

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

Часть 4**

10. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

10.1. Семейные дислипидемии

Уровни плазменных липидов в значительной степени определяются генетическими факторами. Крайней формой проявления нарушений является семейная гиперлипидемия. Идентифицировано множество моногенных липидных нарушений, среди них наиболее распространенным и наиболее связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является семейная гиперхолестеринемия.

Чаще всего тип наследования не предполагает одной большой моногенной аномалии, а связан с наследованием более одной генной разновидности липопротеинов, которые изолированно имеют относительно небольшой эффект, но в комбинации с другим (или другими) оказывают большое влияние на уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) или холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Такой тип наследования называется полигенным. Очень часто высокое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП обнаруживают у нескольких членов семьи.

10.1.1. Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперхолестеринемия является весьма распространенной гене-

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

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

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

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

Стаття надійшла до редакції
20 жовтня 2012 р.

тически детерминированной (1 : 100) и важной причиной раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). Она характеризуется повышением уровня ХС ЛПНП и/или ТГ. Фенотип изменений варьирует даже среди членов одной семьи и во многом совпадает с фенотипом диабета 2 типа и метаболического синдрома (МС). Семейная комбинированная гиперхолестеринемия — сложное заболевание. Ее проявление обусловлено взаимодействием нескольких генов с окружающей средой. Фенотип даже в пределах одной семьи имеет высокую внутреннюю вариабельность по уровню липидов (ТГ, ХС ЛПНП, ЛПВП и апоВ). Поэтому этот диагноз часто не устанавливают в клинической практике. Наличие повышенных уровней апоВ (> 120 мг/дл) и ТГ (> 1,5 ммоль/л (133 мг/дл)) в сочетании с семейным анамнезом ранних ССЗ может быть использовано для идентификации лиц с возможной семейной комбинированной гиперхолестеринемией. В настоящее время продолжают исследования для выявления генетических маркеров. Мы надеемся, что такой подход будет способствовать диагностике этого частого генетического детерминированного липидного нарушения.

Понятие «семейная комбинированная гиперхолестеринемия» имеет клиническое значение в оценке кардиоваскулярного риска. Необходимо подчеркнуть важность учета семейного анамнеза для решения вопроса о том, как интенсивно необходимо лечить дислипидемию. Повышенный уровень ХС ЛПНП более опасен при наличии гипертриглицеридемии. Как показано, лечение статинами в одинаковой степени снижает кардиоваскулярный риск, как у пациентов с гипертриглицеридемией, так и без нее. Поскольку абсолютный риск часто выше у пациентов с

* 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; № 3—4, 2012 р., с. 5—19.

гипертриглицеридемией, гиполипидемическая терапия приносит им большую пользу.

10.1.2. Семейная гиперхолестеринемия

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГСХС) встречается у 1 человека европейского происхождения из 500. Это заболевание наследуется по доминантному типу с практически полной пенетрантностью. Лица с ГСХС обычно имеют уровень ХС ЛПНП в два раза выше, чем сибсы (родные братья и сестры) без данной патологии. Это происходит из-за уменьшения катаболизма циркулирующих ЛПНП. Наиболее часто это нарушение связано с мутацией рецепторов ЛПНП. Иногда ГСХС может быть вызвана другими генами, не связанными с рецепторами ЛПНП: геном, кодирующим фермент пропротеин конвертазу субтилизин/кексин 9 (PCSK9), или геном, кодирующим апо В-100.

У взрослых ГСХС клинически может быть установлена при крайне высоком уровне ХС ЛПНП — от 5 до 10 ммоль/л (200—400 мг/дл). Обычно уровень ТГ находится в пределах нормы, но иногда может быть повышен (у лиц с ожирением). Типичный пациент с семейной гиперхолестеринемией по внешнему виду не соответствует классическому представлению врача о человеке с высоким риском коронаротромбоза. Методы оценки риска кардиоваскулярной смертности, основанные на одних только многофакторных уравнениях риска, не достаточны для оценки риска пациентов с ГСХС. Без лечения большинство мужчин и женщин с ГСХС будут иметь симптомную коронарную болезнь к 60 годам, а половина мужчин и 15 % женщин — умрут. При этом риск, связанный с ГСХС, может быть существенно снижен при раннем начале лечения. Пациенты, которые начали лечение до развития клинических проявлений ИБС, могут иметь нормальную продолжительность жизни при хорошем контроле липидов [11]. Обзор литературы, посвященной лечению ГСХС, приведен в публикации Национального института здоровья и клинического мастерства (NICE) [3].

Стратегия выявления гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Семейный анамнез

Вопрос вероятности ГСХС часто возникает при наличии ранних коронарных событий у членов семьи. Тем не менее, иногда случается, что пациент мужского пола, который унаследовал от своей матери ГСХС, может иметь ИБС раньше, чем у матери проявятся любые симптомы ИБС, так как женщины с ГСХС имеют более низкий риск развития ИБС. Семейный анамнез ранних

сердечно-сосудистых событий вследствие причин, не связанных с ГСХС, также встречается в странах с высокой распространенностью ССЗ и может вводить в заблуждение при постановке диагноза. Однако при наличии ИБС и повышенного уровня ОХС у мужчин до 50 лет и у женщин до 60 лет всегда необходимо проводить скрининг членов семьи для выявления других случаев повышения содержания ОХС.

Ксантомы сухожилий

У молодых людей, имеющих роговичный аркус и ксанталоматоз, всегда необходимо исследовать уровень ОХС, хотя эти признаки неспецифичны для ГСХС. Наличие сухожильных ксанталом фактически является диагностическим признаком ГСХС, так как другие причины этого — гомозиготная гиперхолестеринемия, церебротендинальный ксантоматоз и ситостеролемиа — являются чрезвычайно редкими. Наиболее часто сухожильные ксанталомы обнаруживаются в местах сухожилия дорсальных разгибателей и ахиллова сухожилия.

