назначении статинов. Можно назначать статины в комбинации с никотиновой кислотой, однако побочный эффект в виде покраснения лица может снизить приверженность больного к лечению
Можно назначать комбинацию статинов и фибратов, контролируя показатели, которые отображают вероятное появление миопатии, но необходимо избегать комбинации с гемфиброзилом
Если уровень ТГ не удается контролировать статинами и фибратами, можно назначать омега-3-жирные кислоты для дальнейшего снижения уровня ТГ, поскольку эти комбинации являются безопасными и хорошо переносятся больными

лено, что повышение уровня ХС ЛПВП было значительно меньше (< 5 %) [29]. Такие различия, по-видимому, отражают различия в их относительной аффинности связывания для PPARs, и в первую очередь для PPAR-α [22].

9.3. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота, видимо, повышает уровень ХС ЛПВП как за счет снижения катаболизма ЛПВП, так и, главным образом, за счет увеличения синтеза апо А1 в печени. Последний эффект рассматривается как наиболее важный и актуальный для ХС ЛПВП [12].

Результаты клинических испытаний с оценкой эффективности, побочных эффектов и лекарственных взаимодействий были описаны в разделе 8.3.

9.4. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

На сегодняшний день наиболее эффективным фармакологическим подходом к повышению сниженного уровня ХС ЛПВП считается прямое ингибирование белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) малыми молекулами ингибиторами, которые могут вызвать увеличение уровня ХС ЛПВП на ≥ 100 % на дозозависимой основе. Среди трех разработанных ингибиторов СЕТР (torcetrapib, dalcetrapib и anacetrapib) torcetrapib был снят с производства, так как способствовал повышению риска смерти в

исследуемой группе (согласно результатам исследования ILLUMINATE (Lipid Management to Understand its Impact Atherosclerotic Events) [5]. При ретроспективном анализе установлено, что нежелательные эффекты препарата torcetrapib обусловлены, по-видимому, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Изучение двух других препаратов dalcetrapib и anacetrapib продолжается. Недавно были опубликованы результаты исследования Dal-OUTCOMES, в котором подтверждена безопасность применения dalcetrapib у больных ОКС. Третья (открытая) фаза исследования препарата anacetrapib началась в 2011 году.

9.5. Перспективы на будущее

Основные события в поиске эффективных средств повышения уровня ХС ЛПВП и апо А1 с сопутствующим положительным влиянием на развитие атеросклероза и частоту СС заболеваний еще впереди. Среди них основной интерес сосредоточен на изучении апо А1 миметических пептидов, которые не только активно воздействуют на клеточные механизмы расщепления холестерина, но также могут оказывать противовоспалительное действие.

В табл. 17 даны рекомендации по лечению пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП.

Табл. 18 показывает суммарную эффективность комбинации препаратов при лечении комбинированных дислипидемий.

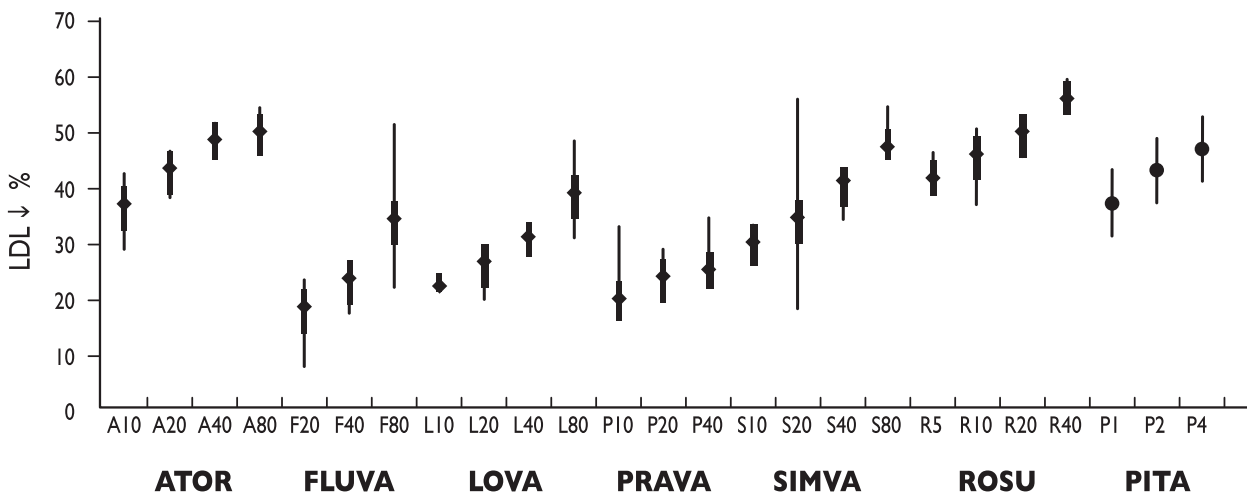
Подготовили
В.И. Волков, О.Е. Запровальная, С.А. Серик,
В.И. Строна, Т.Н. Бондарь, И.Р. Комир, В.В. Рябуха,
Э.Н. Сердобинская-Канивец, А.С. Исаева, М.М. Вовченко

