

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА, д.м.н., Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Обзор посвящен важности проведения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в практике терапевта в амбулаторных условиях, а также принципам эффективного и безопасного применения современных гиполипидемических средств.

Ключевые слова: первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, категории риска, целевые уровни липидов, гиполипидемическая терапия, статины, секвестранты желчных кислот, фибраты, принципы эффективной и безопасной терапии

Заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим изменением сосудов, являются наиболее частой причиной смертности и инвалидизации населения большинства стран мира. При этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии в России — одна из самых высоких в мире. За последние три года в нашей стране наметилась тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако этот показатель, по данным Роскомстата, составляет 753 : 100 тыс. населения, что существенно выше, чем во многих развитых странах, где в среднем он составляет 150–200 : 100 тыс. населения [1]. При столь высокой смертности и заболеваемости основная работа по лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией приходится не на специалистов-кардиологов, а на терапевтов районных поликлиник. Даже если обследование больных и первичный подбор терапии осуществляются на стационарном этапе оказания помощи, дальнейшее многолетнее наблюдение и коррекция лечения выполняются участковыми терапевтами с привлечением при необходимости кардиологов поликлиники или врачей специализированных центров.

Терапия больных ИБС и другими проявлениями атеросклероза, а также вопросы первичной профилактики для лиц с факторами риска ССЗ регламентируются целым рядом национальных рекомендаций, разработанных с учетом существующих американских и европейских рекомендаций и результатов многоцентровых исследований [2]. Повышенный уровень холестерина (ХС), а также ХС атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является одним из основных факторов риска ИБС, поэтому коррекция дислипидемии (ДЛП) проводится в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ИБС. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, V пересмотр которых был принят на Всероссийском конгрессе кардиологов в 2012 г. [3], все лица, обращающиеся за медицинской помощью, разделены на четыре категории риска ССЗ, представленные в *таблице 1*.

Шкала SCORE для расчета фатального сердечно-сосудистого риска (ССР) используется для оценки риска у пациентов без ССЗ в возрасте 40 лет и старше. При этом учитывается пол, возраст, уровень АД и общего ХС. В соответствии с V пересмотром рекомендаций, степень ССР изменяется в сторону повышения или понижения в зависимости от уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Так, при пониженном содержании ХС ЛПВП степень риска может быть выше рассчитанной более чем в 1,5 раза. Для пациентов моложе 40 лет предлагается использование таблиц относительного риска, который повышается до 12 раз в зависимости от наличия ФР ССЗ (курения, повышенного уровня ХС или АД).

Большинство пациентов, обращающихся за медицинской помощью в поликлиники, могут быть отнесены к категории очень высокого риска, что предполагает достижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. При невозможности достичь такого низкого уровня у отдельных категорий больных, например при семейной гиперхолестеринемии (ГХС), в качестве целевого показателя рассматривается снижение исходного уровня ХС ЛПНП на 50% и более. Для категорий высокого, умеренного и низкого риска целевые уровни ХС ЛПНП составляют 2,5, 3,0 и 3,5 ммоль/л соответственно. По возможности и другие показатели липидного спектра, такие как уровень триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП, должны контролироваться. Уровень ТГ является дополнительным ФР, и оптимальное его значение составляет 1,7 ммоль/л и ниже. Показатель ХС ЛПВП зависит от пола пациентов, нормальный уровень для мужчин — выше 1,0 ммоль/л, для женщин — выше 1,2 ммоль/л. Интегральный показатель, учитывающий как уровень ХС ЛПНП, так и содержание ТГ — уровень неЛПВП-ХС. Он рассчитывается как разность между уровнем общего ХС и ХС ЛПВП. Особенно актуально использование этого показателя в качестве целевого для больных с СД 2-го типа, т. к. ДЛП у них зачастую характеризуется повышением не только ХС ЛПНП, но и ТГ, а также пониженным содержанием ХС ЛПВП. Целевые уровни неЛПВП-ХС для больных очень высокого риска — не более 2,6 ммоль/л, высокого риска — не более 3,3 ммоль/л, умеренно-

го риска — не более 3,8 ммоль/л и низкого риска — не более 4,3 ммоль/л.

