

Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## **КОРРЕКЦИЯ СТАТИНАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ПРОБЛЕМЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

DOI: 10.18087/рнж.2015.4.2093

УДК 616.12-008.1-085

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, лечение, сердечно-сосудистый риск, статины

*Ссылка для цитирования:* Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска.

*Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (4):193–212*

### **РЕЗЮМЕ**

Обзор посвящен истории создания и применения статинов, главным итогом которой является признание незыблемости позиции статинов, как препаратов первого выбора в лечении ССЗ, а снижение уровня ЛПНП – как главного направления в их лечении.

Arutyunov A. G., Arutyunov G. P.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

### **CORRECTION OF CARDIOVASCULAR RISK WITH STATINS. CHALLENGES AND UNSOLVED ISSUES AT THE CURRENT STAGE**

**KEYWORDS:** atherosclerosis, coronary heart disease, treatment, cardiovascular risk, statins

*For citation:* Arutyunov A. G., Arutyunov G. P. Correction of cardiovascular risk with statins.

*Challenges and unsolved issues at the current stage. Russian Heart Journal. 2015;14 (4):193–212*

### **SUMMARY**

The review focuses on the history of statin creation and use, which has resulted in acknowledgement of the unshakable statin position as first-line drugs for treatment of cardiovascular diseases and reducing LDL level as the major goal of the treatment.

### **История создания статинов**

В 1980 году в журнале *Atherosclerosis* была опубликована первая статья о снижении уровня общего ХС у пациентов, страдавших ИБС, на фоне применения первого несерийного статина – компактина в дозе 50 мг/сут. Снижение уровня ХС составило к 4-й неделе лечения 27% [1]. Можно считать, что 1980 год стал годом начала эры статинов. Клинический интерес к созданию препаратов, снижающих уровень ХС крови, возник задолго до этой даты; он сформировался в послевоенные годы, когда теория Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова нашла свое подтверждение в работах J. W. Gotman [2], установившего связь уровня липопротеидов с риском развития ИБС; результатами крупного международного исследования Seven Country Study [3, 4], в том числе доказавшего связь гиперхолестеринемии с риском развития ИБС. Первые данные этого исследования были представлены А. Кеус на встрече экспертов ВОЗ в 1955 году, а результаты 15-летнего наблюдения в серии работ Фрамингемского исследования (началось в 1949 г., продолжалось до 1966 г.) окончательно установили прямую тесную корреляционную связь уровня ХС плазмы крови и риска ИБС [5].

Следует признать, что ряд крупных исследователей того периода, признавая роль ХС в развитии атеросклероза, считали утопической идеей его снижения, предполагая, что за снижением уровня ХС крови последует необратимое

изменение липидного слоя мембраны клеток. В частности, такой взгляд в 1956 году разделял D. S. Frederickson [6, 7]. Первый клинический опыт по снижению уровня ХС подтверждал самые негативные предположения. Первый препарат, предназначенный для снижения уровня ХС – трипаранол (MER-29) был испытан в 1959 году [8]. Это вещество блокировало последнюю стадию синтеза ХС (переход десмостерола в ХС). Блокада этого процесса приводила к росту в крови концентрации десмостерола и началу его депозиции в интима артерий. Как это ни парадоксально, но снижение таким путем синтеза ХС приводило к ускорению развития атеросклеротической бляшки (из-за депозиции десмостерола), развитию катаракты, аллопеции. Анализ результатов первого опыта по снижению уровня ХС привел к изменению вектора поиска новых препаратов для контроля уровня ХС. Стало очевидным, что блокада не последних стадий синтеза ХС, а начальных, может оказаться эффективной. Поиск препарата сместился на поиск вещества, блокирующего гидроксиметилглутарил (ГМГ) ацетил-КоА редуктазу. Основной синтез ХС осуществляется в гепатоцитах из ацетил-КоА. В начале процесса из ацетил-КоА синтезируется мевалоновая кислота, скорость этого синтеза регулируется ферментом ГМГ-КоА редуктазой. Активность ГМГ-КоА редуктазы регулируется по механизму обратной связи уровнем ХС. Блокада ГМГ-КоА редуктазы приводит

к выраженному снижению количества мевалоновой кислоты и, следовательно, к снижению уровня ХС. Снижение уровня синтезируемого ХС увеличивает на поверхности гепатоцитов количество рецепторов ЛПНП, что, в свою очередь, увеличит захват из плазмы крови ЛПНП, т.е. концентрация ХС ЛПНП в крови снизится.

В 1971 году Akira Endo предположил, что одним из механизмов антибактериальной активности грибов является секреция веществ, блокирующих синтез ХС в мембране бактерий [9]. В серии экспериментальных работ был определен самый мощный ингибитор синтеза ХС – продукт, производимый грибом *Penicillium citrinum*. Это вещество получило название ML-236B, компактин. Этот препарат стал первым в мире статином [10]. Эффект компактина был подтвержден М. Brown на культуре гепатоцитов, а в 1980 году эффект статина был подтвержден клинически. Параллельно с А. Endo работы по анализу влияния продуктов, синтезируемых грибами и влияющих на синтез ХС, проводились в Техасе профессором А. W. Alberts. В этом исследовании изучался гриб *Aspergillus terreus*. Его секрет назван мевенолином (впоследствии название изменено на более звучное ловастатин). Именно этот препарат, известный нам под названием мевакор, был запущен в промышленное производство в конце 70-х годов (1979 г.).

В период с 1979 по 1994 год происходило накопление опыта применения статинов. В клиническую практику был внедрен второй статин – симвастатин. В многочисленных работах оценивалась его безопасность, безопасность снижения уровня ХС. Важнейшая роль статинов, как препаратов, приводящих к снижению уровня ХС, стала очевидной всем клиницистам после опубликования исследования MRFIT. Наблюдение за 12 866 пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 35–57 лет в течение 7 лет показало, что контроль и коррекция ФР приводили к снижению сердечно-сосудистой смертности с 19,3 случаев на 1000 пациентов в группе контроля до 17,9 случаев на 1000 пациентов в группе активного воздействия. Было установлено, что самый высокий уровень смертности наблюдался при значении ХС сыворотки крови  $\geq 7,75$  ммоль/л, минимальный – при уровне ХС 4,14 ммоль/л. Расчет показал, что снижение уровня ХС на 1% приводит к снижению риска смерти на 2% [11]. Накопленные данные позволили сформулировать идею эпохального исследования Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). В это исследование было включено 4444 пациента с ИБС в возрасте от 35 до 70 лет с уровнем ХС от 5,5 до 8 ммоль/л. Продолжительность наблюдения составила 5,4 лет. Сравнение результатов в группе активного лечения (n=2221) с результатами в группе плацебо (n=2223) показало, что риск смерти снизился на 30% (с 8,5 до 5,0%). Это означало, что лечение 30 пациентов симвастатином в течение 5 лет позволило предотвратить 1 летальный исход. В группе пациентов, получавших симвастатин, отмечено

снижение уровня ХС на 25%, ЛПНП на 35% и повышение уровня ЛПВП на 8%. Такое снижение уровня ЛПНП привело к 42%-му снижению риска коронарной смерти и 37%-му снижению риска вмешательств на коронарных артериях. Эффект контроля уровня ЛПНП впервые был доказан в группе пациентов с СД [12].

Историческое значение исследования 4S заключается в том, что впервые было доказана возможность снижения общей смертности на терапии статинами.

### Справедлив ли принцип «чем ниже, тем лучше»?

Обсуждение оптимального уровня ЛПНП для здорового человека является предметом широкой дискуссии в течение последнего десятилетия. Очевидно, что дискуссия возникла из-за отсутствия понятия «норма» для ЛПНП. Уровень ЛПНП  $\geq 200$  мг/дл однозначно ассоциируется с высоким риском развития ИБС и ее неблагоприятным прогнозом (у 10% популяции с таким уровнем ЛПНП развивается 20% всех СС событий) [13]. Необходимость медикаментозной коррекции такого уровня не вызывает сомнения. Уровень 90–130 мг/дл считается нормальным для здорового человека, вне зависимости от расовой принадлежности [14], однако большая часть СС событий развивается именно при этом уровне ЛПНП. В исследованиях, выполненных со статинами, только 25–35% СС событий (в первую очередь ИМ) предотвращается в этой популяции независимо от того, испытывал ли пациент характерную симптоматику до развития инфаркта или нет. Таким образом, предполагать, что уровень 90–130 для здорового человека оптимальный, по крайней мере, сложно [15]! Как показало исследование MESA, ФР, такие как СД, низкий уровень ЛПВП, возраст, оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. Но чем ниже уровень ЛПНП, тем меньше влияние ФР [16]. Можно полагать, что уровни ЛПНП ниже 90 мг/дл будут оптимальными. Однако, насколько именно ниже 90 мг/дл, остается пока не установленным, особенно с учетом того, что средний уровень ЛПНП у здоровых людей работоспособного возраста в США составляет 208 мг/дл [14].

Уровень ЛПНП у новорожденных [17, 18] соответствует 70,5 $\pm$ 23,9 мг/дл, ЛПВП – 52,7 $\pm$ 14 мг/дл, а общего ХС 158,8 $\pm$ 44 мг/дл. Как видим, уровень ЛПНП у новорожденного практически соответствует современному целевому уровню ЛПНП для пациентов с очень высоким риском СС событий.

Известно, что в современном мире у представителей племен, сохранивших первобытно-общинный характер жизни не зафиксировано атеросклеротических повреждений артериальной стенки даже в возрасте 70–80 лет [19, 20]. На протяжении всей жизни в популяции таких племен отмечается уровень ЛПНП 50–75 мг/дл [14]. Поразительно, но уро-

вень ЛПНП у здоровых приматов соответствует уровню ЛПНП у новорожденных детей и уровню у людей, живущих в условиях первобытно-общинных отношений. Можно предполагать, что уровень 50–75 мг/дл – оптимальный, но сегодня этот уровень не рассматривается в качестве стандарта для здоровых людей. Интересно, что в исследовании REVERSAL прогрессия атеросклеротической бляшки была остановлена при достижении уровня ЛПНП 79 мг/дл [21]. В этом исследовании 654 пациента с ИБС и выявленным стенозом КА 20 и более % были рандомизированы в 2 группы: группу лечения 80 мг аторвастатина в сутки и группу лечения 40 мг правастатина в сутки. В первой группе исходный уровень ЛПНП снизился на 48% и достиг 79 мг/дл, а во второй – на 28% и достиг 110 мг/дл. Различия в достигнутых уровнях ЛПНП привели к снижению исходного объема бляшки на терапии аторвастатином на 0,4% и росту объема бляшки 2,7% на терапии правастатином за 18 месяцев лечения. Если на графике, построенном в координатах «объем бляшки – уровни ЛПНП» аппроксимировать линию, соединяющую достигнутые уровни ЛПНП в 2-х группах до пересечения с осью абсцисс, то можно определить, что при уровне ЛПНП  $\leq 67$  мг/дл рост бляшки будет остановлен (0% прироста объема). Аналогичные данные получены в исследованиях ASAP и ARBITER. Терапия 80 мг аторвастатина по сравнению с терапией симвастатином 40 мг и правастатином 40 мг приводила к более значимому снижению исходного уровня ЛПНП (в среднем на 50%). Пациенты в этой группе достигали в среднем уровня ЛПНП, равного 76 мг/дл, что по сравнению с группой контроля достоверно уменьшало толщину интимы-медии [22, 23]. В исследовании HPS у 17% ( $\approx 3500$  пациентов) из числа включенных в исследование пациентов исходный уровень ЛПНП составил 97 мг/дл. Снижение этого уровня до 65 мг/дл привело к снижению риска развития СС событий на 25% [24].

В таблице 1 приведены уровни ЛПНП, достигнутые в контролируемых проспективных исследованиях. Данные таблицы, показывают, что накоплен значительный опыт по достижению ЛПНП ниже целевого уровня ЛПНП для пациентов с очень высоким риском. Важно отметить, что выход на этот уровень не сопровождался увеличением побочных эффектов. Всегда более низкому уровню ЛПНП соответствовал меньший уровень СС событий.

