



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (ЕАК)/ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА (НОА, РОССИЯ) ПО ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА (2020)

Рабочая группа:

В.В. Кухарчук (Москва), М.В. Ежов* (Москва), И.В. Сергиенко (Москва), Г.Г. Арабидзе (Москва), Т.В. Балахонова (Москва), В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), П.А. Зелвеян (Армения), Т.М. Мураталиев (Кыргызстан), Г.Ш. Мырзахметова (Казахстан), О.А. Суджаева (Беларусь), А.Б. Шек (Узбекистан), В.А. Азизов (Азербайджан), Н.Б. Горнякова (Москва), М.А. Качковский (Самара), П.П. Малышев (Москва), С.Н. Покровский (Москва), А.А. Соколов (Санкт-Петербург), А.Б. Сумароков (Москва), А.Г. Обрезан (Санкт-Петербург), И.И. Шапошник (Челябинск)

Соавторы рекомендаций:

М.Б. Анциферов (Москва), А.А. Аншелес (Москва), Д.М. Аронов (Москва), Н.М. Ахмеджанов (Москва), О.Л. Барбараш (Кемерово), С.А. Бойцов (Москва), М.Г. Бубнова (Москва), М.И. Воевода (Новосибирск), Г.Р. Галстян (Москва), А.С. Галявич (Казань), О.М. Драпкина (Москва), Д.В. Дупляков (Самара), С.Я. Ерёгин (Ярославль), Р.С. Карпов (Томск), Ю.А. Карпов (Москва), Н.А. Козиолова (Пермь), Г.А. Коновалов (Москва), В.О. Константинов (С.-Петербург), Е.Д. Космачёва (Краснодар), С.В. Недогода (Вологда), В.Э. Олейников (Пенза), Ю.И. Рагино (Новосибирск), В.В. Скибицкий (Краснодар), О.Г. Смоленская (Екатеринбург), Ю.Ш. Халимов (Санкт-Петербург), И.Е. Чазова (Москва), А.Е. Филиппов (Санкт-Петербург), М.В. Шестакова (Москва), С.С. Якушин (Рязань)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

* Автор, ответственный за переписку с редакцией: Марат Владиславович Ежов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел проблем атеросклероза, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК» Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, телефон/факс: +7-495-414-6067, Email: marat_ezhov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1518-6552

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК/НОА отражают точку зрения ЕАК и НОА и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК и НОА не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК/НОА и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК/НОА при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее Рекомендации ЕАК/НОА никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необхо-

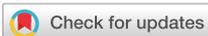
димости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК/НОА не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, холестерин, триглицериды, гиполипидемическая терапия



Для цитирования: В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонова, В.С. Гуревич, П.А. Зелвеян, Т.М. Мураталиев, Г.Ш. Мырзахметова, О.А. Суджаева, А.Б. Шек, В.А. Азизов, Н.Б. Горнякова, М.А. Качковский, П.П. Малышев, С.Н. Покровский, А.А. Соколов, А.Б. Сумароков, А.Г. Обрезан, И.И. Шапошник. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>



EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC)/ RUSSIAN NATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (RNAS, RUSSIA) GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS (2020)

Working group:

Valery V. Kukharchuk (Moscow), Marat V. Ezhov* (Moscow), Igor V. Sergienko (Moscow), Grigory G. Arabidze (Moscow), Tatyana V. Balakhonova (Moscow), Victor S. Gurevich (St. Petersburg), Parunak A. Zelveyan (Armenia), Tulkun M. Murataliev (Kyrgyzstan), Gulzhan Sh. Myrzakhmetova (Kazakhstan), Olga A. Sudzhaeva (Belarus), Alexander B. Shek (Uzbekistan), Vasadat A. Azizov (Azerbaijan), Natalya B. Gornyakova (Moscow), Michael A. Kachkovsky (Samara), Pavel P. Malyshev (Moscow), Sergei N. Pokrovsky (Moscow), Alexey A. Sokolov (St. Petersburg), Alexander B. Sumarokov (Moscow), Andrei G. Obrezan (St. Petersburg), Igor I. Shaposhnik (Chelyabinsk)

Co-authors of the guidelines:

Michael B. Antsiferov (Moscow), Alexey A. Ansheles (Moscow), David M. Aronov (Moscow), Nadir M. Akhmedzhanov (Moscow), Ol'ga L. Barbarash (Kemerovo), Sergei A. Boytsov (Moscow), Marina G. Bubnova (Moscow), Michael I. Voevoda (Novosibirsk), Gagik R. Galstyan (Moscow), Albert S. Galyavich (Kazan), Oksana M. Drapkina (Moscow), Dmitriy V. Duplyakov (Samara), Sergei Ya. Eregin (Yaroslavl), Rostislav S. Karpov (Tomsk), Yuriy A. Karpov (Moscow), Natal'ya A. Koziolova (Perm), Gennadiy A. Konovalov (Moscow), Vladimir O. Konstantinov (St. Petersburg), Elena D. Kosmacheva (Krasnodar), Sergej V. Nedogoda (Vologda), Valentin E. Olejnikov (Penza), Yuliya I. Ragino (Novosibirsk), Vitalij V. Skibickij (Krasnodar), Ol'ga G. Smolenskaya (Yekaterinburg), Yuriy Sh. Halimov (St. Petersburg), Irina E. Chazova (Moscow), Aleksandr E. Filippov (St. Petersburg), Marina V. Shestakova (Moscow), Sergei S. Yakushin (Ryazan)

All members of the working group contributed equally to the document.

*Corresponding author: Marat V. Ezhov MD, PhD, DMSc, Main Researcher, Head of Laboratory of Lipid Disorders, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russia, Phone/Fax:+7-495-414-6067, Email: marat_ezhov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1518-6552

Disclaimer The EAC/RNAS Guidelines represent the views of the EAC and RNAS, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC and RNAS is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC/RNAS Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC/RNAS Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC/RNAS Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC/RNAS Guidelines exempt health

professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, cholesterol, triglycerides, lipid-lowering therapy



For citation: Valery V. Kukharchuk, Marat V. Ezhov*, Igor V. Sergienko, Grigory G. Arabidze, Tatyana V. Balakhonova, Victor S. Gurevich, Parunak A. Zelveyan, Tulkun M. Murataliev, Gulzhan Sh. Myrzakhmetova, Olga A. Sudzhaeva, Alexander B. Shek, Vasadat A. Azizov, Natalya B. Gornyakova, Michael A. Kachkovsky, Pavel P. Malyshev, Sergei N. Pokrovsky, Igor V. Sergienko, Alexey A. Sokolov, Alexander B. Sumarokov, Andrei G. Obrezan, Igor I. Shaposhnik. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian heart journal. 2020; (2):6-29 <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	8	Сахарный диабет	20
ВВЕДЕНИЕ	9	Семейная гиперхолестеринемия	21
КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ	9	Медикаментозное лечение СГХС у взрослых	21
СКРИНИНГ ДИСЛИПИДЕМИЙ	9	Медикаментозная терапия сгхс у детей	22
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	10	Аферез липопротеидов	23
Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE	10	Терапия дислипидемий у женщин	23
Категории сердечно-сосудистого риска	11	Терапия дислипидемий у пожилых	23
Роль неинвазивных методов визуализации в оценке общего риска сердечно-сосудистых заболеваний	13	Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства	24
КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ	13	Пациенты с хронической болезнью почек	25
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ	16	КОНТРОЛЬ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	25
Терапия гиперхолестеринемии	16	ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ...	25
Остаточный риск и его связь с триглицеридами	18	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ ДО И НА ФОНЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	25
Подходы к терапии ГТГ и атерогенной смешанной дислипидемии	19	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	26
ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ	20	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	27