■ Часто одной только коррекции диеты достаточно для существенного снижения уровня холестерина и липидов в крови, особенно если дислипидемия обусловлена неправильным питанием или ожирением

Тактика ведения пациентов с ССЗ и ФР различается в зависимости от принадлежности их к той или иной категории риска и уровня ХС ЛПНП (табл. 2). Больные, относящиеся к категории очень высокого риска, нуждаются в безотлагательном назначении медикаментозной терапии. Пациенты без клинических проявлений ССЗ с одним выраженным ФР их развития относятся к категории высокого риска, и если в течение 3 мес. использования немедикаментозных методов лечения не удастся достигнуть целевого уровня липидов, то им также назначают медикаментозную терапию. Для лиц, относящихся к категории умеренного и низкого риска, основной лечебной тактикой является использование немедикаментозных методов коррекции ФР. Только в тех случаях, когда соблюдение принципов здорового образа жизни: отказ от курения, правильное питание, повышение физической активности — не приводит к нормализации показателей липидного спек-

Таблица 1. Целевые уровни ХС ЛПНП для больных в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Категории риска ССЗ	Группы пациентов	Целевой ХС ЛПНП (ммоль/л)
Очень высокий риск	Больные с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом Пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией Пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м ² Пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ≥ 10%	<1,8
Высокий риск	Пациенты со значительным повышением одного из факторов риска Пациенты с ССР по шкале SCORE ≥ 5% и < 10%	<2,5
Умеренный риск	Пациенты с риском по шкале SCORE ≥ 1% и < 5%	<3,0
Низкий риск	Пациенты с риском по шкале SCORE < 1%	<3,5

Таблица 2. Тактика ведения больных различных категорий риска в зависимости от уровня ХС ЛПНП

Риск (SCORE)	Уровень холестерина ЛПНП (ммоль/л)				
	<1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥4,9
<1%, низкий риск	Лечение не требуется		Изменить образ жизни		Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут
≥1 и <5%, умеренный риск	Изменить образ жизни		Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут		
≥5 и <10, высокий риск	Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию		Изменить образ жизни и сразу назначить липидснижающую терапию		
≥10, очень высокий риск	Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию	Изменить образ жизни и сразу назначить липидснижающую терапию			

тра, целесообразно назначение гиполипидемической терапии.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА

Поскольку уровень липидов плазмы во многом определяется воздействием различных факторов: возрастом, полом, образом жизни, диетическими привычками, курением, – воздействие на модифицируемые факторы риска является первым шагом любого лечения, направленного на нормализацию уровня липидов. Увеличение физической активности, регулярные физические тренировки также важный фактор профилактики ИБС. Гиподинамия приводит к снижению уровня ХС ЛПВП и к избыточной массе тела, которая в свою очередь ассоциируется с ДЛП и нарушением толерантности к глюкозе.

Первичная профилактика ИБС должна начинаться с изменения стереотипов питания в плане ограничения общей калорийности пищи и снижения содержания в ней жиров животного происхождения. Часто одной только коррекции диеты достаточно для того, чтобы достигнуть существенного снижения уровня холестерина и липидов в крови, особенно если ДЛП обусловлена неправильным питанием или ожирением. В большинстве

случаев при правильности диетических рекомендаций и их длительном соблюдении уровни липидов удастся нормализовать. У части больных, имеющих выраженную ГХС, обычно наследственного характера, требуется подключение гиполипидемической медикаментозной терапии, если диетотерапия оказывается неэффективной. В то же время применение специальной диеты оправданно и в случаях наследственных форм ДЛП, когда медикаментозное лечение проводится на фоне соблюдения диеты. Доказательством антиатеросклеротической эффективности немедикаментозных воздействий служит опыт США, Финляндии, Австралии, где за последние 35–40 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 30–50%, преимущественно за счет оздоровления образа жизни, в первую очередь коррекции характера питания населения и повышения физической активности [4]. В целом рекомендуемая при ДЛП диета с модифицированным соотношением жиров отличается от обычного рациона меньшим содержанием как жиров в целом, так и насыщенных жиров и ХС, а также большим содержанием полиненасыщенных жиров. С помощью диетического питания удастся снизить уровень общего ХС на 0,5–1,5 ммоль/л. Обычно это происходит в течение 3 мес., но даже при отсутствии положительного эффекта следует придерживаться диеты, по крайней мере до 6 мес., прежде чем решать вопрос о