Для идентификации фенотипа ГСХС широко используют критерии MedPed и ВОЗ (табл. 19). Другими критериями являются Голландские критерии и критерии регистра Саймона Брума. Возрастные уровни ХС ЛПНП Голландского критерия помогают установить диагноз в детском возрасте.

Скрининг в детском возрасте

При ГСХС высокий уровень ОХС определяют с самого рождения. Поскольку иных причин этого в детском возрасте немного, то обнаружение увеличенного содержания ХС ЛПНП является фактически диагностическим для ГСХС. Следует избегать измерения ХС в первые 6 нед после родов, так как высокий уровень ХС ЛПВП может замаскировать повышенное содержание ХС ЛПНП при ГСХС. Позднее высокий уровень ХС у детей в отличие от взрослых является фактически диагностическим показателем. Уровень ХС повышается до начала периода бурного препубертатного роста, позднее он начинает снижаться. После уменьшения активности роста, содержание ХС возрастает до показателя взрослого человека. Однако следует помнить, что дети в семьях, где один член семьи имеет ГСХС, скорее всего, находятся на специфической диете, поэтому пограничные состояния в таких семьях должны быть изучены особо тщательно. Именно в таких случаях ДНК-диагностика может иметь важное значение.

Каскадный семейный скрининг с использованием фенотипа

Скрининг риска ССЗ на национальном уровне, как правило, не проводят у лиц младше 40—50 лет. В каскадном семейном скрининге может быть

Таблиця 19. Диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГСХС) согласно MedPed и ВОЗ

	Критерий	Оценка
Наследственный анамнез	Раннее развитие ССЗ и/или уровень ХС ЛПНП выше 95-ой центили у ближайшего родственника	1
	Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника и/или уровень ХС ЛПНП выше 95-ой центили у детей младше 18 лет	2
Клинический анамнез	Раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания	2
	Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных /периферических артерий	1
Физикальное обследование	Сухожильные ксантомы	6
	Дуга роговицы у пациентов младше 45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП	> 8,5 ммоль/л (больше ~ 330 мг/дл)	8
	8,5-8,4 (~ 250—329 мг/дл)	5
	5,0—6,4 ммоль/л (~ 190—249 мг/дл)	3
	3,4,0—4,9 ммоль/л (~ 155-189 мг/дл)	1
Определенная ГСХС		Оценка > 8
Предположительная ГСХС		Оценка 6—8
Возможная ГСХС		Оценка 3—5
Нет диагноза		Оценка < 3

использован обширный семейный анамнез, полученный от пациентов с документированной в липидной клинике ГСХС. Семейный анамнез, который включает контактные данные о родственниках, собирает специально обученная медсестра, затем организуют исследование липидного профиля родственников пациента с ГСХС. Ожидаемый уровень выявления ГСХС у скринированных родственников составляет 50 %. Это близко к тому, что наблюдается на практике. Процесс может быть повторен для любых вновь выявленных случаев (каскадирование). Подобная технология предполагает необходимость организации национальной сети липидных клиник, и чтобы терапевты, врачи-кардиологи, врачи других специальностей и медсестры знали об этом процессе и необходимости направления пациентов во всех подозрительных случаях в липидную клинику.

Генотипирование

Идентифицировать случай мутации при ГСХС у отдельного пациента гораздо легче, когда мутаций немного. После обнаружения мутации в семье процесс скрининга других членов семьи становится более легким и менее дорогостоящим. Идентификация мутации в других случаях требует секвенирования LDLR, PCSK9 и apoB. Специализированные липидные клиники и лаборатории могут предоставить эту услугу.

Лечение

Нужно обязательно подчеркнуть, что ведение пациентов с ГСХС должно включать не только рекомендации относительно здорового образа жизни и назначение гиполипидемических препаратов, но также возможность обеспечить оперативную доступность исследований для быстрого определения значимых проявлений атеро-

тромботической болезни. В идеале ведение пациентов с ГСХС должна осуществлять липидная клиника. Рекомендации по модификации образа жизни, в частности, диета и отказ от курения имеют важное значение при ГСХС.

Необходимо строго придерживаться рекомендаций по медикаментозному лечению, однако следует соблюдать осторожность при лечении женщин детородного возраста. При определении терапевтических целей лечения статинами необходимо ориентироваться на показатели ХС ЛПНП, рекомендованные для популяции больных с очень высоким кардиоваскулярным риском. Однако даже используя максимальные дозы, не всегда можно достичь у этих больных целевых значений 1,8 ммоль/л (менее чем 70 мг/дл), учитывая высокое исходное содержание ХС ЛПНП. В таких случаях целью терапии должно быть максимальное снижение уровня ХС ЛПНП, которого можно достичь без развития побочных эффектов. В целом, необходимо титрование аторвастатина или розувастатина до максимально переносимой дозы. В случае, когда, несмотря на высокие дозы статинов, уровень ХС ЛПНП остается слишком высоким, рекомендуется назначение комбинированной терапии (см. выше).

В табл. 20 представлены рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСХС)

ГоСХС редко встречается в европейской популяции (1 : 100 000), если отсутствует кровное родство, с чем приходится сталкиваться, например, в среде мигрантов из Азии. Если у обоих родителей имеется ГСХС, то есть шанс (1 : 4),

Таблиця 20. Рекомендації по виявленню і ліченню гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б
Сімейну гіперхолестеринемію слід заподозрити в тому випадку, якщо у близьких родичів захворювання серцево-судинної системи манифестували у чоловіків до 60 років і у жінок до 50 років, також, якщо у когось з родичів відомо про розвиток раннього захворювання і в тому випадку, якщо в сім'ї є випадки сімейної гіперхолестеринемії	I	C
Рекомендується підтвердити діагноз по клінічним критеріям або при можливості провести ДНК аналіз	I	C
При підтвердженні сімейної гіперхолестеринемії рекомендовано провести скринінг інших членів сім'ї, при можливості рекомендовано каскадний скринінг	I	C
Для лічення сімейної гіперхолестеринемії рекомендовані високі дози статинів і комбінована терапія з препаратами, блокуючими всасування холестерину в кишечнику і/або з секвестрантами жирних кислот	I	C
Дітям батьків, страждаючих сімейною гіперхолестеринемією, рекомендовано: <ul style="list-style-type: none"> • проведення ранньої діагностики • дотримання дієти • проведення медикаментозної терапії в пізньому дитячому і ранньому юнацькому періодах 	I	C
Діти з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією повинні перебувати під професійним наглядом з перших днів життя	I	C
Для пацієнтів високого ризику рекомендовано цільовий рівень ЛПНП 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), для пацієнтів з встановленим захворюванням серцево-судинної системи рекомендовано рівень ЛПНП менше 1,8 ммоль/л (80 мг/дл). В разі неможливості досягнення цільових значень рекомендовано максимально можливе зниження ЛПНП, використовуючи відповідні комбінації препаратів в переносимих дозуваннях	IIa	C