Самый низкий уровень ЛПНП был зафиксирован в исследовании ASTEROID (в целом по группе лечения розувастатином 61 мг/дл) у 12% пациентов –  $< 40$  мг/дл (!), а 41% пациентов имели уровень 40–60 мг/дл. Такой уровень ЛПНП не приводил к ухудшению самочувствия пациентов или иным негативным проявлениям [25].

В мета-анализ, построенный по менделевскому типу, включен 312 321 пациент. В анализе сравнивалась частота СС событий в популяции больных, имевших мута-

**Таблица 1. Уровни ЛПНП, достигнутые в контролируемых клинических исследованиях**

Исследование	Исходный уровень ЛПНП, мг/дл	Достигнутый уровень ЛПНП, мг/дл
ASTEROID	130,4	60,8
CARE	139	97
HPS	131,7	81
JUPITER	108	55
IDEAL		81 (на терапии аторвастатином) 104 (на терапии симвастатином)
TNT	100,3	77 (на терапии аторвастатином 80 мг) 101 (на терапии аторвастатином 10 мг)
REVERSAL	150,2	61 (на терапии аторвастатином 80 мг) 94,9 (на терапии правастатином 40 мг)
IMPROVE-IT	95	53,2

ции в 6 генах, обусловивших изначально низкий уровень ЛПНП, и получавших терапию статинами с частотой СС событий у лиц с исходно не измененным уровнем ЛПНП, но так же получавших терапию статинами. Оказалось, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л оказывает различный клинический эффект. Эффект в группе пациентов с исходно более низким уровнем ЛПНП был на 54,5% более выражен, чем в контрольной группе. Главный вывод этого мета-анализа – чем раньше начать снижение уровня ЛПНП и чем ниже достигнутый уровень, тем больше снижение риска СС событий [26, 27]. Несколько крупных мета-анализов было посвящено оценке влияния достигнутого уровня ЛПНП на риск возникновения и прогрессии ИБС. В одном из них (S.M. Voekholt 2014 г. [28], анализ 38 153 пациентов, включенных в 8 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что около 40% пациентов, получающих высокие дозы статинов, не достигают целевых уровней ЛПНП  $< 70$  мг/дл. Все пациенты были распределены в группы по достигнутому уровню ЛПНП:  $\geq 175$  мг/дл, (референсная группа) 150–175 мг/дл; 125–150 мг/дл; 100–125 мг/дл; 75–100 мг/дл; 50–75 мг/дл;  $< 50$  мг/дл. Риск развития СС событий в этих группах составил соответственно 0,71; 0,64; 0,58; 0,56; 0,51; 0,44. Таким образом, самый низкий уровень ЛПНП ( $< 50$  мг/дл) соответствовал самому низкому риску развития СС событий.

Самый крупный мета-анализ по оценке влияния уровня снижения ЛПНП на риск развития СС событий был выполнен в 2010 году и включил в себя 26 ККИ с участием 170 тыс. пациентов [28]. Среднее время наблюдения составило 5,1 лет. Особенность мета-анализа – это расчет снижения риска СС событий на уровень снижения ЛПНП (за 1 единицу анализа был принят уровень 1 ммоль/л). В анализ включены исследования, сравнивавшие интенсивный режим применения статинов с обычным и оценивавшие эффект статинов в сравнении с плацебо. Анализ пока-

зал, что снижение ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к 10% снижению риска общей смерти, 20% снижению риска СС смертности, 11% снижению риска СС событий, но не влияет на риск возникновения нарушений мозгового кровообращения. Не отмечено какого-либо влияния на возникновение онкологических заболеваний (отсутствие влияния прослежено в группах снижения уровня ЛПНП на 2 и более ммоль/л).

В рамках этого мета-анализа не удалось доказать, что уровень снижения ЛПНП на 2–3 ммоль/л приведет к пропорциональному 2–3-кратному снижению риска СС событий по сравнению с группой пациентов с уровнем снижения ЛПНП = 1 ммоль/л.

Выводы: накопленный опыт позволяет предполагать, что оптимальный уровень ЛПНП в реальности гораздо ниже, чем декларируемый нормальный уровень ЛПНП для здоровых. По-видимому, он генетически детерминирован и соответствует уровню, фиксируемому у новорожденных.

Следует признать, что прямых проспективных контролируемых исследований, где бы проводилось сравнение двух групп пациентов по частоте развития таких событий, как общая смертность, СС смертность, ОИМ, ОНМК в зависимости от последовательно достигнутых более низких уровней ЛПНП, не проводилось. Так, сравнение групп пациентов – достигших уровень ЛПНП (на фоне лечения статинами), например, 70 мг/дл и рандомизированных в одну из 2-х групп (сохранивших этот уровень и продолживших снижение уровня ЛПНП, например, до 55–60 мг/дл) – позволило бы на основе принципов доказательной медицины решить эту задачу. Близко к решению этой проблемы подошли в исследовании TNT, сравнив влияние 10 и 80 мг аторвастатина на частоту СС событий. В исследовании исходно 15 464 пациента получали 10 мг/сутки аторвастатина. По завершении открытой фазы исследования только у 10 001 пациент уровень ЛПНП снизился до значений  $\leq 130$  мг/дл. Эти пациенты рандомизировались в одну из двух групп: лечение 10 мг/сутки аторвастатина или 80 мг/сутки. Через 4,9 года большие дозы привели по сравнению с меньшими дозами к 22% снижению риска СС событий, 25% снижению риска развития ОНМК и 22% снижению риска развития ОИМ, но это не повлияло на общую и СС смертность. Основной причиной несосудистой смертности были онкологические заболевания (85% в группе 80 мг аторвастатина и 75% в группе 10 мг аторвастатина).

Отсутствие в настоящий момент доказательной базы позволяет использовать клинический опыт, который подтверждает предположение о большей положительной прогностической роли более низкого уровня ЛПНП, поскольку чем ниже был достигнутый уровень ЛПНП в ККИ, тем ниже был риск развития СС событий.

**Таблица 2. Снижение исходного уровня ЛПНП (%)**

Статины	10 мг	20 мг	40 мг
Аторвастатин	-38	-46	-51
Симвастатин	-28	-35	-41
Правастатин	-19	-24	-34
Ловастатин	NA	-29	-31
Флувастатин	NA	-17	-23

Таким образом, пока постулат «чем ниже – тем лучше» находит свое высоковероятное (но клиническое, а не доказательное) подтверждение, он, тем не менее, предполагает достижение более низких значений ЛПНП в реальной клинической практике [29].

С учетом того, что на высоких дозах статинов 40% пациентов не достигают уровня ЛПНП  $\leq 70$  мг/дл, дальнейшая оптимизация коррекции уровня ЛПНП может быть достигнута только комбинированной терапией [30].

### Понятие «резидуальный риск»

Несмотря на проводимую терапию статинами и значимое снижение исходного уровня ЛПНП, а следовательно, и СС риска – риск смерти от СС заболеваний и риск развития любого СС события сохраняется. Такой риск принято называть остаточным. Остаточный (резидуальный) риск является точкой приложения современных усилий по оптимизации лечения СС заболеваний. Величина остаточного риска у конкретного пациента регламентируется различными параметрами: уровнем ЛПВП, наличием ФР (курение), уровнем ApoB-100, уровнем АГ, наличием СД и т.д. [31–33]. В таблице 2 приведены значения остаточного риска в крупных клинических исследованиях.

Данные, приведенные в таблице, показывают, что монотерапия статинами снижает СС риск на 25–35%, при этом остаточный риск составляет 65–75%. Можно предполагать, что коррекция лечения, направленная на повышение уровня ЛПВП, снижение уровня ApoB, дальнейшее снижение уровня ЛПНП, приведет к снижению остаточного риска. Во всяком случае, можно считать, что монотерапия статинами нуждается в серьезном усилении [34]. Такая модификация в коррекции уровня ЛПНП рассматривается, как главное направление на современном этапе лечения атеросклероза. Говоря образно, кончается эра монотерапии статинами – начинается эра комбинированной терапии.

### Клиническое значение понятия

#### «мощность статинов»

При одинаковой для абсолютного большинства статинов стартовой дозе в 10 мг эти препараты обладают различной «мощностью». Под термином «мощность статинов» понимается процентное снижение исходного уровня ЛПНП. Впервые в контролируемом клиническом исследовании

Таблица 3. Величина остаточного риска, зафиксированная в контролируемых клинических исследованиях

Исследование	Характеристика исследуемых пациентов	Число пациентов	Сердечно-сосудистые события в группе плацебо (%)	Сердечно-сосудистые события в группе лечения статинами (%)	% снижения риска	Остаточный риск (%)
4S	Вторичная профилактика	4 444	28	19,4	-35	70
LIPID	Вторичная профилактика	9 014	15,9	12,3	-25	75
CARE	Вторичная профилактика	4 159	13,2	10,2	-28	76
HPS	Пациенты высокого риска	20 536	11,8	8,7	-29	76
WOSCOPS	Первичная профилактика	6 595	7,9	5,5	-26	69
AFCAPS/						
TexCAPS	Первичная профилактика	6 605	10,9	6,8	-25	75
PROVE IT						
TIMI-22	Стандартная vs интенсивная терапия	4 162	26,3	22,4	-16	78
IDEAL	Стандартная vs интенсивная терапия	8 888	13,7	12,0	NS	
TNT	Стандартная vs интенсивная терапия	10 001	10,9	8,7	-22	78

Таблица 4. Изменение исходного уровня ЛПНП, ЛПВП, ТГ, общего ХС (%)

Параметр	Доза, мг	Препараты			
		Розова-статин	Аторва-статин	Симва-статин	Права-статин
ЛПНП	10	-45,8	-36,8	-28,3	-20,1
	20	-52,4	-42,6	-35,0	-24,4
	40	-55	-47,8	-38,8	-29,7
	80	NA	-51,1	-45,8	na
ЛПВП	10	+7,7	+5,7	+5,3	+3,2
	20	+9,5	+4,8	+6,0	+4,4
	40	+9,6	+4,4	+5,2	+5,6
	80	na	+2,1	+6,8	na
ТГ	10	-19,8	-20,0	-11,9	-8,2
	20	-23,7	-22,6	-17,6	-7,7
	40	-26,1	-26,8	-14,8	-13,2
	80	NA	-28,2	-18,2	na
Общий ХС	10	-32,9	-27,1	-20,3	-14,7
	20	-37,6	-31,8	-25,7	-17,2
	40	-40,2	-35,8	-27,9	-21,9
	80	na	-38,9	-32,9	na

CURVES (1998 г.) [35] было выполнено прямое сравнение одинаковых доз статинов. 534 пациента с исходным уровнем ЛПНП >160 мг/дл и ТГ ≤400 мг/дл были рандомизированы в следующие группы: лечения Atorvastatin 10, 20, 40 и 80 мг; Simvastatin 10, 20, 40 мг; Pravastatin 10, 20, 40 мг; Lovastatin 20, 40, 80 мг и Fluvastatin 20 и 40 мг. Прием препаратов продолжался 8 недель. Результаты исследования представлены в таблице 3.

В 2003 году в ККИ STELLAR [36] было проведено прямое сравнение «мощности» препаратов розувастатин, аторвастатин, правастатин и симвастатин. Сопоставлялись дозы от стартовых до максимальных (аторвастатин – 80 мг и симвастатин 80 мг). Снижение исходного уровня ЛПНП в %, представленное в таблице 4, изучалось в течение

Таблица 5. Необходимое снижение уровня ЛПНП для достижения целевого

Исходный уровень ЛПНП		% снижения до целевого уровня		
ммоль/л	мг/дл	<1,8 (70 мг/дл)	<2,5 (100 мг/дл)	<3 (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	150–170	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	–	–

6 недель у 2 431 пациента с исходными значениями ЛПНП ≥160, но ≤250 мг/дл и уровнем ТГ ≤400 мг/дл.