целесообразности назначения гиполипидемических препаратов. Показания к медикаментозной терапии определяются дифференцированно, в зависимости от наличия других ФР. Так, у пациентов с семейной ГХС и уровнем ХС > 7,8 ммоль/л лекарственная терапия должна быть начата как можно раньше. Лекарственная терапия для больных категории очень высокого и высокого риска также проводится на фоне соблюдения гиполипидемической диеты, отказа от курения, повышения физической активности.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ

Применяемые в настоящее время в клинической практике гиполипидемические препараты относятся к пяти основным классам: статины, ингибиторы абсорбции холестерина, фибраты, секвестранты желчных кислот, препараты никотиновой кислоты. В настоящее время секвестранты желчных кислот и препараты никотиновой кислоты в качестве гиполипидемических средств в России не применяются в связи с их отсутствием на нашем фармацевтическом рынке. Некоторой гиполипидемической активностью обладают препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. В последние годы разработан также ряд новых гиполипидемических препаратов, проходящих различные стадии клинических исследований. Часть из них (юкстапид, алирокумаб, мипомерсен, амарин) уже разрешены к применению в США и ряде европейских стран для лечения особых категорий больных, например с семейной гомозиготой ГХС.

СТАТИНЫ

Наиболее широко применяемая и перспективная группа препаратов — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, или статины. Механизм действия статинов связан с конкурентным ингибированием ключевого фермента синтеза ХС — ГМГ-КоА-редуктазы. В результате их действия угнетается процесс синтеза ХС, главным образом в печени. Для компенсации внутриклеточного дефицита ХС гепатоциты экспрессируют повышенное количество рецепторов

ЛПНП, увеличивая, таким образом, приток ХС из плазмы. В итоге наблюдается дозозависимое снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП плазмы крови. В меньшей степени статины снижают уровень ТГ и способствуют повышению содержания ХС ЛПВП. В *таблице 3* представлены препараты класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применяемые в настоящее время в клинической практике, и их эффективность в отношении снижения ХС ЛПНП и ТГ [5, 6].

Таблица 3. Наименования оригинальных препаратов класса статинов и их эффективность для снижения уровня ХС ЛПНП и ТГ (адаптировано из Knorr R.H., 1999; Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al., 2003)

	Снижение ХС ЛПНП, %	Снижение ТГ, %
Ловастатин, 40 мг	34	16
Симвастатин, 40 мг	41	18
Правастатин, 40 мг	34	24
Флувастатин, 40 мг	24	10
Аторвастатин, 40 мг	50	29
Розувастатин, 20 мг	55	29

Наиболее эффективными в плане достижения целевых уровней ХС ЛПНП являются аторва- и розувастатин, что и определяет их приоритетное использование в клинической практике в настоящее время.

Помимо выраженного гиполипидемического действия, для препаратов группы статинов доказано влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность, они достоверно снижают также риск развития инфаркта миокарда и инсульта, уменьшают потребность в операциях реваскуляризации миокарда. В большинстве многоцентровых проспективных исследований (4S, HPS, CARE, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLT, TNT) отмечено, что длительная терапия статинами приводила к значительному снижению числа сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с ГХС, так и у лиц с нормальным уровнем липидов [7–12].