Примечание. ^а Класс рекомендацій; ^б рівень доказальності. Так же в табл. 22, 24—26.

що у їх родившогося дитини буде ГоСХС. Якщо гетерозиготні батьки не є родичами, вони, як правило, рідко будуть мати однакові мутації і таким чином дитина з клінічним діагнозом ГоСХС буде мати комбінацію гетерозигот. Незалежно від цього ГоСХС завжди є дуже серйозною хворобою, яка при відсутності лікування призводить до смерті в підлітковому або юнацькому віці з-за ІБС або аортальної стенози. Найбільш несприятливий прогноз — коли обидві мутації призводять не тільки до дефектної експресії LDLR, але і до повного пригнічення експресії LDLR. Перинатальний діагноз можливий. При плануванні вагітності партнерам з сімейною анамнезом ГоСХС необхідно перевірити рівень ХС для виключення наявності у них ГоСХС.

У дітей з ГоСХС розвиваються багаточисельні сухожилкові ксантоми, підшкірні плоскі і туберозні оранжево-жовті ксантоми на ягодицях, кубітальних ямках, колінах і руках між пальцями. Лікування статинами і аферезом ЛПНП необхідно проводити в спеціалізованому центрі, починаючи з раннього віку. Інгібітори мікросомального білка переносника (МТР) і аРоВ антисенсорні підходи можуть бути використані для додаткового зниження рівня ЛПНП. Аортокоронарне шунтування часто необхідно вже в 20-річному віці. Якщо була виконана трансплантація серця, то також повинна бути проведена пере-

садка печінки для забезпечення функціонування печінкових ЛПНП-рецепторів.

10.2. Діти

Дієта є основою лікування дисліпидемії в дитинстві. Тільки при сімейній гіперхолестеринемії повинен розглядатися питання лікування ліпідоснижуючими препаратами. В інших випадках дисліпидемії у дітей слід дотримуватися дієти і провести лікування основного порушення обміну речовин.

В разі ГоСХС лікування статинами, як правило, проводять в віці від 10 до 18 років. Існує доказальність, отримана при ультразвуковому вимірюванні сонної артерії, що збільшення товщини комплексу інтими—медіа сонних артерій (КИМ) порівняно з братами і сестрами, які не наслідують ГоСХС, може бути виявлено в віці 10 років і старші, і що прогресування збільшення товщини КИМ може бути уповільнено застосуванням статинів і/або афереза. Точний вік початку лікування статинами встановлюють після клінічної оцінки. Зазвичай лікування в віці до 18 років проводять у хлопчиків з особливо несприятливим сімейним анамнезом, тому що відомо, що вік появи у найближчого родича симптомів ССЗ значно впливає на розвиток захворювання у дитини.

Хоча доказальність того, що лікування статинами наносить шкоду ембріону, неубедительно. Жінкам слід рекомендувати уникати

Таблиця 21. Регулирование дислипидемий у женщин

Лечение статинами рекомендуется для первичной профилактики ИБС у женщин с высоким риском
Статины рекомендуются для вторичной профилактики у женщин с теми же показаниями и целями, что и у мужчин
Гиполипидемические препараты не следует назначать при планировании беременности, во время беременности или в период кормления грудью

беременности во время лечения. Когда планируется беременность, то терапия статинами должна быть прекращена за 3 мес до попытки зачатия и не возобновляться до окончания грудного вскармливания.

10.3. Женщины

В нескольких исследованиях влияния гиполипидемической терапии на первичную и вторичную профилактику ИБС было небольшое количество женщин. Как правило, результаты не приводили отдельно для каждого пола. Однако в последнем СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) мета-анализе указано, что общая польза от лечения одинакова у мужчин и женщин.

Первичная профилактика

Доказательства защитных эффектов гиполипидемического лечения в группе высокого риска без ССЗ в анамнезе были продемонстрированы у мужчин, тогда как у женщин они были неубедительными.

В двух мета-анализах изучено влияние разных видов гиполипидемического лечения на первичную профилактику сердечно-сосудистых событий у женщин с широким спектром содержания ОХС (от нормального до высокого уровня). Не обнаружено значительного влияния на общую смертность и сердечно-сосудистые события у женщин в отличие от мужчин.

Более поздний мета-анализ, который включал большую женскую подгруппу из исследования JUPITER, выявил 12 % снижение относительного риска (СОР) общей смертности при использовании статинов у субъектов с высоким риском без установленного ССЗ, при отсутствии отличий в эффекте лечения между мужчинами и женщинами.

Таким образом, для первичной профилактики у женщин с высоким риском статины следует применять по тем же показаниям, что и для мужчин.

Вторичная профилактика

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что гиполипидемическое лечение значительно умень-

шает частоту сердечно-сосудистых событий, хотя не показано снижение общего риска смерти. Согласно результатам мета-анализа Walsh et al., в когорте из 8272 женщин с ССЗ в анамнезе, в основном лечившимися статинами, имело место снижение частоты коронарной смертности на 26 %, инфаркта миокарда — на 29 %, случаев ССЗ — на 20 %. СТТ мета-анализы также выявили одинаковую пользу от лечения для мужчин и женщин. Таким образом, вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у женщин должна включать регулярный прием статинов как основу гиполипидемического лечения с теми же рекомендациями и терапевтическими целями, что и у мужчин.