Приложение II

Практический подход к достижению целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности

Таблица. Необходимый процент снижения холестерина липопротеидов низкой плотности для достижения цели как функция от его изначального уровня

Начальный уровень ХС ЛПНП		% снижения для достижения целевого уровня ХС ЛПНП		
ммоль/л	мг/дл	< 1,8 ммоль/л (≈ 70 мг/дл)	< 2,5 ммоль/л (≈ 100 мг/дл)	< 3 ммоль/л (≈ 115 мг/дл)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2—6,2	200—400	65—70	50—60	40—55
4,4—5,2	170—200	60—65	40—50	30—45
3,9—4,4	170—200	55—60	35—40	25—30
3,4—3,9	130—150	45—55	25—35	10—25
2,9—3,4	110—130	35—45	10—25	< 10
2,3—2,9	90—110	22—35	< 10	—
1,8—2,3	70—90	< 22	—	—



Weng T.C. et al. // J. Clin. Pharm. Ther.—2012.—Vol. 35.— P. 131—151.

Mukhtar R.Y. et al. // Int. J. Clin. Pract.—2005.—Vol. 59 (2)— P. 239—252.

Рисунок. Систематический обзор данных метаанализов по терапевтической эквивалентности статинов

Приложение III

Ингибиторы и индукторы ферментных путей, участвующих в метаболизме статинов

Субстраты CYP	Ингибиторы	Индукторы
СYP 3A4 Аторвастатин Ловастатин Симвастатин	Кетоконазол, итраконазол, флюконазол, эритромицин, кларитромицин, трициклические антидепрессанты, нефазодон, велафаксин, флювоксамин, флюокситин, сертралин, циклоспорин, такролимус, мибефрадил, амиодарон, даназол, дилтиазем, верапамил, ингибиторы протеаз, мидазолам, кортикостероиды, грейпфрутовый сок, томаксифен	Фенитоин, фенобарбитал, барбитураты, рифампицин, дексаметазон, циклофосфomid, карбамазепин, омепазол
СYP 2C9 Флоастатин Розувастатин Питавастатин	Кетоконазол, флюконазол, амиодарон, сульфафеназол, оксандролон, дронедазон, варфарин	Рифампицин, фенобарбитал, фенитоин
Белок-переносчик		Индукторы
MDR/P-gp Аторвастатин Ловастатин Правастатин Симвастатин Питавастатин	Ритонавир, циклоспорин, верапамил, эритромицин, кетоконазол, итраконазол, хинидин, элакридар	Рифампицин
OATP1B1 Все статины	Циклоспорин, рифампицин, гемфиброзил, гемфиброзил-О-глюкуронид, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин, телитромицин, индинавир, ритонавир, сакиравир	
Субстраты UGT	Ингибиторы	Индукторы
Аторвастатин Ловастатин Правастатин Симвастатин	Гемфиброзил, циклоспорин	Рифампицин