Одним из наиболее впечатляющих исследований по оценке эффективности применения статинов, в частности аторвастатина, результаты которого могут повлиять на тактику лечения больных ИБС,

является исследование AVERT. Целью исследования было сравнение эффективности лечения больных ИБС с гиперлипидемией методом баллонной ангиопластики и интенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг. В результате 18-месячной терапии аторвастатином уровень ХС ЛПНП снизился на 46%, при этом на 36% снизилась общая частота ишемических эпизодов. Впервые было продемонстрировано, что эффективность лечения больных стабильной ИБС путем интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП не уступает баллонной ангиопластике в отношении прогноза [13]. Еще одно исследование для оценки эффективности тактики лечения больных со стабильным течением ИБС, основанной на выполнении чрескожного вмешательства на коронарных артериях в дополнение к оптимальной консервативной терапии по сравнению с изолированным применением консервативной тактики с использованием аторвастатина в дозе 80 мг, было выполнено в 2008 г. Это исследование COURAGE, включавшее 2 287 больных. Основным результатом этого исследования свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами лечения по основному комбинированному показателю общей смертности и частоты развития несмертельного инфаркта миокарда при продолжительности наблюдения за больными около 4,6 года [14].

Эти результаты явились обоснованием того, что статины в настоящее время показаны всем больным с клиническими проявлениями атеросклероза и пациентам высокого сердечно-сосудистого риска даже при нормальном уровне липидов, естественно, при отсутствии абсолютных противопоказаний [15, 16]. Наиболее эффективным оказывается раннее назначение статинов больным с острым коронарным синдромом или острым инфарктом миокарда. В этом случае в полной мере реализуются дополнительные нелипидные, т. н. плеiotропные, эффекты статинов: улучшение нарушенной эндотелиальной функции, подавление синтеза медиаторов воспаления, способность стабилизировать фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки, анти тромбогенное действие [17–19]. При раннем назначении статинов на госпитальном этапе около

90% больных продолжают прием препаратов и через год, в то время как больные, получившие рекомендацию приема статинов спустя некоторое время после выписки из стационара, только в 9% случаев продолжали лечение в дальнейшем. В то же время в реальной клинической практике нередки случаи отказа больных от продолжения терапии на амбулаторном этапе по собственному желанию, а в ряде случаев — и в результате недостаточно грамотной тактики лечащего врача. Следует стремиться к максимально длительной (в идеале — пожизненной) терапии статинами пациентов высокого и очень высокого риска ССЗ. Тем более что целый ряд клинических исследований различных статинов с ангиографическим контролем позволяет сделать вывод и о замедлении прогрессирования атеросклеротического процесса в результате длительной терапии статинами, а также о благоприятном влиянии на клиническое течение ИБС в результате т. н. стабилизации атеросклеротической бляшки. В качестве возможных механизмов этого процесса рассматриваются замедление образования пенистых клеток, уменьшение воспалительной реакции за счет снижения активности макрофагов, удаление из бляшки липидов, понижение уровня цитотоксических агентов, укрепление соединительнотканной «покрышки» [20–22].

■ Целевых уровней холестерина ЛПНП наиболее эффективно удается достигнуть, применяя аторвастатин и розувастатин, что определяет их приоритетное использование в клинической практике в настоящее время

Побочные эффекты при лечении статинами наблюдаются редко, в целом препараты этой группы хорошо переносятся. По данным многоцентровых исследований, количество больных, прекративших прием статинов из-за развития побочных эффектов, не превышает 2%. Наиболее частые побочные эффекты представлены желудочно-кишечными расстройствами, бессонницей, дозоза-

висимым повышением активности печеночных ферментов, миалгиями. Самым серьезным осложнением терапии статинами является рабдомиолиз, который развивается крайне редко, но может приводить к развитию острой почечной недостаточности. Риск развития побочных эффектов увеличивается при повышении активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которая наблюдается при совместном применении статинов с препаратами, являющимися либо субстратами, либо мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 цитохрома P 450. К их числу относятся циклоспорины, противогрибковые препараты итраконазол, кетоконазол, флуконазол, макролидные антибиотики эритромицин и кларитромицин, ингибиторы протеаз, кальциевые антагонисты верапамил и дилтиазем, амиодарон. В тех случаях, когда необходимо применять вышеперечисленные препараты в комбинации со статинами, препаратами выбора могут быть флувастатин, т. к. он в основном метаболизируется другим изоферментом цитохрома P 450, а также правастатин и розувастатин, метаболизирующиеся без участия цитохрома P 450. Больным, получающим терапию статинами, не рекомендуется также употреблять более одного стакана грейпфрутового сока в день. Статины противопоказаны женщинам в период беременности и лактации, их не рекомендуется назначать детям до 8–12 лет.