Гиполипидемические препараты (кроме статинов)

Роль других фармакологических методов лечения в первичной и вторичной профилактике ИБС у женщин остается неопределенной. В частности, никотиновая кислота, эзетимиб или фибраты порознь или в сочетании со статинами могут быть использованы в зависимости от типа профиля дислипидемии и побочных эффектов, хотя нет никаких точных доказательств их кардиопротекторного эффекта.

Гормональная терапия

Используемые в настоящее время оральные контрацептивы III поколения, содержащие низкие дозы эстрогена и прогестина, не увеличивающие частоту неблагоприятных коронарных событий, могут быть использованы после базовой оценки липидного профиля у женщин с приемлемым уровнем ОХС, с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП > 4 ммоль/л (более 160 мг/дл)) или множественными факторами риска и лиц с высоким риском тромбообразования. Следует также рекомендовать альтернативные методы контрацепции. Эстрогензаместительная терапия, несмотря на некоторые положительные эффекты на липидный профиль, не продемонстрировала снижение сердечно-сосудистого риска и не может быть рекомендована для профилактики ССЗ у женщин.

Гиполипидемические препараты не следует назначать во время беременности и в период кормления грудью, так как нет данных о возможных побочных эффектах.

В табл. 21 перечислены основные принципы ведения пациенток с дислипидемией.

10.4. Пожилые

Количество пожилых людей в обществе возрастает. Более 80 % людей, умирающих от ССЗ,

старше 65 лет. Курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и сахарный диабет являются ведущими факторами риска ССЗ во всех возрастных группах, но абсолютный риск возрастает экспоненциально с увеличением возраста.

Снижение риска у лиц старше 65 лет имеет важное значение, потому что у большинства из них (от 2/3 до 4/4) имеет место либо клинически проявляющееся ССЗ, либо субклинически проявляющееся атеросклеротическое заболевание.

Почти у 25 % мужчин и 42 % женщин в возрасте старше 65 лет уровень ОХС > 6 ммоль/л (свыше 240 мг/дл).

Согласно опубликованным данным, пожилые люди находятся в группе высокого риска, поэтому гиполипидемическая терапия может быть им полезна для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Доказательств эффективности лечения лиц в возрасте старше 80–85 лет очень мало. Относительно их следует руководствоваться клиническими рекомендациями для лечения очень пожилых лиц.

Первичная профилактика

Оптимальным подходом является профилактика ССЗ в течение жизни, а целью — сокращение риска ССЗ среди населения. Профилактика в течение жизни включает отказ от курения, здоровое питание, регулярные упражнения и устранение избыточного веса. Первичные меры профилактики у лиц пожилого возраста не должны отличаться от таких у более молодых пациентов. Хотя нет никаких доказательств того, что гиполипидемическое лечение у пожилых людей продлевает жизнь пациентов без ССЗ в анамнезе, это лечение снижает риск ССЗ (инсульт, инфаркт миокарда (ИМ)) у пожилых людей при первичной профилактике.

Проспективное исследование использования правастатина у пожилых с риском ССЗ (PROSPER) было первым такого рода. Пациенты в возрасте от 70 до 82 лет, которые имели в анамнезе факторы риска развития ССЗ, были рандомизированы в группы приема правастатина в дозе 40 мг/сут или плацебо. После 3 лет наблюдения правастатин снижал уровень ХС ЛПНП на 34 %, ТГ — на 13 %, а риск от коронарной смерти, нефатального ИМ и инсульта — на 15 %. Это не могло снизить общую смертность или улучшить когнитивные дисфункции. СТТ мета-анализ не показал существенных различий в снижении относительного риска между молодыми и пожилыми людьми, также как и недавний мета-анализ по первичной профилактике ССЗ.

Вторичная профилактика

Несмотря на небольшое количество пожилых участников, многочисленные проспективные клинические испытания показали хорошие результаты гиполипидемической терапии у пожилых пациентов с ССЗ. В Scandinavian Simvastatin Survival Study [12] установлено, что при приеме симвастатина за период наблюдения более 5 лет снизилась общая смертность на 35 %, коронарная — на 42 % у лиц обоего пола и у лиц в возрасте 60 лет и старше. В исследовании CARE изучали эффект правастатина на коронарные события после ИМ. Выявлено, что частота основных коронарных событий, коронарной смерти и инсульта была снижена на 32, 45 и 40 % соответственно у пациентов пожилого возраста. Количество лиц, нуждающихся в лечении, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (Number Needed to Treat, NNT) среди пациентов пожилого возраста на протяжении 5 лет составляло 11 для того, чтобы предотвратить одно основное коронарное событие, и 22, чтобы предотвратить одну коронарную смерть.

Результаты исследования реестра ИМ в Швеции показали, что лечение статинами ассоциируется с более низкой смертностью от ССЗ у очень пожилых постинфарктных пациентов без увеличения риска развития рака.

Побочные эффекты и взаимодействия

Вопросы безопасности и побочные эффекты статинов вызывают особую озабоченность у пожилых людей, поскольку они часто имеют сопутствующие заболевания и вследствие приема нескольких лекарств — измененную фармакокинетику и фармакодинамику. Опасения вызывает взаимодействие статинов с другими лекарствами, в первую очередь из-за их способности увеличивать связанные со статинами побочные эффекты, такие как миалгия без повышения уровня креатинкиназы (КК), миопатия с повышением КК, и редкое, но серьезное заболевание — рабдомиолиз с выраженным высоким КК. Назначение лекарства следует начинать с низкой дозы, чтобы избежать побочных эффектов, а затем титровать до достижения оптимального уровня ХС ЛПНП.