Данные этой таблицы позволяют условно считать, что удвоение дозы статинов добавляет к мощности предшествующей дозы от 4 до 7%. Такой упрощенный подход к подбору дозы получил название «правило 6%» [37, 38]. С 2010 года по настоящее время выполнено 2 крупных мета-анализа по оценке эффективности различных доз статинов. В мета-анализе 2010 года [39, 40] была использована технология анализа индивидуальных данных пациентов – VOYAGER (an individual patient data-meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin). Анализ 32 258 пациентов (8 859 из них (27,5%) имели СД) подтвердил дозозависимый эффект для всех статинов и предположение об увеличении «мощности» препарата при удвоении доз в интервале от 4 до 7%. Такая связь прослеживалась в отношении коррекции уровня ЛПНП (r=0,92; p<0,001) и apoB (r=0,76; p<0,001). Однако связь с динамикой уровня ТГ оказалась значительно слабее (r=0,14). Было установлено, что целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл достоверно чаще достигался на терапии

розувастатином. При этом уровень ЛПВП повышался наиболее значительно на препарате розувастатин [40].

Самый крупный мета-анализ, включающий 256 827 пациентов и 181 плацебо-контролируемое исследование [41] по изучению влияния дозы статины на уровень липидов, выполнен в 2013 году. Его итоги показали, что при уровне ЛПНП  $\geq 150$  мг/дл (3,8 ммоль/л) все статины, начиная со стартовых доз, приводят к снижению уровня ЛПНП (кроме ловастатина в дозе  $< 10$  мг и флювастатина  $\leq 20$  мг). Эффект всех статинов дозозависим и связан с возрастом пациента, полом, наличием или отсутствием ИБС, с исходным уровнем ЛПНП. Эффект доз розувастатина  $\geq 10$  мг оказался идентичным дозам симвастатина  $\geq 40$  мг и аторвастатина  $\geq 40$  мг. Мощность статинов необходимо знать интернисту при планировании лечения по коррекции исходного уровня ЛПНП. В таблице 5 приведено необходимое процентное снижение исходного уровня ЛПНП для достижения целевого уровня (в соответствии с рекомендациями ESC 2012 г.).

### Историческая роль АТР (Adult Treatment Panel) в формировании стандартов коррекции уровня ЛПНП

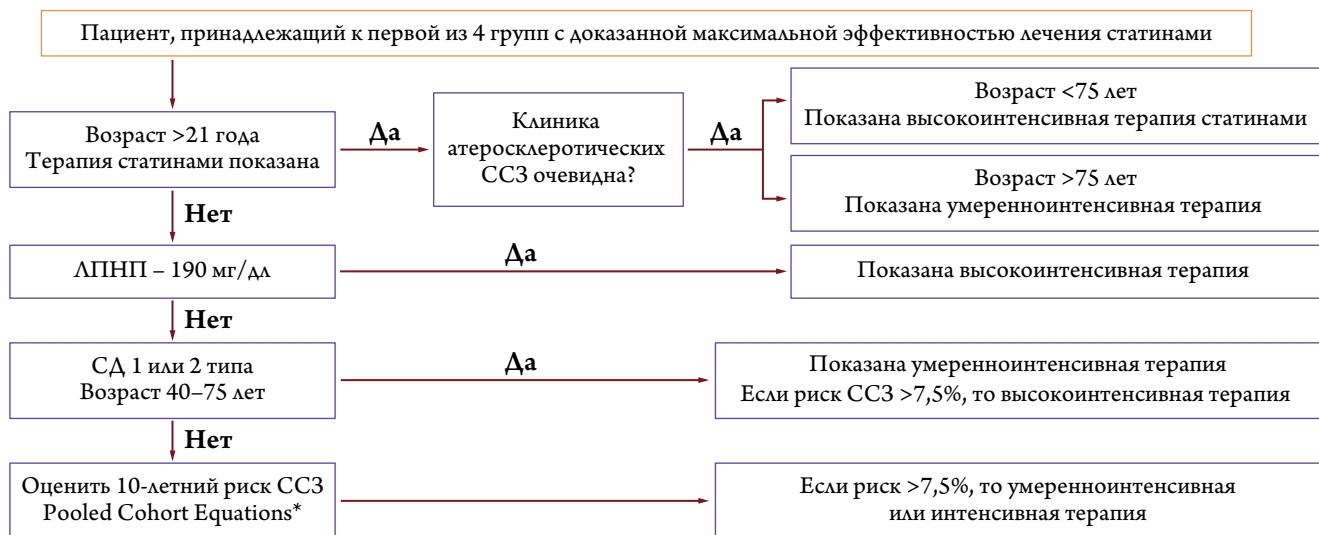
Формирование целевых уровней атерогенных липидов при лечении дислипидемии – сложный процесс, отражающий эволюцию наших взглядов на роль ЛПНП, apoB, TG в развитии патологического процесса. Впервые в 1985 году Институт сердца, легких и крови в США сформировал научно-обоснованную программу по борьбе с гиперхолестеринемией – NCEP (National Cholesterol Education Program) – Adult Treatment Panel. Эта программа стала первым международным руководством и получила название АТР-I [42]. Главной идеей АТР-I стала первичная профилактика. Коррекции подлежал исходный уровень ЛПНП  $> 160$  мг/дл (4,14 ммоль/л) у всех людей, независимо от того, насту-

пил ли манифест болезни или в настоящее время они здоровы. АТР-I вводили понятие пограничный уровень ЛПНП, определяя его диапазон в 130–159 мг/дл. Коррекция этого уровня должна была начинаться только в том случае, если у пациента было 2 ФР.

В 1993 году были утверждены АТР-II – главной идеей этих рекомендаций стала вторичная профилактика, основанная на интенсивной коррекции уровня ЛПНП. Впервые были определены целевые уровни в коррекции исходного уровня ЛПНП = 100 мг/дл [43], а уровня TG  $< 200$  мг/дл и ЛПВП (уровень ЛПВП  $< 35$  мг/дл стал рассматриваться, как самостоятельный ФР).

Через 6 лет (2001 г.) были приняты АТР-III [44]. Эти рекомендации внесли существенные коррективы в понятие целевые уровни. Так было введено понятие оптимальный уровень ЛПНП ( $< 100$  мг/дл), определена граница нормального уровня TG ( $< 150$  мг/дл). Критерием оценки интенсивности лечения стал расчетный показатель 10-летнего Фрамингемского риска. Чем выше был риск, тем интенсивнее должна была осуществляться коррекция исходного уровня ЛПНП. АТР-III ввели новый расчетный параметр – суммарный атерогенный ХС (non-HDL). Этот параметр предлагалось анализировать и корректировать при исходном уровне TG  $> 200$  мг/дл и наличие метаболического синдрома.

С 2001 по 2004 год были завершены 5 крупных контролируемых клинических исследований, в которых в том числе анализировалась связь уровней атерогенных липидов с СС прогнозом (HPS; PROSPER – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; ALLHAT-LLT; PROVE-IT; ASCOT-LLA). На основании результатов этих исследований в 2004 году были внесены дополнения и изменения в АТР-III [45, 46]. Важнейшим изменением стал уровень ЛПНП –  $< 70$  мг/дл, как целевой уровень для лиц с исходным очень высоким риском СС событий. Целевой уровень



\* – <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>

Рисунок 1. Алгоритм назначения статинов, представленный в рекомендациях ACC/AHA 2013 г.

**КЕЛИКС® снижает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ~5 раз по сравнению с традиционными антрациклинами<sup>1</sup>, что расширяет возможности применения эффективной химиотерапии у пациенток с раком молочной железы:**

- С сердечно-сосудистой патологией – 1/5 женщин к 60 годам имеют сердечно-сосудистую патологию в анамнезе<sup>2,3</sup>
- С предшествующей антрациклиновой и лучевой терапией – основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>4,5,6</sup>

**КЕЛИКС® решает проблему достижения кумулятивной дозы предшествующего лечения антрациклиновыми препаратами<sup>4,5,6</sup>**

**Эффективность и безопасность препарата КЕЛИКС® доказана в более чем 600 клинических исследованиях, что дает уверенность в надежности и предсказуемости результата<sup>7</sup>**

**КЕЛИКС®**

*Создан для эффективности, Усовершенствован для безопасности*

**Источники:**

1. O'Brien M.E.R., et al.; Annals of Oncology 15: 440–449, 2004. 2. Статистика общества кардиологов РФ, 2013 год. 3. Roger V.L. и др // Circulation. 2012. T. 125. № 1. С. e2–e220. 4. Curigliano G. и др // Ann. Oncol. 2012. T. 23 Suppl 7. № Supplement 7. С. vii155–166 5. Alberts D.S. и др // Semin. Oncol. 2004. T. 31. № 6 Suppl 13. С. 53–90 6. Инструкция по медицинскому применению П N015921/01 7. www.clinicaltrials.gov

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕЛИКС® (CAEUX®)**

**Регистрационный номер:** П N015921/01

**Торговое название препарата –** Келикс®

**МНН –** доксорубин (doxorubicin).

**Лекарственная форма –** концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – антибиотик.

**Показания к применению:**

- Метастатический рак молочной железы при наличии показаний к терапии антрациклинами, в том числе в случае повышенного риска кардиологических осложнений и при неэффективности терапии таксанами;
  - Распространенный рак яичников при неэффективности первой линии химиотерапии препаратами платины;
  - Прогрессирующая множественная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, получивших, по крайней мере, одну линию химиотерапии и перенесших трансплантацию костного мозга (ТКМ), или не являющихся кандидатами на ТКМ;
  - СПИД-ассоциированная саркома Капоши у пациентов с низким уровнем CD4 (<200 CD4 лимфоцит/мм<sup>3</sup>) и обширными поражениями кожи и слизистых оболочек или висцеральных органов, кроме саркомы Капоши, поддающейся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа. Препарат Келикс® можно применять в качестве первой или второй линии химиотерапии у пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, нечувствительных к таким препаратам, как алкалоиды барвинка, блеомицин и стандартный доксорубин (или другим антрациклинам).
- Побочные действия:** фарингит, фолликулит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающая лишаи, грибковые инфекции, лихорадочные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, парестезия, периферическая нейропатия, приливы, слезотечение, затуманенное зрение, желудочковая аритмия, одышка, носовое кровотечение, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, боль

в ротовой полости, эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи, буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, поражение ногтей, чешуйчатая кожа, судороги ног, боль в костях, мышечная боль, боль в молочной железе, слабость, лихорадка, боль, снижение массы тела, отек, отек в области ног, гипохромная анемия, эзофагит, гастрит, метеоризм, гингивит, извращение вкуса, везикулобуллезная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, кожные нарушения, макулопупулярная сыпь, потливость, угри, кожные язвы, тревога, депрессия, конъюнктивит, боль в спине, миалгия, снижение массы тела, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипонатриемия, анорексия, тошнота, рвота, стоматит, алопеция, ладонно-подошвенный синдром, сыпь. Часто: эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи, утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек, сонливость, ортостатическая гипотензия, флебит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
  - детский возраст до 18 лет;
  - беременность;
  - период грудного вскармливания;
  - Саркома Капоши, поддающаяся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа.
- С осторожностью:**
- недостаточность кровообращения;
  - предшествующее применение других антрациклинов;
  - одновременное применение с препаратами, обладающими цитотоксическим эффектом;
  - угнетение костномозгового кроветворения, паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной, печеночная недостаточность;
  - сахарный диабет.
- Форма выпуска:**
- Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл. По 20 мг/10 мл или по 50 мг/25 мл во флаконах. По 1 или по 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

**Условия хранения:**

– При температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

– 20 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

– По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:**

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

**По всем вопросам обращаться:**

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон», Россия Тел.: +7 (495) 755 8357 Факс: +7 (495) 755 8358 или звоните на бесплатный номер для России: 8-800-700-88-10 http://www.jnj.ru

ЛПНП стал определяться уровнем СС риска: высокий риск <100 мг/дл; очень высокий риск <70 мг/дл. При оценке риска стал обязательным анализ ФР: возраст  $M \geq 45$  лет,  $J \geq 55$  лет; СС событие у прямых родственников по женской линии в возрасте до 65 лет; уровень ЛПВП <40 мг/дл; уровень АГ; активное курение; эквивалентов коронарной болезни: СД; аневризма брюшного отдела аорты; стеноз >50% сонных артерий; поражение периферических артерий; Фрамингемский риск >20% за 10 лет; ХБП; коронарный кальций по шкале Agatston >400. В АТР-III впервые приводится градация уровней ТГ: <150; 150–199; 200–499 и >500 мг/дл. Алгоритм лечения предполагал исходную коррекцию уровня ЛПНП, как основу лечения во всех случаях, когда уровни ТГ >150 мг/дл (+ контроль веса и повышение физической нагрузки). Если после достижения целевого уровня ЛПНП уровень ТГ был в диапазоне 200–499 мг/дл, повышалась доза статина и разрешалось добавление к лечению либо никотиновой кислоты, либо фибратов. При уровне ТГ >500 мг/дл (исходный уровень) обоснованным считалось начало лечения с коррекции уровня ТГ (предотвращение острого панкреатита) с последующим контролем уровня ЛПНП. При уровне ЛПВП <40 мг/дл рекомендовалась физическая активность и строгий контроль уровня ЛПНП (достижение целевого уровня) – статинами, что позволяло повысить уровень ЛПВП на 8–16%.