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония	Лп(а)	липопротеид(а)
АД	артериальное давление	ЛП-аферез	аферез липопротеидов
АЛТ	аланинаминотрансфераза	ЛПП	липопротеиды промежуточной плотности
АпоВ	аполипопротеин В	ЛОНП	липопротеиды очень низкой плотности
АСБ	атеросклеротическая бляшка	нЛВП	липопротеиды не высокой плотности
АСТ	аспартатаминотрансфераза	ОКС	острый коронарный синдром
АССЗ	атеросклеротическое сердечно- сосудистое заболевание	ОР	относительный риск
ВГН	верхняя граница нормы	ОХС	общий холестерин
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ГЛП	гиперлипидемия	РЛНП	рецептор к липопротеидам низкой плотности
ГТГ	гипертриглицеридемия	САД	систолическое артериальное давление
ГХС	гиперхолестеринемия	СГХС	семейная гиперхолестеринемия
ДАД	диастолическое артериальное давление	Сд 1(2)	сахарный диабет 1(2) типа
ДВ	(препарат) длительного высвобождения	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ДИ	доверительный интервал	ССР	сердечно-сосудистый риск
ДЛП	дислипидемия	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ЖНВЛС	жизненно необходимые важней- шие лекарственные средства	ТГ	триглицериды
ЗОЖ	здоровый образ жизни	ТИА	транзиторная ишемическая атака
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ФР	факторы риска
ИМ	инфаркт миокарда	ХБП	хроническая болезнь почек
ИМТ	индекс массы тела	ХМ	хиломикроны
КАГ	коронароангиография	ХС	холестерин
КИ	кальциевый индекс	ЦУ	целевой уровень
КТ	компьютерная томография	ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
КФК	креатинфосфокиназа	ESC	Европейское общество кардиологов/
КШ	коронарное шунтирование	EAS	Европейское общество атеросклероза
ЛВП	липопротеиды высокой плотности	NCEP ATP III	Национальная образовательная программа по холестерину в США III версия
ЛНП	липопротеиды низкой плотности	NHANES	Национальная программа США по наблюдению за здоровьем и характером питания населения
млЛНП	мелкие плотные липопротеиды низкой плотности	PCSK9	пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9
		SCORE	системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation)

Кoeffициенты переводов липидных показателей

Для перевода ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП из ммоль/л в мг/дл – умножить значение на 38,67.

Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл – умножить значение на 88,7.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности и инвалидизации среди населения всех без исключения стран, участвующих в Евразийской Ассоциации кардиологов. Так, согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) в Российской Федерации в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1, 2]. Это обуславливает необходимость профилактических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. В свою очередь развитие ССЗ связывают с факторами риска (ФР), среди которых выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, отягощенная наследственность по ССЗ, к модифицируемым – дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и компоненты нездорового образа жизни (ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов). Настоящие рекомендации посвящены ДЛП – ведущему ФР атеросклероза. Основой для них являются Российские Рекомендации НОА 2017 года и последние версии Рекомендаций ESC/EAS по профилактике сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике и ведению дислипидемий [3, 4, 5].

В соответствии с существующими требованиями к рекомендациям, каждое их положение характеризуется классом и уровнем его доказанности (табл. 1, 2.)

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Класс	Определение
Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезен и эффективен
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство, скорее всего, полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапии не подтверждена в исследованиях и может принести вред

Таблица 2. Уровень доказанности в рекомендациях

Уровень	Доказательная база
Уровень А	Данные получены из рандомизированных клинических исследований
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи

Таблица 3. Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	- +	<1
II	a Гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	b Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III	Наследственная дис-бета-липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	<1
IV	Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Примечание: ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Это состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [3]. ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП). В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson (1965), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (табл. 3). Следует подчеркнуть, что классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ГЛП, вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной. Таблица также позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа ГЛП. Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы – «относительно» атерогенными.

Применяя классификацию ГЛП с целью выработки терапевтической стратегии, необходимо учитывать значения других липидных параметров, не включенных в классификацию ВОЗ, в первую очередь уровень ХС ЛВП и липопротеида(a) [Лп(a)].

СКРИНИНГ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Скрининг на ДЛП показан у пациентов с ССЗ, а также при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском. У пациентов, страдающих ХБП, также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо

обследовать для выявления ДЛП. Следует обращать внимание на наличие сухожильных и кожных ксантом, ксантелазм век или липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет. Эти проявления свидетельствуют о выраженном нарушении липидного обмена, например, семейной гиперхолестеринемии, наиболее распространенным моногенным заболеванием обычно с ранним развитием ССЗ. Детальное обследование для выявления ДЛП также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий.

Выявление ФР, включая ДЛП, целесообразно проводить у мужчин, достигших 40 лет и женщин, достигших 50 лет или после наступления менопаузы. Образцы крови для анализа липидов обычно берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением ТГ, существенно не зависят от приема пищи и поэтому для скрининга забор крови можно проводить не натощак [6, 7]. Наиболее распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае определяют концентрацию ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации ЛП, содержащих апо В (ЛОНП и ЛНП), и вычислить значение концентрации ХС ЛНП по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП (в мг/дл)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5$$

$$\text{ХС ЛНП (в ммоль/л)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$$

В основе этой формулы лежат два допущения: 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП и ХМ; 2) отношение массы ТГ/ХС в мг в ЛОНП равно 5:1, а в молях 2,2:1.