Соблюдение указаний врача

Пожилые люди реже получают гиполипидемические препараты или дополнительную терапию статинами. Высокая стоимость, побочные эффекты, коронарные события, происходящие, несмотря на гиполипидемическую терапию, а также понимание того, что препарат не может быть полезным, могут быть причинами отказа от

Таблиця 22. Рекомендації по ліченню дисліпидемії у пацієнтів пожилого віку

Рекомендації	Клас	Уровень
Использование статинов рекомендовано пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ так же, как и пациентам молодого возраста	I	B
Так как у пациентов пожилого возраста часто присутствует сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполлипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевого уровня липидов	I	C
Назначение статинов может быть целесообразным у пациентов пожилого возраста, не страдающих ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска помимо возраста	IIb	B

лічення статинами. Улучшение понимания пациентом сердечно-сосудистого риска, режима лічення, а также потенциальные выгоды от приверженности к статинотерапии, могут повысить комплаенс.

В табл. 22 приведены рекомендации по ліченню дисліпидемії у пацієнтів пожилого віку.

10.5. Метаболический синдром и сахарный диабет

Термином МС обозначают группу определенных факторов риска: центральное ожирение, повышение уровня сывороточных ТГ, снижение содержания ХС ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе и гипертензию. Системы оценок, которые анализируют эти факторы и требуют, например, наличия трех из пяти для установления диагноза, могут не учитывать ассоциированный риск. Практический подход состоит в том, что в случае выявления одного компонента МС необходимо провести системный поиск других компонентов.

МС идентифицирует пациентов с риском ССЗ выше, чем в общей популяции. Данные последних мета-анализов показывают, что среди лиц с МС имеют место 2-кратное повышение сердечно-сосудистых событий и 1,5-кратное — общей смертности. Как установить этот дополнительный риск в клинической практике, помимо традиционных факторов риска, является предметом дискуссии. К тому же определение термина МС пока что не согласовано. Комбинация увеличенной окружности талии и повышения уровня ТГ представляет собой простой и недорогой метод скрининга лиц с МС и высоким риском ССЗ для оценки общего риска.

Поскольку ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности пациентов с диабетом, глобальная эпидемия сахарного диабета 2 типа обуславливает значительное увеличение частоты ССЗ. Диабет сам по себе является независимым фактором риска ССЗ и ассоциируется с повышенным риском ССЗ особенно у женщин. Гипертензия, дисліпидемія и абдоминальное ожирение часто сочетаются с сахарным

диабетом 2 типа и усугубляют риск, который у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и признаками МС является наиболее высоким [10]. Диабет повышает риск смерти после острого коронарного события (ОКС), определяя плохой прогноз у коронарных больных с диабетом 2 типа [4] и необходимость агрессивной терапии.

Особенности дисліпидемии при инсулино-резистентности и сахарном диабете 2 типа

Диабетическая дисліпидемія представляет собой совокупность метаболически взаимосвязанных нарушений липидов и липопротеинов. Гипертриглицеридемія или сниженный уровень ХС ЛПВП, или их сочетание выявляют приблизительно у половины пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Повышение содержания крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) у больных сахарным диабетом 2 типа инициирует последовательность событий, которые вызывают появление атерогенных ремнантов, мелких плотных ЛПНП. Эти компоненты метаболически тесно связаны друг с другом и составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации апоВ вследствие возрастания количества апоВ-содержащих частиц. Важно, что триглицериднасыщенные липопротеины, включая хиломикроны и ЛПОНП, и их ремнанты переносят одну молекулу апоВ, также как и частицы ЛПНП. Поэтому злокачественная природа диабетической дисліпидемии не всегда обнаруживается при исследовании липидов в клинической практике, так как уровень ХС ЛПНП остается в пределах нормы. Повышение содержания ТГ или низкий уровень ХС ЛПВП встречаются у половины больных сахарным диабетом 2 типа. Нарушения липидного профиля появляются за несколько лет до сахарного диабета 2 типа и являются распространенным явлением у лиц с центральным ожирением, МС и сахарным диабетом 2 типа.

В табл. 23 приведена роль дисліпидемии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме.

Таблиця 23. Дислипидемія при метаболічному синдромі і сахарному діабеті 2 типу

Дислипидемія при МС представляє собою кластер порушень ліпідів і ліпопротеїнів, куда входить підвищення натощак і постпрандіальних рівней ТГ, апоВ, малих щільних ЛПНП і зниження рівня ХС ЛПНП і апоА1
ХС не-ЛПВП або апоВ вважаються хорошими сурrogатними маркерами насичених ТГ ліпопротеїнів і ремнантов Желаетими (вторична мета терапії) вважається рівень ХС не-ЛПВП < 3,3 ммоль/л (< 130 мг/дл) або апоВ < 100 мг/дл
Збільшення окружності талії і підвищення рівня ТГ розглядають як простий метод виявлення пацієнтів високого ризику з МС
Атерогенна дислипидемія вважається одним з основних факторів ризику ССЗ у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу

Стратегії лікування пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу і метаболічним синдромом

Модифікація образу життя для покращення атерогенного ліпідного профіля повинна бути рекомендована всім пацієнтам з сахарним діабетом 2 типу і МС [8]. Рекомендації по дієті слід давати з урахуванням індивідуальних потребностей.

Якщо прийом максимально переносимих доз статинів не дозволяє досягти терапевтичних цілей, то можна застосовувати комбіновану терапію, однак доказальних даних мало.

Больним сахарним діабетом 2 типу молодше 40 років і з непродовжливим теченням захворювання без інших факторів ризику, без ускладнень і з ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл) проводити гіполіпідемічну терапію не обов'язково.

Доказальства ефективності ліпідоснижуючої терапії

Холестерин ліпопротеїнів низької щільності

Результати досліджень, включивши тільки больних сахарним діабетом 2 типу, і дані аналізів підгруп пацієнтів з діабетом в великих клінічних випробуваннях статинів демонструють високу ефективність статинів по запобігання серцево-судинних подій у осіб з сахарним діабетом 2 типу. По результатам мета-аналізу, терапія статинами знижує 5-річну частоту великих серцево-судинних подій на 20% на кожен 1 ммоль/л зниження ХС ЛПНП незалежно від початкового рівня або інших вихідних характеристик.