Начиная с 2006 по 2012 год накопленные данные позволили сформулировать несколько критических замечаний в отношении рекомендаций АТР-III (рис. 1).

### Оценка риска

Оценка 10-летнего риска по Фрамингемской шкале основана на учете базовых ФР и позволяет оценить вероятность развития нефатального ИМ и СС смертности. 10-летний срок прогноза, бесспорно, очень мал, т.к. необходимо знать отдаленный прогноз, поскольку СС континуум продолжается всю жизнь пациента. В возрасте 50 и более лет существенны риски не только нефатального ИМ или СС смерти, но и поражения периферических артерий и не СС смерти. Вклад этого параметра в танатогенез с возрастом будет только повышаться. Нельзя забывать, что депозиция кальция, прогрессия ХБП, развитие метаболического синдрома в старших возрастных группах окажут существенное влияние на смертность и прогрессию атеросклероза. А. S. Go установил, что значительная часть пациентов в возрасте >50 лет с развившимся первым ИМ не имела строгих показаний для начала терапии статинами [47]. Таким образом, необходима смена методики оценки риска не на 10 лет, а на максимально долгий срок (до конца расчетной продолжительности жизни). Такой подход позволит существенно расширить число пациентов, подлежащих лечению.

В качестве шкалы наиболее целесообразно использовать шкалу D'Agostino, основанную на анализе лабораторных

и простых клинических параметров (пол, возраст, общий ХС, ЛПВП, раса, САД, лечение АГ, СД, курение). Шкала позволяет оценить риски возникновения ОИМ, ОНМК, поражения периферических артерий, развитие ХСН [48]. Более того, рекомендации АСС/АНА по оценке СС риска у бессимптомных больных анализируют такие параметры, как ТИМ сонной артерии и уровень кальция в коронарных артериях (уровень доказанности IIa) [49]. Стадия ХБП  $\geq 2$ , как фактор СС прогноза, анализируется Европейскими рекомендациями по коррекции дислипидемии 2011 г. [50].

С учетом существенно возросшей продолжительности жизни важно учитывать, что сам факт продления жизни вносит дополнительные риски. Так, анализ 3564 мужчин и 4362 женщин в возрасте 50 лет показал, что при расчетной продолжительности жизни в момент определения прогноза + 30 лет для мужчин и + 36 лет для женщин риск СС смерти, обусловленный только фактом большей продолжительности жизни, возрастал на 51,7% для мужчин и на 39,2% для женщин. Чем меньше было ФР в 50 лет, тем меньше был риск. Сравнение рисков развития СС смерти в группе пациентов с отсутствием ФР и с группой пациентов, имевших  $\geq 2$  ФР, показало, что у мужчин риск СС смерти на последующие 30 лет снизился, составляя соответственно 5,2% и 68,9% [51].

### Уровни снижения ЛПНП

Данные мета-анализа Cholesterol Treatment Trialists (СТТ) [28] убедительно показали, что снижение риска развития СС заболевания и его осложнений при лечении статинами не зависит от исходного уровня ЛПНП и снижается у всех пациентов пропорционально снижению уровня ЛПНП. В этой связи следует рассматривать уровень ЛПНП <70 мг/дл как идеальный, но с учетом реальной практики (достижение этого уровня осуществляется у небольшого числа пациентов) снижение исходного уровня ЛПНП  $\geq 50\%$  от исходного может считаться клинически значимым [52].

### Новые параметры для контроля лечения

Индивидуализация коррекции дислипидемии требует учета не только уровня ЛПНП, но также уровней ApoB и суммарного атерогенного ХС (non-HDL). Известно, что прогностическое значение ApoB больше, чем суммарного атерогенного ХС, и больше, чем ЛПНП [53, 54]. Это означает, что такой параметр, как суммарный атерогенный ХС, должен исследоваться не только в ситуациях гиперТГ, как предписывает АТР-III, но и как самостоятельный маркер в лечении атеросклероза [55]. Аналогичное относится и к уровню ApoB. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007–2008 [56], идеальный уровень для суммарного атерогенного ХС (non-HDL) должен на 20 мг/дл быть больше идеального уровня ЛПНП (<70 мг/дл), то есть составлять  $\leq 90$  мг/дл. Принято считать, что идеаль-



ный уровень АсВ <60 мг/дл. Предполагалось, что замечания, высказанные в ходе международной дискуссии, будут учтены в АТР-IV.

Несмотря на многочисленные анонсы, АТР-IV не были сформированы. В настоящее время приняты и действуют 5 рекомендаций по контролю уровня липидов крови.

В 2011 г. утверждены рекомендации ESC/ESA Guidelines for the management of dyslipidemia [57], а в 2012 г. Join European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Основным положением этих рекомендаций стало признание целью лечения достижение целевых уровней ЛПНП для пациентов высокого, очень высокого и умеренного риска. Препаратом выбора являются статины, однако комбинация препаратов для достижения целевого уровня ЛПНП разрешается.

В 2013 году были опубликованы рекомендации АСС/АНА по лечению повышенного уровня ХС у взрослых. По сути, это не столько рекомендации, сколько консолидированное мнение экспертов по ряду актуальных клинических проблем.

Принципиальная новизна рекомендаций АСС/АНА 2013 г. состоит в следующем:

1. В АТР-III использовалось понятие коронарная болезнь сердца – в рекомендациях 2013 года вводится понятие атеросклеротические сердечно-сосудистые болезни (табл. 6).

Такой подход существенно расширяет возможности интерниста к проведению первичной и вторичной профилактики, поскольку прогрессия атеросклероза ведет к развитию значительно большего количества заболеваний, чем только ИБС.

2. Вводится понятие 4-х основных групп пациентов, для которых доказан эффект применения статинов. Пациенты, соответствующие критериям этих групп, подлежат лечению статинами с момента идентификации

**Таблица 6. Сравнение базовых клинических понятий в рекомендациях АТР-III и рекомендациях АСС/АНА 2013 г.**

АТР-III:	Рекомендации 2013 г. Атеросклеротические сердечно-сосудистые болезни (АССБ):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коронарная болезнь сердца (КБС)</li> <li>• Эквиваленты КБС</li> <li>• Пациенты с 20% риска развития КБС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОКС</li> <li>• Острый ИМ</li> <li>• Стабильная и нестабильная стенокардия</li> <li>• Реваскуляризация</li> <li>• ОНМК</li> <li>• Транзиторная ишемическая атака</li> <li>• Поражение периферических артерий</li> <li>• ЛПНП &gt; 190 мг/дл</li> <li>• СД 1 или 2 типа у пациентов в возрасте 40–75 лет</li> <li>• 10-летний риск развития АССБ &gt;7,5% у пациентов в возрасте 40–75 лет</li> </ul>

**Таблица 7. Основные клинические группы в рекомендациях АСС/АНА 2013 г.**

Группа	Клиническая характеристика
1	Очевидная клиническая картина атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни (вторичная профилактика)
2	Лабораторно определенный уровень ЛПНП $\geq 190$ мг/дл (при любой коморбидности)
3	СД у пациента в возрасте 40–75 лет с уровнем ЛПНП в диапазоне 70–189 мг/дл
4	Пациенты без атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, без СД, но имеющие уровень ЛПНП в диапазоне от 70 до 189 мг/дл и расчетный уровень сердечно-сосудистого риска на 10 лет $\geq 7,5\%$

их клинического состояния. Именно у этих пациентов эффект от терапии статинами максимальный (табл. 7). Эксперты считают, что 10-летний риск необходимо пересчитывать каждые 4–6 лет.

3. Эффект статинов имеет существенно большую доказательную базу, чем любой другой препарат, приводящий к снижению уровня ЛПНП и уровня ТГ. Поэтому именно статины определены, как класс выбора для базового лечения исходной гиперлипидемии.

4. В рекомендациях 2013 года не упоминаются базовые методологические принципы АТР-III:

- корректировать исходный уровень ЛПНП до целевого уровня.
- анализ выполненных контролируемых клинических исследований не позволяет получить ответ на вопрос: «чему равен этот уровень?», т. к. декларируемые уровни ЛПНП определены расчетно;
- остается не установленной количественная зависимость между % снижением уровня ЛПНП и снижением уровня риска СС заболеваний. Известно только, что эта связь носит прямой характер;
- в рекомендациях на основании приведенных выше данных не используется принцип «чем ниже – тем лучше».

5. В рекомендациях 2013 года не используется понятие «риск развития СС заболеваний, связанный с большей продолжительностью жизни». Так как максимальная продолжительность исследований существенно меньше 15 лет, это не позволяет рассчитать риск естественной прогрессии атеросклеротического поражения сосудистой стенки на больший временной интервал.

6. В рекомендациях 2013 года вводится понятие «интенсивная терапия» (позволяет снизить уровень ЛПНП >50%), «умеренноинтенсивная терапия» (позволяет снизить уровни ЛПНП на 30–50%) и «низкоинтенсивная терапия» (позволяет снизить уровень ЛПНП <30%) в противовес понятию «коррекция исходного уровня до достижения целевых значений ЛПНП» (табл. 8).

Так как нет клинических исследований, доказывающих клиническую пользу титрации доз статинов (исключени-

ем при вторичной профилактике является исследование 4S: в рамках этого исследования 37% пациентов повысили дозу симвастатина с 20 до 40 мг), а основные результаты, доказывающие эффект статинов, получены на конкретных (как правило, максимальных) дозах препаратов, то можно считать, что градация лечения на интенсивное, умеренно интенсивное и малоинтенсивное, определяемое дозами препаратов, имеет большую степень доказанности, чем лечение до достижения целевого уровня ЛПНП, т. е. соблюдение принципа титрации доз.

Подтверждением этому служат результаты двух исследований. В рамках исследования AIM-HIGH [58–60] использовался препарат ниацин ER (extended-release) в комбинации с ларопипрантом (блокатором гистамина, что позволяло уменьшить кожный зуд и гиперемию кожных покровов, вызываемые приемом препарата). Ниацин ER добавлялся поверх симвастатина 40 мг/сут или симвастатина 10 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут. В исследование было включено 25 637 пациентов высокого СС риска. Ниацин назначался в дозе 2000 мг/сут. Продолжительность исследования – 4 года. В группах сравнения общая смертность составила 4,8% (статины + плацебо) vs 5,6% (статины + ниацин); СС смертность 2,2% vs 2,6%; несмертельный ИМ 5,5% vs 6,1% и ишемическое нарушение мозгового кровообращения 1,1% vs 1,7%; все различия статистически не достоверны. Важно отметить, что к концу исследования уровни ЛПНП в группе статинов + плацебо = 68 мг/дл, а в группе статинов + ниацин 65 мг/дл. Таким образом, дополнительное снижение уровня ЛПНП не привело к снижению риска СС заболеваний.