Список литературы

- Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M. et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review // *Atherosclerosis*.— 2006.— Vol. 189.— P. 19—30.
- Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T. et al. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study) // *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 99.— P. 673—680.
- Bansal S., Buring J.E., Rifai N. et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women // *JAMA*.— 2007.— Vol. 298.— P. 309—316.
- Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 1301—1310.
- Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2109—2122.
- Brown B.G., Zhao X.Q. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 101.— P. 58B—62B.
- Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1583—1592.
- Brown G., Albers J.J., Fisher L.D. et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 323.— P. 1289—1298.
- Bruckert E., Labreuche J., Amarengo P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis // *Atherosclerosis*.— 2010.— Vol. 210.— P. 353—361.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*.— 2009.— Vol. 338.— P. b2376.
- Catapano A.L. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2009.— Vol. 25.— P. 431—447.
- Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O. et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk // *Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 126.— P. 314—345.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*.— 2010.— Vol. 376.— P. 1670—1681.
- Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O. et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 148—156.
- Cziraky M.J., Willey V.J., Mckenny J.M. et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97.— P. 61C—68C.
- Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M., Jacobson T.A. Safety considerations with fibrate therapy. *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 99.— P. 3C—18C.
- Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E. et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding rescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Ther.*— 2007.— Vol. 29.— P. 1354—1367.
- Ewald N., Hardt P.D., Kloer H.U. Severe hypertriglyceridemia and

- pancreatitis: presentation and management // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 497—504.
19. Fonseca V.A., Handelsman Y., Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence // *Diabetes. Obes. Metab.*— 2010.— Vol. 12.— P. 384—392.
 20. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects // *Diabetes. Obes. Metab.*— 2009.— Vol. 11.— P. 89—94.
 21. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 317.— P. 1237—1245.
 22. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 102 (Suppl. 10).— P. 1K—34K.
 23. Guyton J.R., Bays H.E. Safety considerations with niacin therapy // *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 99 (Suppl.).— P. 22C—31C.
 24. Holoshitz N., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 101.— P. 95—97.
 25. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // *BMJ.*— 2006.— Vol. 332.— P. 752—760.
 26. Huijgen R., Abbink E.J., Bruckert E. et al. Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial // *Clin. Ther.*— 2010.— Vol. 32.— P. 615—625.
 27. Jun M., Foote C., Lu J. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 1875—1884.
 28. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 101.— P. 20B—26B.
 29. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1849—1861.
 30. Ladenson P.W., Kristensen J.D., Ridgway E.C. et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statintreated dyslipidaemia // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 906—916.
 31. Lee J.M., Robson M.D., Yu L.M. et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1787—1794.
 32. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*— 2010.— Vol. 8 (Suppl. 1).— P. S9—S13.
 33. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. GISSI Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 1897—1903.
 34. McKenney J.M., Jones P.H., Bays H.E. et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study) // *Atherosclerosis.*— 2007.— Vol. 192.— P. 432—437.
 35. Mills E.J., Rachlis B., Wu P. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— Vol. 52.— P. 1769—1781.
 36. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis // *JAMA.*— 2007.— Vol. 297.— P. 499—508.
 37. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women // *JAMA.*— 2007.— Vol. 298.— P. 299—308.
 38. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid sub-fractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia // *Br. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 6.— P. 682—685.
 39. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 998—1006.
 40. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 24.— P. 19—28.
 41. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 410—418.
 42. Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) // *Atherosclerosis.*— 2008.— Vol. 200.— P. 135—140.
 43. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 735—742.
 44. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease // *Am. Heart J.*— 2010.— Vol. 160.— P. 785—794.
 45. Taskinen M.-R., Sullivan D.R., Ehnholm C. et al. FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2009.— Vol. 29.— P. 950—955.
 46. Taylor F., Ward K., Moore T.H. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Vol. 1.— CD00481642.
 47. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 21—27.
 48. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease // *JAMA.*— 2009.— Vol. 302.— P. 1993—2000.
 49. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // *Eur. Heart J.*— 2011 (in press).
 50. Tyroler H.A. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial // *Am. J. Cardiol.*— 1984.— Vol. 54.— P. 14C—19C.
 51. Villines T.C., Stanek E.J., Devine P.J. et al. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2010.— P. 55.
 52. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis // *Lancet.*— 2007.— Vol. 369.— P. 1090—1098.
 53. Zhao X.Q., Krasuski R.A., Baer J. et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS) // *Am. J. Cardiol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 1457—1464.