Мета-аналіз співпраці дослідників лікування холестерину (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) показав, що у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу холестеринснижуюча терапія зменшує відносний ризик в такій же ступені, як і у пацієнтів без діабета, але при більш високому абсолютному ризику абсолютна ефективність буде вище, приводячи до більш низького NNT. Невідомі дослідження дають підстави передбачити збільшення частоти розвитку діабета у осіб, отримують статини. Але цей ефект не повинен зменшувати зацікавленість в лікуванні пацієнтів, так як зберігається загальна ефективність відносно зниження частоти серцево-судинних подій.

Тригліцериди і холестерин ліпопротеїнів високої щільності

Останні дані по дислипидемії у больних сахарним діабетом, отримані в дослідженні FIELD, показали, що традиційні ліпідні співвідношення (ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП) вважаються такими ж потужними предикторами серцево-судинного ризику як і співвідношення апоВ/апоА1, і враховують вплив на ризик ССЗ і атерогенних, і антиатерогенних частинок. Клінічні ефекти, досягнуті лікуванням атерогенної дислипидемії (високий рівень ТГ і низький – ХС ЛПВП) ще вважаються предметом дискусії. В дослідженні FIELD не вдалося значимо знизити первинну кінцеву точку коронарних подій (коронарна смерть або нефатальний ІМ). Частота серцево-судинних подій знизилася значимо – на 11%. По даним post-hoc аналізу результатів дослідження FIELD, фенофібрат зменшував частоту серцево-судинних подій на 27% у больних з підвищеним рівнем ТГ (> 2,3 ммоль/л (> 204 мг/дл)) і зниженим – ХС ЛПВП (NNT = 23) [15]. Дослідження ACCORD підтвердило ці результати: у пацієнтів з високим рівнем ТГ ($\geq 2,3$ ммоль/дл (≥ 204 мг/дл)) і низьким – ХС ЛПВП ($\leq 0,88$ ммоль/дл (≤ 34 мг/дл)) додавання фенофібрату до симвастатину характеризувалося сприятливим ефектом.

Post-hoc аналіз результатів дослідження 4S в підгрупах пацієнтів з низьким рівнем ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль (40 мг/мл)) і підвищеним – ТГ (> 1,80 ммоль/л (> 160 мг/дл)) показав, що відносний ризик великих коронарних подій для симвастатину становить 0,44. С цими даними згодні результати мета-аналізу можливостей фібратів відносно запобігання ССЗ у 11 900 пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу: фібрати значимо зменшували ризик нефатального інфаркту міокарда (на 21%), але не впливали на загальну або коронарну смертність.

З урахуванням даних спостережливих досліджень про тісні взаємозв'язки між низьким рівнем ХС ЛПВП і підвищеним ризиком ССЗ представляється привабливою концепція підвищення ХС ЛПВП. Доступних в клініч-

Таблиця 24. Рекомендації по ліченню дисліпидемій при сахарному діабеті

Рекомендації	Клас	Уровень
У всіх больних СД 1 типу з мікроальбумінуриєю і захворюванням нирок рекомендується зниження рівня ХС ЛПНП (по крайній мірі на 30 %) з використанням статинів, як препаратів I лінії (возможна комбінація препаратів) незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНП	I	C
У пацієнтів з СД 2 типу і ССЗ або хронічною хворобою нирок і у больних старше 40 років без ССЗ з одним фактором ризику ССЗ і більше або маркерами ураження органів-мішеней рекомендован цільовий рівень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл); вторичною метою є досягнення рівня ХС не-ЛПВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) і апоВ < 80 мг/дл	I	B
У всіх больних СД 2 типу головною метою є досягнення рівня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), вторичною — досягнення рівня ХС не-ЛПВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) і апоВ < 100 мг/дл	I	B

кої практиці засобів підвищення ХС ЛПВП мало. Першим кроком є модифікація образу життя. Найкращою терапевтичною стратегією підвищення рівня ХС ЛПВП в даний час є використання препаратів нікотинічної кислоти, хоча можна використовувати і фіbrates. При застосуванні високих доз нікотинічної кислоти відзначається погіршення глікемічного контролю, але при використанні середніх доз контроль глікемії можна підтримувати, коригуючи протидіабетичну терапію.

Сахарний діабет 1 типу

Сахарний діабет 1 типу асоціюється з високим ризиком ССЗ, особливо у пацієнтів з мікроальбумінуриєю або захворюваннями нирок. Існують докази того, що гіперглікемія прискорює атеросклероз.

Для пацієнтів з сахарним діабетом 1 типу з хорошим контролем глікемії характерний «супернормальний» ліпідний профіль, який характеризується субнормальними рівнями ТГ і ХС ЛПНП, тоді як ХС ЛПВП, як правило, знаходиться в верхніх межах норми або незначительно підвищено. Це пояснюється ефектами підшкірної інсулінотерапії, яка підвищує активність ліпопротеїноліпази в жировій тканині і скелетних м'язах і тим самим прискорює обмін частинок ЛПОНП. Разом з тим, в складі частинок ЛПВП і ЛПНП спостерігаються потенційно атерогенні зміни. Рекомендації по ліченню дисліпидемії при діабеті представлені в табл. 25.

10.6. Пацієнти з острым коронарним синдромом і кандидати для чрескожного коронарного втручання

Больні з ОКС мають високий ризик серцево-судинних подій. У цих больних корекцію ліпідного профіля слід проводити в контексті загальної стратегії управління ризиком, яка включає адаптацію образу життя, корекцію факторів ризику і застосування кардіопротективних лікарських засобів в

визначених підгрупах. В ідеалі, це може бути добре скоординовано за допомогою включення в мультидисциплінарну програму кардіологічної реабілітації.