**Таблица 8.** Дозы статинов, используемые при интенсивной, умеренноинтенсивной и низкоинтенсивной терапии

Интенсивная терапия (позволяет снизить уровень ЛПНП >50%)	Умеренноинтенсивная терапия (позволяет снизить уровень ЛПНП на 30–50%)	Низкоинтенсивная терапия (позволяет снизить уровень ЛПНП <30%)
Аторвастатин 40–80 мг/сут	Аторвастатин 10–20 мг/сут	Симвастатин 10 мг/сут
Розувастатин 20–40 мг/сут	Розувастатин 5–10 мг/сут	Правастатин 10–20 мг/сут
	Симвастатин 20–40 мг/сут	Ловастатин 20 мг/сут
	Правастатин 40–80 мг/сут	Питавастатин 1 мг/сут
	Ловастатин 40 мг/сут	Флювастатин 20–40 мг/сут
	Питавастатин 2–4 мг/сут	
	Флювастатин 40 мг 2 р/сут	
	Флювастатин XL 80 мг/сут	

В исследовании ACCORD [61] исследовалась клиническая эффективность комбинированного лечения статинов + фибрат vs статины + плацебо у 5 518 пациентов с СД 2 типа. Исследование продолжалось 4,7 года. Первичной конечной точкой (ПКТ) в исследовании была комбинация несмертельный ИМ + несмертельное ОНМК + СС смерть. В течение года ПКТ развилась в группе статинов + плацебо в 2,4% случаев, а в группе статинов + фенофибрат в 2,2%. Различия между группами не достоверны ( $p=0,32$ ). Частота летальных исходов составила соответственно 1,5% vs 1,6%. Отмечена тенденция к снижению ПКТ в группе исходно высокого уровня ТГ ( $p=0,057$ ). Уровни ЛПНП достигли в группах сравнения значений 80 и 81 мг/дл. Эксперты полагают, что в случаях, когда пациент на максимальных дозах статинов достигает уровня ЛПНП <100 мг/дл или приближается к идеальному уровню 70 мг/дл, добавление второго препарата для дальнейшего снижения уровня ЛПНП не приводит к дополнительному снижению уровня СС риска.

7. В ситуациях, когда:

- уровень ЛПНП  $\geq 160$  мг/дл,
- имеется семейная гиперхолестеринемия,
- отмечены СС события у родственников 1-го уровня: мужчин в возрасте <55 лет и женщин в возрасте <65 лет;
- зафиксировано повышение уровня СРБ > 2 мг/дл;
- уровень коронарного кальция  $\geq 300$  Agastone единиц,
- лодыжечно-плечевой индекс <0,9 – терапия статинами показана в том числе и в рамках первичной профилактики. Эти рекомендации основаны на данных мета-анализа 2013 г. [61, 62].

8. Предлагаемый алгоритм выбора лечения выглядит следующим образом (рис. 1):

Существенным подтверждением целесообразности ввода понятий интенсивная, умеренноинтенсивная терапия являются данные мета-анализа 2012 года, посвященного анализу влияния уровня ЛПНП, ApoB и суммарного атерогенного ХС на риски СС событий на фоне лечения статинами [63]. Анализ 38 153 пациентов (158 случаев смертельного ОИМ; 615 случаев СС смерти; 1029 случаев ОНМК; 2 806 нестабильных стенокардий) показал, что неснижение уровня ЛПНП на 32 мг/дл, суммарного атерогенного ХС на 36 мг/дл и ApoB на 27 мг/дл повышает риск СС событий соответственно на 13, 16, 14%. Данные, близкие к указанным, приведены и в другом мета-анализе [64].

Данные крупнейшего мета-анализа 2012 года [64] (134 537 пациентов) показали, что снижение на 1 ммоль/л атерогенных липидов независимо от возраста, пола и исходного уровня липидов снижает риск несмертельного ОИМ и СС смерти на 21% (RR 0,79, 95% CI 0,77–0,81). Снижение риска не зависит от величины исходного СС риска. Снижение риска развития ОНМК составило

**Таблица 9.** Сравнительный анализ принципов первичной профилактики в 4-х важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.	ACC/АНА 2013 г.	NICE 2014 г.	IAS 2014 г. ADA 2015 г.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• На основании шкалы SCORE выделяются умеренный, высокий и очень высокий риски.</li> <li>• Рекомендованные уровни ЛПНП от 70 до 115 мг/дл, ТГ ≤ 150 мг/дл; ЛПВП ≥ 40 мг/дл (≥ 1 ммоль/л для мужчин и ≥ 1,2 ммоль/л для женщин)</li> <li>• Расчет соотношения ApoB/ApoA рассматривается, как важный прогностический параметр.</li> <li>• При исходном уровне ТГ ≥ 400 мг/дл вводится в качестве обязательного параметра общий ХС-ЛПВП (non-HDL)</li> <li>• Стартовая терапия – монотерапия статинами.</li> <li>• Комбинация препаратов разрешена только при недостижении целевого уровня: статин + фибрат либо + ниацин, либо секвестранты жирных кислот</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Расчет риска по шкале</li> <li>• При уровне риска ≥ 7,5% назначить средние дозы статинов</li> <li>• При необходимости перейти на высокие дозы</li> <li>• Не используются целевые уровни ЛПНП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Расчет риска по шкале QRISK 2</li> <li>• При уровне риска ≥ 10% назначить аторвастатин 20 мг</li> <li>• У пациентов старше 85 лет целесообразность назначения обсуждается</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вводится понятие оптимального уровня липидов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛПНП ≤ 100 мг/дл,</li> <li>• ТГ ≤ 150 мг/дл,</li> <li>• non-HDL ≤ 130 мг/дл</li> </ul> </li> <li>• Коррекция исходного уровня липидов должна начинаться с уровней, близких к оптимальным: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛПНП 100–129 мг/дл,</li> <li>• non-HDL 130–159 мг/дл.</li> </ul> </li> <li>• Препарат выбора – статины</li> </ul>

**Таблица 10.** Сравнительный анализ принципов вторичной профилактики в 4-х важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.	ACC/АНА 2013 г.	NICE 2014 г.	IAS 2014 г., ADA 2015 г.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение целевых уровней ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) для лиц с очень высоким риском, ≤ 100 мг/дл для лиц с высоким риском и ≤ 115 мг/дл для лиц с умеренным риском</li> <li>• При невозможности достичь целевой уровень – снижение исходного уровня ЛПНП на 50%</li> <li>• Разрешены комбинации: статин + ниацин либо + фибрат, либо + эзетимиб, либо + секвестранты жирных кислот</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для лиц ≤ 75 лет показано назначение высоких доз статинов</li> <li>• Для лиц ≥ 75 лет показано назначение средних доз статинов</li> <li>• Комбинации: статин + любой препарат признаны неэффективными</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Всем пациентам аторвастатин 80 мг/сут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение высокими дозами статинов до достижения уровня ЛПНП ≤ 70 мг/дл., а non-HDL ≤ 100 мг/дл</li> <li>• При невозможности достичь рекомендованный уровень разрешена комбинация препаратов</li> </ul>

**Таблица 11.** Сравнительный анализ принципов профилактики ССЗ у пациентов с СД в 4-х важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.	ACC/АНА 2013 г.	NICE 2014 г.	IAS 2014 г. ADA 2015 г.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При наличии ассоциированных заболеваний или дополнительных ФР целевой уровень ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л</li> <li>• При отсутствии ассоциированных заболеваний целевой уровень ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При 10-летнем сердечно-сосудистом риске ≥ 7,5% назначить высокие дозы статинов</li> <li>• При 10-летнем сердечно-сосудистом риске ≤ 7,5% назначить низкие дозы статинов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При СД 1 типа назначить аторвастатин 20 мг</li> <li>• При СД 2 типа и 10-летнем риске ≥ 10% назначить аторвастатин 20 мг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение статинами в соответствии с уровнем риска</li> </ul>

**Таблица 12.** Сравнительный анализ принципов профилактики ССЗ у пациентов с ХБП в 4-х важнейших рекомендациях 2011–2015 гг.

ESC/ESA 2011 г., JEG 2012 г.	ACC/АНА 2013 г.	NICE 2014 г.	IAS 2014 г., ADA 2015 г.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При ХБП 4–5 стадий достичь уровня ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л или снизить более чем на 50%</li> <li>• При стадиях 3а–3б достичь уровня ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет рекомендаций</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аторвастатин 20 мг. Достичь снижения уровня ЛПНП на 40% и более</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• На основании мета-анализов (90, 91) рекомендовано интенсивное лечение</li> </ul>

24% (RR 0,76, 99% CI 0,61–0,95 p=0,0012). При первичной профилактике уменьшение риска при снижении уровня ЛПНП на 1 ммоль/л составило 15% RR 0,85 95% CI 0,77–0,95.

В 2014 г. были приняты рекомендации NICE (руководство Национального института здоровья и доказанной медицинской практики (Care Excellence) – Guidelines Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. В основе рекомендаций, построенных по принципу экономически обоснованной повседневной практики, единственным пре-

паратом для коррекции исходного уровня липидов крови выбран аторвастатин. СС риск рассчитывается на основе шкалы QRISK2. QRISK2–2014 <http://qrisk.org> включающей в себя следующие параметры: возраст 24–84, пол, раса, курение, СД, стенокардия в возрасте до 60 лет, ХБП, фибрилляция предсердий, лечение АГ, ревматоидный артрит, общий ХС, ЛПВП, АД систолическое, рост, вес.

Анализ этих параметров в автоматическом режиме позволяет рассчитать индивидуальный риск и определить биологический возраст сердца. Всем пациентам в рамках вторичной профилактики рекомендуется назначать аторвастатин в дозе 80 мг.

В 2014 г. также были приняты рекомендации IAS An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. Эти рекомендации отличает взвешенный подход. Авторским коллективом было введено понятие оптимальный уровень ЛПНП  $\leq 100$  мг/дл. Рекомендовано начинать коррекцию исходного уровня липидов крови с уровня ЛПНП = 130–159 мг/дл. Препаратом выбора являются статины.

В 2015 приняты рекомендации ADA – Американской ассоциации по лечению СД. Основные положения во многом повторяют положения, изложенные в IAS и ACC/АНА. Сравнительный анализ основных положений важнейших рекомендаций 2011–2015 гг. представлен в таблицах 9–12 [57, 65–69].

### Статины и нестатиновые гиполипидемические препараты

Основополагающие рекомендации по коррекции дислипидемии (ASC 2012; АСА/АНА-2013) в качестве базового класса препаратов (препарата выбора) рассматривают статины. Тем не менее целый ряд препаратов (7 классов), кроме статинов, используются в современной практике. В режиме монотерапии их практически не используют, а для комбинированной терапии (в первую очередь для снижения остаточного риска) совместно со статинами использование возможно и в ряде случаев имеет доказательную базу. В таблице 13 приведены 8 классов препаратов (7 – не статины), влияющих на липидный профиль, и указана мощность их воздействия.

### Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот в РФ не зарегистрированы.

### Фибраты

Фибраты повышают активность липопротеиназы, что усиливает, в свою очередь, метаболизм ЛПОНП, снижают ЛПНП и усиливают выделение ХС с желчью. Из перечисленных механизмов основным является влияние на метаболизм ЛПОНП, что приводит к снижению уровня ТГ на 20–50%. В мета-анализе (L.M. Backers 2007 г.) [70], включившем в себя 40 контролируемых проспективных исследований (18 500 пациентов), установлено, что монотерапия фибратами в среднем снижает общий ХС на 8%, ТГ на 30% и повышает ЛПВП на 10%. Наличие ХБП требует коррекции доз препарата.

Наиболее распространенным фибратом является фенофибрат. В 2-х исследованиях оценивалась комбинация симвастатина с фибратом. В исследовании SAFARI сравнение эффективности симвастатина (20 мг) и комбинации симвастатина 20 мг + фенофибрат 160 мг в течение 18 недель у пациентов с исходным уровнем ТГ 150–500 мг/дл показало достоверное преимущество комбинации препаратов. Так, уровень ТГ снизился на 20,1% на монотерапии и на 43% на комбинации препаратов, а ЛПВП повысились соответственно на 9,7 и 18,6% [71, 72].