В завершение необходимо отметить, что доказанное в больших клинических исследованиях снижение риска заболевания ИБС, а также риска развития осложнений и смерти привело к существенному расширению показаний к назначению статинов. В настоящее время статины рекомендовано назначать не только больным ИБС и атеросклерозом других локализаций в качестве обязательного компонента базовой терапии, но и всем лицам с ДЛП при неэффективности диетотерапии.

Необходимость многолетнего, практически пожизненного использования статинов в достаточных больших дозах для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП у большинства кардиологических больных предполагает и значительные финансовые расходы. Во многих странах, в т. ч. и в России, зарегистрировано большое количество генериче-

ских препаратов различных статинов, использование которых позволяет значительно снизить расходы на лечение. Однако следует помнить, что при регистрации этих лекарственных средств обязательным является лишь исследование биоэквивалентности, исследования же терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов проводятся крайне редко. В связи с этим врач и пациенту приходится самостоятельно делать выбор в пользу оригинального или генерического препарата [23].

ИНГИБИТОРЫ АБСОРБЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА

В России зарегистрирован только один лекарственный препарат из этой группы — эзетимиб (10 мг). Механизм действия эзетимиба заключается в том, что он препятствует всасыванию ХС на уровне ворсинчатого эпителия тонкой кишки. В связи с уменьшением поступления входящего в состав желчных кислот и пищевого ХС из кишечника в печень увеличивается захват печеночными клетками ХС из сыворотки крови, за счет чего и снижается его содержание в крови. Эзетимиб уменьшает также всасывание фитостеролов. При этом он не ингибирует синтез ХС в печени и не усиливает секрецию желчных кислот [24]. Показаниями к применению Эзетрола является плохая переносимость статинов и гомозиготная сидостеролемиа (в качестве монотерапии), а также лечение первичной ГХС и семейной гомозиготной ГХС в составе комбинированной терапии при недостаточной эффективности статинов и других средств.

Собственное гиполипидемическое действие эзетимиба уступает эффекту статинов. С другой стороны, комбинированная терапия Эзетролом и статинами существенно повышает гиполипидемическую эффективность последних. Например, добавление 10 мг эзетимиба к 10 мг симвастатина приводило к снижению ХС ЛПНП на 46%, а к 10 мг аторвастатина — на 53%. При этом полученный эффект был сопоставим с эффектом использования тех же статинов в максимальной дозе. Результаты совместного использования статинов и эзетимиба дали основание для формулирования концеп-

ции двойного ингибирования, когда воздействие осуществляется на оба источника ХС — эндогенный синтез и обратное всасывание из кишечника. При этом предотвращается усиление абсорбции ХС, которое сопровождает действие статинов. Необходимо отметить, что аддитивное действие эзетимиба наблюдается не только в отношении ХС ЛПНП, но и ТГ, а также снижении уровня С-реактивного белка [25]. Кроме того, назначение статинов в меньшей дозе позволяет уменьшить риск развития побочных эффектов и повысить безопасность терапии. Особенно это важно в тех случаях, когда в силу наличия сопутствующей патологии или плохой переносимости терапия статинами не может проводиться в полной дозе. В 2011 г. были доложены результаты исследования SHARP, цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности комбинации симвастатина с эзетимбом у больных хронической болезнью почек (ХБП). В исследование было включено более 9 тыс. больных ХБП. За почти 5-летний период наблюдения в группе больных, получавших 20 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба, было отмечено достоверно меньшее количество ССС по сравнению с группой больных, принимавших плацебо. При этом было зарегистрировано сопоставимое с группой плацебо число побочных эффектов. Случаев миопатии в группе активного лечения было всего 9, что составило 0,2%, в группе плацебо — 5, или 0,1%. Собранный в Москве 9 октября 2011 г. консультативный совет экспертов пришел к заключению о том, что комбинированная терапия симвастатином в дозе 20 мг/сут и эзетимбом 10 мг/сут может рассматриваться в качестве терапии первого ряда у пациентов с ХБП и креатинином сыворотки > 150 мкмоль/л у мужчин и > 130 мкмоль/л у женщин [26]. Такая комбинация представлена в зарегистрированном в России в 2008 г. комбинированном препарате Инеджи®.