Особливості лічення дисліпидемії у пацієнтів з острым коронарним синдромом

Дані клінічних досліджень і мета-аналізів свідчать про доцільність рутинного раннього призначення інтенсивної терапії статинами. Ми рекомендуємо починати лічення високими дозами статинів в перші 1–4 дні після госпіталізації по приводу ОКС. Якщо вихідний рівень ХС ЛПНП відомий, то призначається доза, яка повинна призводити до зниження ХС ЛПНП < 1,90 ммоль/л (< 40 мг/дл). Питання про використання менш інтенсивної терапії статинами слід розглядати у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів високодозової терапії (особливо у літніх осіб, пацієнтів з ураженням печінки і нирок, з ризиком взаємодії з основною супутньою терапією). Повторне визначення ліпідних показників слід проводити через 4–6 нед після ОКС для оцінки ефективності і безпеки ліпіднознижувальної терапії, після чого доза статинів може бути відповідним чином скоригована.

Як показали результати одного дослідження, застосування омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в формі жирної риби або препаратів високоочищених етилових ефірів омега-3-ПНЖК, знижує рівень смертності у виживших після ІМ пацієнтів, але не впливає на виживаемість інших категорій больних. Post-hoc-аналіз результатів дослідження GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione) встановив особливу користь від застосування високоочищених омега-3-ПНЖК постінфарктними больними з дисфункцією лівого шлуночка, які мали підвищений ризик

смерти. Однако этот эффект не может быть обусловлен гипополипидемическим действием препаратов, а связан главным образом с их антиаритмическими эффектами.

Особенности коррекции дислипидемий у пациентов, подлежащих чрескожному вмешательству на коронарных артериях

Краткосрочное предварительное назначение аторвастатина снижает риск ИМ во время ЧКВ у ранее не принимавших статины пациентов со стабильной стенокардией и ОКС. Недавно законченное исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) продемонстрировало, что назначение высокой дозы аторвастатина уменьшает частоту перипроцедурного ИМ при проведении ЧКВ по поводу стабильной стенокардии и ОКС низкого или умеренного риска даже у пациентов, получающих хроническую терапию статинами. Таким образом, стратегия рутинной нагрузочной высокоинтенсивной терапии статинами незадолго перед ЧКВ может быть рассмотрена даже у больных, получающих фоновую постоянную статинотерапию (класс IIb).

10.7. Сердечная недостаточность и клапанные пороки сердца

Профилактика сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

Развитие сердечной недостаточности (СН) повышает риск смерти и ССЗ в 3–4 раза по сравнению с пациентами без СН. Объединенные результаты рандомизированных клинических испытаний показывают, что снижение холестерина при терапии статинами снижает частоту СН у больных ИБС на 9–45 %.

Пять ключевых проспективных РКИ сравнивали разные по интенсивности режимы терапии. Более интенсивный подход у больных с ОКС и стабильной стенокардией без предшествующей СН снижал частоту госпитализаций по поводу СН в среднем на 27 % ($p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют об эффективности более интенсивной терапии статинами в профилактике развития СН. Однако доказательства способности статинов предотвращать развитие СН у больных с ишемической кардиомиопатией отсутствуют.

Хроническая сердечная недостаточность

Пациенты с СН имеют более низкие уровни ОХС и ХС ЛПНП, чем больные без СН. В отличие от больных без СН, при СН низкий уровень ОХС является предиктором худшего прогноза. Хотя неконтролируемые наблюдательные ис-

следования продемонстрировали благоприятные эффекты статинов при СН, РКИ не подтвердили эти данные. Результаты наблюдательных исследований противоречивы. Лечение статинами не следует начинать у пациентов с умеренной или выраженной СН (III–IV функционального класса по NYHA). С другой стороны, отсутствуют свидетельства неблагоприятных последствий терапии статинами у пациентов с уже развившейся СН. Исследования CORONA (The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure) у пациентов с симптомной СН не продемонстрировали какой-либо эффективности статинов относительно влияния на сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, несмотря на заметное снижение уровня ХС ЛПВП и высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ).

Одно РКИ выявило небольшой, но значимый положительный эффект омега-3-ПНЖК на первичные конечные точки (смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН). Этот эффект был значимым только после корректировки дисбаланса между рандомизированными группами.

Клапанные пороки сердца

Существует доказанная связь между аортальным стенозом, ХС ЛПНП и Lp(a), а также между аортальным стенозом и повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертностью. Имеются доказательства взаимосвязи между ОХС и повышенным риском кальцификации биопротезов клапанов сердца. Ранние наблюдательные неконтролируемые исследования показали благоприятное влияние агрессивного снижения липидов на замедление прогрессирования аортального стеноза. Недавно завершившиеся РКИ не подтвердили эти результаты, но продемонстрировали значимое снижение частоты ИБС.

В исследовании SEAS было рандомизировано 1873 пациента с асимптомным аортальным стенозом легкой и умеренной степени в группы комбинированной терапии симвастатином (40 мг) с эзетимибом (10 мг) и монотерапии симвастатином (40 мг). Несмотря на значительное снижение уровня ХС ЛПНП (на 61 %) частота прогрессирования аортального стеноза в сравниваемых группах была одинаковой. Частота ишемических событий снизилась на 21 %.

Одно небольшое наблюдательное исследование дало основание думать о некоторой пользе лечения статинами пациентов с биопротезами клапанов.

Таблиця 25. Рекомендації по ліченню дисліпидемій при серцевій недостаточності і клапаних пороках серця

Рекомендації	Клас	Уровень
Омега-3-ПНЖК в дозі 1 г/сут можуть розглядатися як доповнення к терапії больних с СН (II—IV функціональний клас по NYHA)	IIb	B
Холестеринснижаюча терапія статинами не показана больним с умеренной і тяжелою СН (III—IV функціональний клас по NYHA)	III	A
Ліпідоснижуюча терапія не показана пацієнтам с клапаними пороками серця без ИБС	III	B

Таблиця 26. Рекомендації по ліченню дисліпидемій при аутоімунних захворюваннях

Рекомендації	Клас	Уровень
На даний момент не показано використання ліпідоснижуючих препаратів с профілактическою целью на основанні тільки того, що пацієнт страждає аутоімунним захворюванням	IIb	B

В табл. 25 приведені рекомендації по ліченню дисліпидемій при СН і клапаних пороках серця.