В исследовании FIELD [73] у 9 795 пациентов с СД 2 типа исследовалось предположение, что существенно большее снижение уровня ТГ и существенно больше повышение уровня ЛПВП приведет к улучшению СС прогноза. Пациенты рандомизировались в 2 группы: симвастатин + фенофибрат 200 мг и симвастатин + плацебо. Анализировались: частота СС событий, частота несмертельного ОИМ, СС смертность, общая смертность. Частота СС событий составила соответственно 5,2% (n=256) и 5,9% (n=288) (HR 0,89 95% CI 0,75–1,05; p=0,16). В группе фенофибрата достоверно снизилась

Таблица 13. Классы препаратов, влияющих на уровень липидов (доступные реальной практике)

Препараты	Влияние на липиды				Механизм действия
	ЛПНП	ЛПВП	ТГ	АpoB	
Статины	↓ 18–60%	↑ 5–15%	↓ 7–30%	–	Блокада синтеза ХС в гепатоците
Секвестранты желчных кислот	↓ 15–30%	↑ 3–5%	• ↑ Уровни ТГ • При уровне ТГ >200 мг/дл не назначаются	–	Блокада абсорбции желчных кислот, приводящая к повышению количества рецепторов к ЛПНП
Никотиновая кислота	↓ 5–25%	↑ 15–35%	↓ 20–50%	–	Угнетение синтеза в печени ЛПОНП
Фибраты	↓ 5–20%	↑ 10–20%	↓ 20–50%	–	Повышение активности липопротеинлипазы приводит к увеличению метаболизма ЛПОНП
Ингибитор синтеза АpoB	↓ 47±18%	–	–	↓ 46%	–
Ингибиторы протеин-конвертазы субтилизин/кексин 9	↓ 53–56%	–	–	–	Усиливается рециркуляция рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцита
Блокаторы белка-транспортера эфиров ХС	↓ 15%	↑ 50–60%	–	–	Ингибирование приводит к перераспределению ХС между липопротеинами и увеличивает доставку ХС в гепатоциты
Ингибиторы NPC1L1 белка	↓ 15%	–	–	–	Блокада белка, подобного белку Ниманн-Пика L1

# ИЗОКЕТ® СПРЕЙ

Улучшает  
качество жизни  
пациентов со  
стенокардией<sup>2</sup>



- Эффективное купирование приступа стенокардии<sup>2</sup>
- Эффект препарата продолжается 1,5–2 часа<sup>1</sup>
- Действующее вещество – изосорбида динитрат в форме спрея<sup>1</sup>

## Краткая инструкция по применению препарата ИЗОКЕТ® спрей

ИЗОКЕТ® спрей дозированный. МНН: Изосорбида динитрат. **Лекарственная форма:** Спрей дозированный, 15 мл (300 доз) во флаконе из коричневого прозрачного стекла.

**Состав:** 1 впрыскивание (1 доза) содержит 1,25 мг изосорбида динитрата, 300 доз во флаконе. **Фармакологические свойства:** Периферический вазодилатор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки. Обладает коронарорасширяющим действием. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных с ишемической болезнью сердца, стенокардией. После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект проявляется через 1–3 минуты и продолжается 90–120 минут. **Способ применения и дозы:** Изокет спрей 1–3 дозы, с интервалом в 30 секунд между впрыскиваниями, используется для разрыхления на слизистую полости рта. Не дышать. **Показания к применению:** Купирование приступов стенокардии, профилактика приступов стенокардии, острый инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к изосорбида динитрату, другим нитросоединениям или другим компонентам препарата; острая сосудистая недостаточность (сосудистый коллапс); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — ниже 60 мм рт. ст.); кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; кровоизлияние в мозг; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; констриктивный перикардит; тампонада сердца; тяжелая гиповолемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (таких, как sildenafil, vardenafil или tadalafil), поскольку они потенцируют гипотензивное действие нитратов; тяжелая анемия; тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, тяжелый митральный стеноз; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). **Применение при беременности** возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода. **С осторожностью:** Низкое давление наполнения левого желудочка, в том числе при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например, при ле-

вожелудочковой недостаточности). Необходимо избегать снижения систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст.; аортальный и/или митральный стеноз легкой и средней степени; склонность к ортостатическим нарушениям сосудистой регуляции; заболевания, которые сопровождаются повышением внутричерепного давления (в том числе геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма); пожилой возраст; закрытоугольная глаукома (риск повышения внутриглазного давления); тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии); гипотиреоз; недостаточное и неполноценное питание. **Побочное действие:** Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто (более 1/10), часто (более 1/100 и менее 1/100), нечасто (более 1/1 000 и менее 1/100), редко (более 1/10 000 и менее 1/1000), очень редко (менее 1/10 000), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным). **Со стороны центральной нервной системы.** Очень часто: головные боли («нитратные» головные боли) в начале лечения, которые, как правило, исчезают при дальнейшем применении препарата. Часта: сонливость, легкое головокружение. Частота неизвестна: нечеткость зрения, заторможенность (особенно в начале лечения), ишемия мозга. **Со стороны сердечно-сосудистой системы.** Часта: тахикардия, ортостатическая гипотензия. Нечасто: «парадоксальное» усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадикардией и обмороком). Частота неизвестна: артериальная гипотензия (снижение артериального давления). **Со стороны желудочно-кишечного тракта.** Нечасто: тошнота, рвота. Очень редко: изжога. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: кожные аллергические реакции (в том числе сыпь), «приливы» крови к коже лица. Очень редко: ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона. Частота неизвестна: экфолиативный дерматит. **Общие нарушения и нарушения в месте введения.** Часта: астения, жжение на языке. Частота неизвестна: сухость слизистой оболочки полости рта. Длительное применение препарата может вызвать переходящую гипоксемию вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца может приводить к гипоксии миокарда). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Применение изосорбида динитрата с гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, блокаторами «мед-

ленных» кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), нейрорептиками, трициклическими антидепрессантами, этанолом и этанолсодержащими средствами может привести к выраженному снижению артериального давления. При комбинации с проканамидом, хинидином также возможно усиление гипотензивного эффекта. При комбинации с амиодароном, пропранололом, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, нифедипин и др.) возможно усиление антиангинального эффекта. Под влиянием симпатомиметиков, альфа-адреноблокаторов (дигидроэрготамин и др.) возможно снижение выраженности антиангинального эффекта (чрезмерное снижение АД и, как следствие, — коронарная перфузия). При комбинированном применении с М-холинблокаторами (атропин и др.) возрастает вероятность повышения внутриглазного давления. Одновременное применение препарата Изокет® и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. sildenafil, tadalafil, vardenafil) противопоказано ввиду возможности выраженного снижения артериального давления. Сапроптерин — кофактор синтеза оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении сапроптеринсодержащих лекарственных препаратов со всеми вазодилатирующими средствами, действие которых связано с оксидом азота (NO), включая классические донаторы NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат) и другие. Следует учитывать, что приведенные данные также относятся к тем случаям, когда прием лекарства начал недавно. **Особые указания:** В период терапии необходим контроль АД и ЧСС. Избегать резкой отмены препарата, дозу снижать постепенно. Частое назначение и высокие дозы могут вызывать развитие толерантности, в этом случае рекомендуется отмена на 24–48 часов или после 3–6 недель регулярного приема делать перерывы на 3–5 дней, заменив на это время Изокет® спрей другими антиангинальными средствами. Лечение Изокет® спреем не должно применяться у пациентов, которые непосредственно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, sildenafil, tadalafil, vardenafil). Раствор содержит около 85 процентов этанола. В период лечения Изокет® спреем следует исключить употребление алкоголя. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте! **Срок годности:** 5 лет. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** П № 012496/02. Дата последнего обновления текста: февраль 2015 г.



ООО «ЮСБ Фарма»: 105082, Москва, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21. Тел.: 8 495 644-33-22  
E-mail: medinfo.rus@ucb.com  
www.ucbrussia.ru

1. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЗОКЕТ® спрей.

2. А.А. Кириченко, Л.Н. Панчук. Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(3), ч. 1, с. 72-76.

Реклама.

частота несмертельного ИМ на 24% (HR 0,76 95% CI 0,62–0,94;  $p=0,01$ ), но отмечена тенденция к росту СС смертности (HR 1,19 95% CI 0,9–1,57;  $p=0,22$ ). Общая смертность составила 7,3% vs 6,6% ( $p=0,18$ ). Различия же на уровне липидов были значимы. Так, уровни общего ХС, ЛПНП, ТГ в группе комбинированного лечения были достоверно ниже на 11, 12 и 29% (эти уровни согласуются с данными, полученными в исследовании SAFARI) [71].

В исследовании ACCORD [61] комбинация статины + фенофибрат vs статины + плацебо различалась по уровню снижения ЛПНП, но не по уровню СС смертности (1,5% vs 1,6%). Таким образом, комбинация статины + фенофибрат приводит к существенно большему снижению уровня ЛПНП и ТГ, но не снижает риск СС событий. Эти данные практически исключают такую комбинацию в широкой практике, оставляя нишу больных СД 2 типа с выраженной гиперТГ (>500–1000 мг/дл, где риск развития острого панкреатита доминирует).

### **Никотиновая кислота**

Механизм действия основан на снижении синтеза в печени ЛПОНП. Основное влияние НК оказывает на уровень ТГ, снижая его до 50%, при этом повышает уровень ЛПВП до 30%. Прием обычной лекарственной формы сопровождается зудом кожи, гиперемией лица (вазомоторный эффект), может приводить к обострению язвенной болезни, подагры (рост уровня мочевой кислоты) и гипергликемии. Мощность НК изучена еще в 1975 году в исследовании Cologary Drug Project [72]. Препарат в дозе 3 г/сутки снижал общий ХС на 10%, ТГ на 26%, что приводило к 27% снижению риска развития нефатального ИМ (это исследование выполнено в достаточную эру!). В современной практике используется другая лекарственная форма НК – ниацин ER (extended release) в комбинации с ларопипрантом (блокатор гистамина), что нивелирует побочные эффекты. Комбинация ниацина ER + симвастатин в сравнении с монотерапией симвастатином в исследовании AIM-HIGH [58] привела к большему снижению уровня ЛПНП (65 мг/дл vs 68 мг/дл), но не повлияла на риск развития СС смерти – 2,6% vs 2,2% (!). В исследовании HPS2-THRIVE (Heart protection Study 2 Treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events) [74] 25 673 пациента с СС заболеваниями, находившихся на терапии статинами, рандомизировались в группу лечения препаратами ниацин ER 2 г/сут + 40 мг ларопипрант или в группу приема плацебо. В группах анализировалась частота развития несмертельного ОИМ, СС смерти, ОНМК или реваскуляризации.

Через 3,9 года уровни ЛПНП были на 10 мг/л ниже в группе ниацина. Уровни ЛПВП были выше в группе ниацина на 6 мг/дл. СС события в группах составили

13,2 и 13,7%;  $p=0,29$ . В группе активного лечения было достоверно больше новых случаев СД, гастропатий, миопатий и инфекционных заболеваний. Таким образом, и в этом исследовании комбинация статины + ниацин ER не привела к снижению риска СС событий.

Таким образом, эта комбинация не имеет показаний для применения в повседневной практике.

### **Ингибитор белка, подобного белку Ниманн-Пика (NPC1L1) – эзетимиб**

В абсорбция ХС, содержащегося в нутриентах, из просвета тонкой кишки ключевую роль играет белок, подобный белку Niemann-Pick C1. В эксперименте было установлено, что мыши с отсутствием этого белка характеризуются резким снижением абсорбции ХС из кишечника. Препарат Эзетимиб связывается на мембранах ворсинок энтероцитов с этим белком и тем самым блокирует абсорбцию ХС [75–77]. Действие Эзетимиба избирательно – блокируется абсорбция только ХС (кардинальное отличие от действия секвестрантов желчных кислот, блокирующих всасывание целого ряда веществ и препаратов). Эзетимибу свойственно плеiotропное воздействие, приводящее к снижению системного воспаления (снижение уровня CRP) [78]. На протяжении 12 недель 1089 пациентов рандомизировались в группы терапии симвастатином 10, 20, 40 и 80 мг и группы с такой же дозировкой симвастатина + 10 мг эзетимиба. Анализ уровня CRP в группах показал, что комбинация препаратов в 2,3 раза больше снизила уровень CRP (33,3% vs 14,3%;  $p<0,1$ ). Мощность эзетимиба 10 мг составляет в режиме монотерапии 10–20% снижения уровня ЛПНП, однако комбинация эзетимиба со статинами приводит к существенно большему снижению уровня ЛПНП.