ФИБРАТЫ

Производные фиброевой кислоты, или фибраты, широко используются для лечения ДЛП, связанных с повышенным уровнем ТГ. Фибраты обладают

множественным фармакологическим действием: стимулируют липолиз и катаболизм липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) путем активации липопротеинлипазы, локализованной в жировой ткани, ингибируют фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, участвующую в биосинтезе желчных кислот, усиливают выведение ХС с желчью. Благодаря преимущественному действию фибратов на метаболизм ЛПОНП их основным эффектом является снижение уровня ТГ на 20–50%, содержание общего ХС и ХС ЛПНП снижается под действием фибратов на 10–25%. Необходимо отметить, что в результате терапии фибратами наблюдается достоверное повышение уровня ХС ЛПВП. Помимо положительного действия на липидный спектр, фибраты обладают дополнительными положительными свойствами, проявляющимися в снижении уровня мочевой кислоты, С-реактивного белка и фибриногена, которые являются самостоятельными факторами риска ИБС, а также уменьшают способность тромбоцитов к агрегации. Терапия фибратами, в частности фенофибратом, приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих СД 2-го типа и абдоминальным ожирением, а также к уменьшению степени инсулинорезистентности, являющейся пусковым фактором т. н. метаболического синдрома [25, 26]. Завершившееся в 2000 г. многоцентровое исследование DIAS, в которое был включен 731 больной СД 2-го типа, показало существенное снижение частоты коронарных событий и прогрессирования атеросклероза в группе пациентов, получавших фенофибрат. Наиболее крупным исследованием фенофибрата, в котором участвовали более 9 тыс. больных СД 2-го типа, стало исследование FIELD, продолжавшееся в течение 5 лет. В этом исследовании фенофибрат показал серьезное снижение уровня ТГ (на 28%), а также достоверное снижение уровня ХС (на 11,4%) и ХС ЛПНП (на 12%). Достоверного влияния на снижение риска нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности получено не было, в то же время впечатляющими оказались результаты влияния терапии фенофибратом на микрососудистые осложнения СД. Наблюдалось существенное (на 79%) умень-

шение прогрессирования ретинопатии сетчатки в группе активного лечения, на 37% снизилась потребность в лазерной коагуляции сетчатки. Риск развития диабетической нефропатии снизился на 18%, а прогрессирования протеинурии — на 14%. Под влиянием терапии фенофибратом на 47% снизилась частота нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы. При этом снижение частоты всех микрососудистых осложнений СД 2-го типа наблюдалось независимо от контроля гликемии, сопутствующей терапии, снижения уровня АД или показателей липидного спектра. Механизм этого эффекта может быть обусловлен противовоспалительными и антиоксидантными свойствами фенофибрата [27].

**■ При комбинированной терапии
эзетимибом и статинами
существенно повышается
эффективность
гиполипидемического лечения**

В 2008 г. в России зарегистрирована новая лекарственная форма фенофибрата — препарат Трайкор. При его производстве применены нанотехнологии, позволяющие уменьшить размеры частиц фенофибрата до 400 нм, что более чем вдвое меньше диаметра эритроцита. Преимуществами этой лекарственной формы является практически 100%-ная биодоступность, не зависящая от приема пищи, возможность принимать препарат в любое время суток и существенно меньший риск развития побочных эффектов.

Первый препарат из группы фибратов — клофибрат в настоящее время не применяется в связи с высокой частотой вызываемых им побочных эффектов, главным образом повышением риска развития желчнокаменной болезни. Для других препаратов этот эффект не доказан, но полностью исключить эту возможность нельзя. Другими значимыми побочными эффектами фибратов является повышение риска развития миопатии, особенно при сочетанном применении со статинами, потенцирование эффекта непрямых антикоагулянтов,

возникающие у 5–10% больных тошнота, анорексия, диспептические расстройства.