10.8. Аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання, в том числі ревматоїдний артрит, системна червона волчанка, псоріаз і антифосфоліпідний синдром, характеризуються більш вираженими проявленнями атеросклероза і, внаслідок цього, більш високою серцево-судинною захворюваністю і смертністю по порівнянню с общою популяцією [7, 13, 16].

Считається, що імунна система вовлечена в патогенез атеросклероза. Воспалительні компоненти імунного відповіді і аутоімунні фактори (наприклад, антитіла, аутоантигени і аутореактивні лімфоцити) беруть участь в цих процесах. Захворювання характеризуються воспалительним васкулітом і ендотеліальною дисфункцією. В табл. 26 приведені рекомендації по ліченню дисліпидемії при аутоімунних захворюваннях.

10.9. Пораження нирок

Розповсюдженість хронічних ниркових захворювань (ХБП), в частині, от легкой до умеренной ХБП, зростає в світі. Снизження швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) пов'язано с ССЗ незалежно от других факторів ризику. В ході недавнього опитування в Європі розповсюдженість стандартизованої серцево-судинної смертності складала 38 на 1000 осіб-років (95 % довірительний інтервал (ДИ) — 37,2—39,0) і була вище у пацієнтів, почавших діаліз, чим в общою популяції.

Профіль ліпопротеїнів при хронічному захворюванні нирок

Показано змінення як якісних так і кількісних характеристик ліпідного

профіля у пацієнтів со снижением СКФ, будучи найбільш вираженими у пацієнтів с терминальной стадией почечной недостаточности (ХПН). Дисліпидемія включає обычно підвищення рівня ТГ і зниження — ХС ЛПВП, в то время как змінення содержания ОХС і ХС ЛПНП рідко відзначається в 1—2-й стадії ХБП.

Повищення рівня ТГ обумовлено як збільшенням їх синтезу, так і погіршенням удалення TRLs из-за змінення регуляторних ферментів і білків. Це приводить к підвищенню рівня не-ЛПВП і аПоВ.

Аналіз покласов ліпопротеїнів показує їх зсув в сторону преобладання частинок малої густоти.

У пацієнтів с ХПН швидкість катаболізму ЛПНП помітно знизюється, в результаті чого підвищується рівень ОХ і ХС ЛПНП.

Плазменні рівні Lp(a) також починають збільшуватися из-за длительного времени перебування цих частинок.

У більшості пацієнтів с ХБП 3—5-й стадії змішані дисліпидемії і ліпідний профіль дуже атерогенні с неблагоприятними зміненнями в содержанні всіх ліпопротеїнів.

Свідчення ліпідного регулювання у пацієнтів с хронічним захворюванням нирок

Результати post-hoc-аналізів свідчать про те, що статини оказують благотворное впливання на результати ССЗ у пацієнтів с ХПБ 2-й і 3-й стадії.

В рамках комбінованого проекту дослідження правастатина (PPP — The Pravastatin Pooling Project) проводилось спостереження за 19 737 пацієнтами. Середня тривалість спостереження складала 64 міс. Польза от лічення правастатином була найбільш виражена у пацієнтів с ХБП і цукровим діабетом. Примічательно значительное знизження ризику смертності

ти от всех причин (относительный риск — 0,81, 95 % ДИ — 0,73–0,89). В исследовании Защита Сердца (HPS) отмечено снижение абсолютного риска на 11 % в подгруппе пациентов с умеренной ХБП по сравнению с 5,4% в общей когорте.

Результаты у пациентов с более тяжелой ХБП (стадия 4–5) и получающих диализ, менее четкие. Два исследования по данным наблюдений сообщили о преимуществах использования статинов у пациентов, находящихся на гемодиализе. Однако в Die Deutsche Diabetes Dialyse studie (4D) исследовании, включающем 1200 пациентов с сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, аторвастатин не имел положительного влияния на первично комбинированные конечные точки ССЗ.

Результаты AURORA (исследование для оценки использования розувастатина у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе (выжи-

ваемость и частота сердечно-сосудистых событий)) с участием 2776 пациентов, находящихся на гемодиализе, показали, что, как ожидалось, розувастатин снизил уровень ХС ЛПНП, но не оказал существенного влияния на комбинированные конечные точки ССЗ. Эти результаты ставят под сомнение преимущества использования статинов у пациентов очень высокого риска.

В исследовании SHARP приведены результаты лечения 9500 пациентов высокого риска с ХБП. Частота основных атеросклеротических событий снизилась на 17 % ($p = 0,0022$), основных сосудистых событий — на 15,3 % ($p = 0,0012$) у пациентов, принимающих эзетимиб и симвастатин по сравнению с плацебо. Значимой разницы между пациентами, находящимися на диализе и без диализа, не выявлено, так же, как и между группой плацебо и пациентами, находящимися на диализе.

Список литературы

- 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. 2376.
- 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.
- DeMott K., Nherera L., Shaw E.J. et al. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia.— London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
- Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes // *JAMA*.— 2007.— Vol. 298.— P. 765–775.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of ω -3-polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.— 2008.— Vol. 372.— P. 1223–1230.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.— 2008.— Vol. 372.— P. 1231–1239.
- Gladman D.D., Ang M., Su L. et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2009.— Vol. 68.— P. 1131–1135.
- Ilanne-Parikka P., Eriksson J.G., Lindstrom J. et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study // *Diabetes Care*.— 2008.— Vol. 31.— P. 805–807.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N Engl J Med*.— 2007.— Vol. 357.— P. 2248–2261.
- Liu J., Grundy S.M., Wang W. et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome // *Am Heart J*.— 2007.— Vol. 153.— P. 552–558.
- Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study // *Eur. Heart J*.— 2008.— Vol. 29.— P. 2625–2633.
- 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.
- Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— Vol. 69.— P. 325–331.
- Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1343–1356.
- Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 493–498.
- Thorburn C.M., Ward M.M. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.*— 2003.— Vol. 48.— P. 2519–2523.