Данные мета-анализа [79], включившего 13 исследований (5 080 пациентов) показали, что сравнение групп пациентов, получавших симвастатин, розувастатин и аторвастатин в режиме монотерапии или в комбинации с эзетимибом выявило достоверно большее снижение уровня ЛПНП в группе комбинированной терапии. Различия составило –14,1% [–16,1; –12,1];  $p<0,001$ . Вероятность достижения целевых уровней ЛПНП на комбинированной терапии была в 2,45 раза выше, чем в группах титрации доз статинов OR 2,45 [1,95; 3,08];  $p=0,007$ .

Комбинация симвастатина и эзетимиба исследовалась в нескольких контролируемых проспективных исследованиях. В исследовании ENAHNCE было включено 720 пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Пациенты рандомизировались в 2 группы: 80 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба и 80 мг симвастатина. Через 24 месяца лечения анализировалась ТИМ сонной и бедренной артерий. ТИМ сонной артерии в группе комбинированного лечения составила  $0,0111\pm 0,0038$  мм; в группе монотерапии статином  $0,0058\pm 0,0037$  мм, различия между группами не достовер-

но. Аналогично отсутствовало различие ТИМ бедренной артерии. При этом уровень ЛПНП в группах различался достоверно –  $141 \pm 52,6$  мг/дл vs  $192 \pm 60,3$  мг/дл (в группе монотерапии);  $p < 0,01$ . Различия уровней ТГ и СРР составило соответственно 6,6% и 25,7%.

Таким образом, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией комбинация статинов + эзетимиб не привела к замедлению прогрессирования развития атеросклероза.

В исследовании SEAS [80] 1873 пациента с аортальным атеросклеротическим стенозом были рандомизированы в 2 группы: 40 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба либо 40 мг симвастатина + плацебо. Первичная конечная точка включала в себя: СС смерть; нестабильную стенокардию; замену клапана; ишемический инсульт; эдоваскулярное лечение; несмертельный ОИМ. Частота этих событий составила 35,3% в группе комбинированного лечения и 38,2% в группе монотерапии;  $p = 0,29$ . В группе комбинированного лечения частота протезирования клапана составила 28,3% vs 29,9% в группе монотерапии. Не объясненным остался факт большего количества онкологических заболеваний в группе комбинированного лечения 105 vs 70;  $p = 0,01$ . Таким образом, в этом исследовании несмотря на большее снижение уровня ЛПНП риск СС событий не уменьшился. Таким образом, ряд исследований не выявил клинических преимуществ комбинации статинов + эзетимиб.

Окончательно вопрос о правомочности комбинации статинов + эзетимиб решался в крупнейшем исследовании IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). В этом многоцентровом двойном слепом исследовании оценивалась клиническая эффективность комбинация статинов + эзетимиб vs монотерапия статином у пациентов с ОКС. Предполагалось, что комбинация приведет к существенно большему снижению остаточного риска, чем монотерапия статином, за счет большего снижения уровня ЛПНП. Авторы исследования придерживались взгляда, изложенного в АТР-III – «чем ниже уровень ЛПНП, тем лучше». В исследование было включено 18 тыс. пациентов с ОКС (с подъемом ST, без подъема ST, нестабильной стенокардией) в период 0–10 дней с момента госпитализации. Возраст пациентов  $\geq 50$  лет, причем пациенты должны были иметь хотя бы 1 параметр критерия «высокий риск», СД, или ИМ в анамнезе, или новые изменения сегмента ST, или поражение периферических артерий, или любые ССЗ, или АКШ  $> 3$  лет в анамнезе, или мультифокальный атеросклероз. Исходный уровень ЛПНП для включения в исследование должен был находиться в диапазоне 50–100 мг/дл. Первичной конечной точкой (ПКС) была комбинация: СС смерть, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация

или ОНМК. На момент включения в исследование средний уровень ЛПНП составил 95 мг/дл. К концу первого месяца лечения различия между группами по уровням ЛПНП составило 16,7 мг/дл, а СРР 0,5 мг/л. Частота развития ПКТ в группе комбинированной терапии составила 32,7% (2 572 события), в группе монотерапии 34,7% (2 742 события). Снижение риска составило 6,4% HR 0,936 95% CI 0,887–0,988;  $p = 0,016$ . Следует признать, что на протяжении первых 3 лет различий между группами не было [81].

Наиболее значимо снижалась вторичная конечная точка, СС смерть, нефатальный ОИМ или нефатальный ОНМК. В группе комбинированной терапии 20,4% (1 544 событий) vs 1704 событий (22,2%) в группе монотерапии (HR 0,90 95% CI 0,89–0,97;  $p = 0,003$ ).

Важно, что комбинация была эффективна при исходно низком уровне ЛПНП  $\leq 95$  мг/дл. У этих пациентов за 7 лет наблюдения частота событий составила 38,4% в группе монотерапии и 36,0% в группе комбинированной терапии. Впервые в ККИ достигнут уровень ЛПНП 53 мг/дл (!), что позволяет вновь (несмотря на главный тезис рекомендаций АСА/АНА 2013 г. – отказ от целевых уровней) вернуться к дискуссии «чем ниже – тем лучше», но с новыми доказательствами пользы снижения уровня ЛПНП.

### **Блокаторы АроВ**

Мипомерсен (ISIS 301012), торговое название купатмо – олигонуклеотид, блокирующий синтез аполипротеина В-100 в гепатоцитах [82]. Блокада синтеза приводит к снижению ЛПНП, общего ХС, ТГ, ЛПОНП. Препарат вводится инъекционно 1 раз в неделю подкожно  $T_{1/2} = 46–48$  дней. Обычная доза – 200 мг (при весе  $< 50$  кг 160 мг).

Мипомерсен в настоящее время имеет строгое показание только для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии [83–86]. Препарат применяют на фоне базовой терапии статинами. О мощности препарата можно судить по результатам лечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с непереносимостью статинов. Сравнение 200 мг мипомерсена п/к с плацебо показало, что препарат в течение 28 недель снизил исходный уровень ЛПНП на  $47 \pm 18\%$ , уровень АроВ на 46% и уровень АроА на 27%. В 33% случаев отмечался рост АЛТ  $\geq 3$  р [87].

Предполагать комбинацию статинов + мипомерсен для широкого применения у пациентов с высоким СС риском без семейной гиперхолестеринемии в настоящее время невозможно, так как для этого не существует доказательной базы.

Второй препарат для лечения семейной гиперхолестеринемии – Iopitamide (Juxtapide). Механизм действия препарата основан на блокаде микросомального белка транспортера ТГ. В исследовании на 29 пациентах с гомо-

хиготной формой семейной гиперхолестеринемии осуществляли титрацию со стартовой дозы 5 мг/сутки (препарат принимается 1 раз per os) до 60 мг/сутки. Обычная терапевтическая доза 5 мг. Препарат назначался на фоне базовой гиподислипидемической терапии. На фоне лечения за 26 недель уровень ЛПНП снизился с 336 мг/дл до 190 мг/дл (на 40%). Терапия ломитапидом приводит к снижению уровня ЛПОНП, ТГ в среднем на 50%, однако сопровождается выраженным стеатозом печени. Назначение препарата требует строгого контроля уровня МНО на фоне лечения варфарином и с учетом его метаболизма контроля за побочными эффектами аторвастатина и розувастатина [88–92].

### **Блокаторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK-9)**

Контроль уровня ЛПНП в организме осуществляется гепатоцитами путем экспрессии рецепторов на поверхности клетки, что, соответственно, увеличивает связывание ЛПНП и их экскрецию из плазмы крови [93]. Комплекс рецептор + ЛПНП проходит сквозь мембрану гепатоцита и попадает в эндосомы, где подвергается диссоциации на составные части. Освободившиеся от связи с ЛПНП-рецепторы возвращаются на поверхность гепатоцита. После возвращения рецептора цикл повторяется. ЛПНП доставляются эндосомами в лизосомы, где подвергаются деградации до липидов свободных жирных кислот и аминокислот. Процесс экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов регламентируется ферментом PCSK-9 [94]. PCSK-9 является составной частью комплекса рецептор-ЛПНП + ЛПНП. После попадания комплекса в эндосомы связь PCSK-9 и рецептора сохраняется, этот комплекс подвергается разрушению в лизосомах. Таким образом прерывается циркуляция рецепторов, останавливается повторная экспрессия рецептора на поверхность гепатоцита [95]. Такое снижение возврата рецепторов на поверхность гепатоцитов уменьшает плотность рецепторов на поверхности клетки. В 2006 году было обнаружено, что примерно у 3% населения присутствует мутация в гене, кодирующем синтез PCSK-9, которая приводит к генетически обусловленному снижению активности этого фермента. Это факт ассоциируется не только с более низким уровнем ЛПНП, но и с более низкой частотой развития ИБС. Таким образом, блокада PCSK-9 должна привести к усилению рециркуляции рецепторов и большему снижению уровня ЛПНП [96]. Мутация гена R46L, L253F и A443T связана со снижением уровня ЛПНП 3,5–30% за счет ускорения утилизации из кровотока ЛПНП. В рамках исследования ARIC (начато в 1997 году) анализ генотипов пациентов показал, что вариант гена R46L сопровождается 15% снижением уровня ЛПНП и 47% снижением риска раз-

вития ИБС. Создание моноклональных антител против PCSK-9 приведет к связыванию АТ с циркулирующим PCSK-9. Такой комплекс (АТ+PCSK-9) не сможет связаться с рецептором ЛПНП, а следовательно, ускорится и увеличится возврат рецепторов на поверхность гепатоцита. Такое воздействие АТ к PCSK-9 приостановит деградацию рецепторов в лизосомах и снизит уровень ЛПНП в плазме пациента.

В исследовании LAPLACE-2 (LDLC assessment w/PCSK-9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy – 2) введение evolocumab 1 р/2 недели или 1 р/месяц пациентам, получавшим высокие дозы аторвастатина или розувастатина, привело к 55–76% снижению уровня ЛПНП.

В исследовании GAUSS-2 (Goal Achievement After Utilizing an Anti PCSK-9 antibody in Statin intolerant subjects – 2) [97] лечение evolocumab у пациентов с исходным средним уровнем ЛПНП 193 мг/дл привело к снижению ЛПНП на 53–56% по сравнению с 37–39% снижением на эзетимибе. При этом 80–90% пациентов с умеренным риском и 75% пациентов с высоким риском достигли целевого уровня ЛПНП vs 10% достигших целевого уровня на эзетимибе.

В исследовании DESCARTES пациенты (n=901), рандомизированные в 4 группы: только диета, аторвастатин 10 мг + диета, аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг. Через 4–12 недель пациентов с уровнем ЛПНП >75 мг/дл рандомизировали в группы лечения evolocumab vs placebo. К 52-й неделе уровень ЛПНП снизился на 49% по сравнению с уровнем, достигнутым на лечении максимальными дозами аторвастатина и на 62% по сравнению с уровнем, достигнутым с 10 мг аторвастатина [98].

В 2018 году закончится исследование FOURIER (22,5 тыс. пациентов) В исследовании оценивается влияние препарата evolocumab ингибитор PCSK-9 (сравнение с влиянием терапии статинами) на частоту СС событий.

В настоящее время исследуются препараты:

- alirocumab. Введение препарата 1 р/2 недели по 75 мг приводило к снижению ЛПНП на 53,2% vs снижение на 20,4% на эзетимибе;
- bococizumab. Исследования с этим препаратом SPIRE-1 и SPIRE-2 (22 тыс. пациентов) завершается в 2018 году.

Таким образом, блокада PCSK-9 моноклональными антителами стала самостоятельным направлением в коррекции уровня ЛПНП. Однако влияние как монотерапии, так и комбинированной терапии на остаточный риск в настоящее время не известно.