■ ПРИНЦИПЫ ЭФФЕКТИВНОЙ ГИПОЛИПДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Важно помнить, что прием гиполипидемических средств должен осуществляться на фоне соблюдения пациентом рекомендаций по здоровому образу жизни: правильному питанию, отказу от курения, повышению физической активности. Подбор гиполипидемического препарата осуществляется индивидуально с учетом категории ССР для конкретного больного и того, какие нарушения липидного обмена надо корректировать. Эффективная гиполипидемическая терапия предполагает обязательное достижение целевых уровней ХС ЛПНП, а в идеале — и уровня ТГ или нЛПВП-ХС. В тех случаях, когда необходимая степень снижения ХС ЛПНП достигнута, очень важно убедить пациента продолжать терапию непрерывно в той же дозе, которая позволяет длительно сохранять целевые уровни ХС ЛПНП.

К сожалению, очень часто приходится сталкиваться с проблемой назначения неоправданно низких доз препаратов, а также совершенно недопустимой курсовой терапии статинами или другими гиполипидемическими средствами из-за опасений развития побочных эффектов. Длительное безопасное лечение пациентов предполагает знание того, какие побочные эффекты могут развиваться при назначении того или иного средства, а также своевременный контроль безопасности проводимой терапии. Перед началом терапии обязательно оценить общее состояние больного, наличие сопутствующей патологии, особенности медикаментозной терапии, других факторов, могущих повлиять на переносимость гиполипидемического лечения, а также выполнить исследование крови на активность ферментов АЛТ и КФК. Через 4–12 нед. от начала или изменения терапии, а также увеличения дозы необходимо оценить эффективность и безопасность проводимого лечения, проведя исследование уровня липидов и активности АЛТ. При подобранной дозе лекарственного средства и отсутст-

вии каких-либо побочных эффектов контроль этих показателей у большинства пациентов может выполняться один раз в год. Дополнительный обязательный контроль активности КФК каждые 3 мес. в течение первого года терапии проводится только у пациентов пожилого возраста, «хрупкого» сложения, при проведении комбинированной терапии статинами и фибратами, наличии СД, гипотиреоза, хронической болезни почек. Во всех других случаях контроль активности КФК выполняется только при наличии мышечных болей или слабости. Критериями развития нежелательных явлений и того, что терапия должна быть изменена в сторону уменьшения дозы, отмены препарата или замены на другой препарат, служит повышение активности АЛТ, превышающей 3 верхние границы нормы (ВГН). Для активности КФК таким критерием является превышение 5 ВГН при наличии мышечных симптомов или 10 ВГН у больных, не предъявляю-

щих жалоб [2]. Контроль уровня глюкозы или гликозилированного гемоглобина предписывается у пациентов с высокой вероятностью развития СД, особенно при необходимости использования высоких доз статинов. Естественно, по показаниям выполняются и другие лабораторные исследования: содержание билирубина, активность щелочной фосфатазы, показатели почечной функции и т. д.

Таким образом, существующие в настоящее время возможности медикаментозного лечения атеросклероза и основных его проявлений позволяют надеяться на значительный прогресс в деле первичной и вторичной профилактики ИБС. Знание механизмов действия, фармакологических свойств гиполипидемических средств, особенностей использования препаратов различных групп позволяет правильно определить тактику ведения больных с нарушениями липидного обмена и клиническими проявлениями атеросклероза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012;5(97):6-11.
2. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011;217:1-44.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012;4.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*, 2002;88:119-124.
5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1999;341(7):498-511.
6. Davidson MH, Stein EA et al. for the STELLAR Study Group. *Am. J. Cardiol.*, 2003;92:152-60.
7. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am. J. Cardiol.*, 1995;76(9):64-68.
8. Redersen TR et al. Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: the Lipid Intervention Strategies for Coronary Patients Study. *Clin. Ther.*, 2000;22(8):949-960.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360(9326):7-22.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002;288(23):2998-3007.
11. Hennekens CH. The ALLHAT-LLT and ASCOT-LLA trials: are the discrepancies more apparent than real? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2004;6(1):9-11.
12. LaRosa JC, Deedwania PC, Shepherd J et al. TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am. J. Cardiol.*, 2010;105(3):283-287.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.