### **Ингибиторы СЕРТ (белок переносчик эфиров ХС)**

Белок синтезируется в печени и переносит эфиры ХС с ЛПВП на ApoB, содержащие липопротеиды, в обмен на ТГ. Обследование японской популяции с исходным



уровнем ЛПВП  $\geq 100$  мг/дл показало наличие дефекта в гене, кодирующем синтез белка переносчика эфиров ХС. Мутация в гене приводила практически к полному отсутствию белка в плазме крови. Эти данные позволили предположить, что блокада этого белка приведет к росту уровня ЛПВП, что увеличит захват гепатоцитами ХС. Предполагалось, что рост уровня ЛПВП приведет к снижению остаточного риска СС событий, в том числе и СС смерти. Исторически первым препаратом, блокирующим действие белка, был торцетрапиб. Изучение торцетрапиба в исследовании ILLUSTRATE показало, что уровень ЛПВП повысился на 70%, однако у пациентов возросло систолическое давление и увеличилась активность альдостерона, что привело к неожиданным результатам – увеличению (а не снижению, как ожидалось) СС событий.

Изучение второго препарата – далцетрапиба в исследовании dal-OUTCOMES с участием 15 871 пациента с ОКС и уровнем ЛПВП  $\geq 1,1$  ммоль/л показало, что уровень ЛПВП возрос на 40%, уровень САД – на 0,6 мм рт. ст. Уровни ЛПНП в группах сравнения не различались. Первичная конечная точка, состоявшая из случаев ОИМ + нестабильная стенокардия + успешная реанимация первичной остановки сердца + ОНМК, в группе получавших препарат и в группе сравнения не различалась.

В настоящий момент в стадии изучения находятся 2 других препарата этой группы – evacetrapib и anacetrapib. Первый опыт применения препарата anacetrapib был получен в исследовании DEFINE (Determining the efficacy and tolerability of CETP inhibition with anacetrapib): 100 мг препарата в течение 24 недель приводили к снижению исходного уровня ЛПНП на 36%, ApoA на 36,4% и повышению уровня САД и числа СС событий в том числе и СС смерти [99]. Несмотря на отсутствие положительного влияния на уровень СС событий исследование препарата продолжилось. Окончательный ответ о клинической роли препарата будет получен в исследовании REVIVAL

Исследование REVIVAL (Randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid-modification) включает в себя 30 тыс. пациентов с наличием в анамнезе ИБС, цереброваскулярной болезни и поражением периферических артерий.

Первичной конечной точкой является частота СС событий, СС смерть и частота коронарной реваскуляризации. Окончание исследования планируется в 2017 году [100].

Препарат evacetrapib исследуется в исследовании ACCELERATE (A study of evacetrapib in high-risk vascular disease), куда включены пациенты, имеющие высокий СС риск (в анамнезе ОКС, цереброваскулярная болезнь, СД) (n=12 000).

Пациенты при включении в исследование должны были иметь уровень ЛПВП  $\leq 80$  мг/дл. 20 февраля 2015 г. в исследование включен последний пациент. Окончание исследования в 2016 году.

Следует признать, что во всех проспективных клинических исследованиях, закончившихся к настоящему времени, значимое повышение уровня ЛПВП нестатинными препаратами в комбинации со статинами в сравнении с лечением статинами (монотерапия) не привело к дополнительному снижению СС риска. Исследования же некоторых из этих препаратов в достатинтовую эру, напротив, привело к значимому снижению СС риска.

Еще большую остроту в этот вопрос внесли данные мета-анализа 117 411 пациентов, получавших различные препараты (ниацин, фибраты, ингибиторы белка-транспортера эфиров ХС), назначаемые с целью повышения исходного уровня ЛПВП и оценки влияния достигнутого уровня на СС исходы. Суммарно в мета-анализ включено 39 исследований. Общая смертность на фоне лечения ниацином составила 1,03 95% CI 0,92–1,154; p=0,59; фибратами – 0,98 95% CI 0,89–1,08; p=0,66 и СЕРТ 1,16 95% CI 0,93–1,44; p=0,19 – то есть не изменилась. Аналогично не изменилась и СС смертность (ниацин – 0,93 95% CI 0,76–1,12; p=0,04; фибраты – 0,92 95% CI 0,81–1,04; p=0,9; СЕРТ – 1,00 95% CI 0,8–1,24; p=0,99).

Означают ли эти данные, что на фоне терапии статинами дополнительное повышение уровня ЛПВП не может изменить прогноз и что сама идея дополнительного снижения остаточного риска за счет повышения уровня ЛПВП ошибочна – пока не ясно. Ответ будет получен только в конце 2016–2017 гг.

В настоящее время данные, позволяющие рекомендовать комбинацию статинов и ингибиторов белка транспортера эфиров ХС, отсутствуют.

Таким образом, на современном этапе лечения дислипидемии только одна комбинация препаратов, позволившая ещё больше снизить уровень ЛПНП, доказала свое положительное прогностическое влияние на снижение СС риска – это комбинация симвастина и эзетимиба.

Появятся ли новые комбинации, влияющие не на суррогатные точки, а на риски развития СС смерти и прогноз в целом в настоящее время не ясно. Окончательный ответ будет получен в интервале 2016–2018 гг., когда будут закончены исследования с ингибиторами PCSK-9 в комбинации со статинами и ингибиторами СЕРТ в комбинации со статинами.

Главный итог 35-летней истории терапии статинами – это, безусловно, признание незыблемости позиции статинов, как препаратов первого выбора в лечении СС заболеваний, а снижения уровня ЛПНП – как основного целевого направления в лечении.

1. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1980 Mar;35 (3):259–66.
2. Gofman JW, Lindgren F, Elliott H, Mantz W, Hewitt J, Herring V. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*. 1950 Feb 17;111 (2877):166–71.
3. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. – Harvard University Press: 1980. – 381с.
4. Kromhout D. Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study. *Acta Cardiol*. 1999 Jun;54 (3):155–8.
5. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul;55:33–50.
6. Fredrickson DS, Steinberg D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis and the problem of hypercholesterolemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1956 Nov 16;64 (4):579–89
7. Steinberg D, Fredrickson DS, Avigan J. Effects of 4-cholestenone in animals and in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958 Apr;97 (4):784–90.
8. Blohm TR, MacKenzie RD. Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER-29). *Arch Biochem Biophys*. 1959 Nov;85:245–9.
9. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992 Nov;33 (11):1569–82.
10. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976 Dec;29 (12):1346–8.
11. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982 Sep 24;248 (12):1465–77.
12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344 (8934):1383–9.
13. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ*. 2002 Jun 29;324 (7353):1570–6.
14. Gilyarevsky SR, Golshmid MV. Influence of race on the choice of intervention tactics for prevention of cardiovascular diseases. *EJIM*. 2014;01 (03):171–80.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360 (9326):7–22.
16. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC Jr, Polak JF, Lima J et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58 (4):364–74.
17. Juárez IE, Rivera-Silva G, Mejía-Arangure JM, Mercado-Arellano JA, Diaz-Bensussen S. Lipid profile in healthy newborn infants and its correlation with maternal lipid levels. *Salud Publica Mex*. 1999 Sep-Oct;41 (5):405–9.
18. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43 (11):2142–6.
19. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41 (9):1475–9.
20. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Mar;56 (Suppl 1):S42–52.
21. O'Keefe JH Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79 (1):101–8.
22. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291 (9):1071–80.
23. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2001 Feb 24;357 (9256):577–81.
24. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002 Oct 15;106 (16):2055–60.
25. Forrester JS. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17;56 (8):630–6.
26. Wiviott SD, Mohanavelu S, Raichlen JS, Cain VA, Nissen SE, Libby P. Safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein cholesterol levels with rosuvastatin 40 mg daily (from the ASTEROID Study). *Am J Cardiol*. 2009 Jul 1;104 (1):29–35.
27. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25;60 (25):2631–9.
28. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64 (5):485–94.
29. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376 (9753):1670–81.
30. Brewer HB Jr. HDL metabolism and the role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2007 Nov;9 (6):486–92.
31. Reckless J. Addressing residual cardiovascular risk: what does the future hold? *Br J Cardiol*. 2012;19 (Suppl 1):s1–16.
32. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366 (9493):1267–78.
33. Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;7 (Suppl F):F56–62.
34. Superko HR, King S 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation*. 2008 Jan 29;117 (4):560–8.
35. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998 Mar 1;81 (5):582–7.
36. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92 (2):152–60.
37. Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 7;89 (5A):50C–57C.
38. Davidson MH. Efficacy of simvastatin and ezetimibe in treating hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 16;42 (2):398–9.
39. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010 Jan 1;105 (1):69–76.
40. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Sep;22 (9):697–703.
41. Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug;20 (4):658–70.

42. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med.* 1988 Jan;148 (1):36–69.
43. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993 Jun 16;269 (23):3015–23.
44. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106 (25):3143–421.
45. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004 Jul 13;110 (2):227–39.
46. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol.* 2005 Aug 22;96 (4A): 53E–59E.
47. Go AS, Iribarren C, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Quertermous T, Hlatky MA. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2006 Feb 21;144 (4):229–38.
48. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 23;55 (12):1169–77.
49. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56 (25):e50–103.
50. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011 Jul;217 (1):3–46.
51. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006 Feb 14;113 (6):791–8.
52. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009 Oct;25 (10):567–79.
53. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 May;4 (3):337–45.
54. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006 Mar;259 (3):247–58.
55. Ramjee V, Sperlberg LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 26;58 (5):457–63.
56. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Baird Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129 (25 Suppl 2):S1–45.
57. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33 (13):1635–701.
58. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, Fleg JL, Kashyap ML, McBride R et al. Safety profile of extended-release niacin in the AIM HIGH Trial. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371 (3):288–90.
59. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol – time to face facts. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371 (3):271–3.
60. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362 (17):1563–74.
61. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1: CD004816.
62. Boekholdt SM, Arsenaul BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Mar 28;307 (12):1302–9.
63. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 May;4 (3):337–45.
64. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380 (9841):581–90.
65. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365 (24):2255–67.
66. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Jun 28;326 (7404):1423.
67. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *J Clin Lipidol.* 2014 Jan-Feb;8 (1):29–60.
68. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38 (Suppl): S49–57.
69. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014 Jul 17;349: g4356.
70. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy.* 2007 Mar;27 (3):412–24.
71. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005 Feb 15;95 (4):462–8.
72. The Coronary Drug Project Research group. Clofibrate and niacin in CHD. *JAMA.* 1975;231 (4):360–81.
73. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. 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 Nov 26;366 (9500):1849–61.
74. Thomas T, Ginsberg H. Development of apolipoprotein B antisense molecules as a therapy for hyperlipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Jan;12 (1):58–65.
75. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzoff G et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004 Feb 20;303 (5661):1201–4.
76. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Jun 7;102 (23):8132–7.
77. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein

- in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2005 Apr;179 (2):361–7.
78. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27 (6):1191–210.
  79. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358 (14):1431–43.
  80. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS). *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359 (13):1343–56.
  81. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371 (3):203–12.
  82. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, Yu R et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105 (10):1413–9.
  83. Visser ME, Akdim F, Tribble DL, Nederveen AJ, Kwoh TJ, Kastelein JJ et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2010 May;51 (5):1057–62.
  84. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC 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 Mar 20;375 (9719):998–1006.
  85. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, Jukema JW et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55 (15):1611–8.
  86. Visser ME, Wagener G, Baker BF, Geary RS, Donovan JM, Beuers UH et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2012 May;33 (9):1142–9.
  87. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/ESA Guidelines for the management of dyslipidemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32 (14):1769–818.
  88. Jellinger PS, Smith DA, Mehta A, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard H et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012 Mar;18 (Suppl 1):1–78.
  89. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 (Suppl 1):S11–63.
  90. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy-A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*. 2013 Jun;72:35–44.
  91. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34 (24):1807–17.
  92. Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Jun 15;71 (12):1001–8.
  93. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Jun 16;106 (24):9546–7.
  94. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 (Suppl): S172–7.
  95. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem*. 2007 Jun 22;282 (25):18602–12.
  96. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22;55 (25):2833–42.
  97. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63 (23):2541–8.
  98. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370 (19):1809–19.
  99. Gotto AM Jr, Moon JE. Safety of inhibition of cholesteryl ester transfer protein with anacetrapib: the DEFINE study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;10 (8):955–63.
  100. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014 Jul 18;349: g4379.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 04/04/2015