Формула Фридвальда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ <2000 мг/л, при концентрации 2000–4000 мг/л доля правильных результатов снижается. Применение этой формулы при концентрации ТГ >4000 мг/л, наличии ХМ, III типе ДЛП приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить сопоставимые результаты. В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛНП, пригодные для клинико-диагностических лабораторий [5]. У лиц с концентрацией ТГ >4,5 ммоль/л, III типом ГЛП и СД 2-го типа анализ крови нужно брать натощак [8].

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПО ШКАЛЕ SCORE.

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов: выявление основных ФР (табл. 4) и клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра); определение липидного профиля (венозная кровь); оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования). Скрининг с целью выявления и/или оценки риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.

Показатели липидного профиля, которые требуется определить для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), представлены в таблице 5.

Таблица 4. Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска	Класс	Уровень
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >50 лет или с ранней менопаузой	I C
Курение	Вне зависимости от количества	I C
Артериальная гипертония	АД ≥140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов	I C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак >6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь, соответственно)	I C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет	I C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I C
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см	I C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин	I C
Ожирение	Повышение ИМТ >25 кг/м ²	I C

Примечание: АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 5. Показатели липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
ОХС – для оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП – для дополнительной оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска	I	C
ТГ – для дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска	I	C
ХС неЛВП – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
АпоВ – для оценки риска, в частности, при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП. Может быть альтернативой измерения ХС ЛНП	I	C
Лп(а) – следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого. При уровне Лп(а) >180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС	IIA	C
Лп(а) следует измерять у пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIA	C

Примечание: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; СД – сахарный диабет; ХС неЛВП – липопротеиды не высокой плотности; АпоВ – аполипопротеин В; Лп(а) – липопротеид(а); СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

В европейских странах ССР оценивают по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Шкала рассчитывает абсолютный риск смерти от ССЗ в процентах в течение ближайших 10 лет. Согласно SCORE, выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

Есть 2 типа шкалы SCORE: для стран с высоким сердечно-сосудистым риском и для стран с низким сердечно-сосудистым риском. Среди первых выделяют еще страны, где смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает 350/100000 населения. К ним относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Северная Македония, Республика Молдова, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан. Для оценки риска в странах ЕАЭЗС в системе SCORE применялись данные ВОЗ:

Беларусь www.who.int/gho/countries/blr/country_profiles/en/

Армения www.who.int/gho/countries/arm/country_profiles/en/

Казахстан www.who.int/gho/countries/kaz/country_profiles/en/

Кыргызстан www.who.int/gho/countries/kgz/country_profiles/en/

Показатели, определяемые с помощью системы SCORE, могут отличаться в разных популяциях, в зависимости от распространенности ФР и смертности от ССЗ. Откалиброванные версии для конкретной страны доступны для многих европейских стран и могут быть найдены на <http://www.heartscore.org>.

Люди с документированным ССЗ, СД 1 или 2 типа, очень высокими уровнями отдельных ФР или с ХБП, как правило, имеют очень высокий или высокий риск ССЗ. Для таких лиц оценка риска по шкале SCORE не требуется; все они нуждаются в активной коррекции ФР. Для других, практически здоровых людей, рекомендуется использовать систему оценки риска по шкале SCORE.

10-летний риск оценки смертельных исходов от ССЗ в популяциях с высоким риском основан на следующих ФР: возраст, пол, курение, систолическое АД и общий ХС. Чтобы получить значение в % риска развития ИБС по шкале SCORE, нужно полученный показатель фатального исхода умножить на 3 у мужчин и на 4 у женщин.

Электронная версия SCORE, HeartScore (http://www.heartscore.org/en_GB/) была модифицирована для учета ХС ЛВП в качестве непрерывной переменной. Клиницистам следует помнить, что при чрезвычайно высоких значениях ХС

ЛВП (>2,3 ммоль/л (90 мг/дл)) существует повышенный риск развития ССЗ [5].

Для оценки риска по шкале SCORE следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ОХС данного пациента (рис. 1).

Выявление стеноза более 50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным инструментальных методов исследования даже в отсутствие клинических симптомов дает основание перевести пациента в категорию очень высокого риска.

КАТЕГОРИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Категории сердечно-сосудистого риска и их критерии представлены в таблице 6.

На основании ряда клинических исследований, описанных ниже, внутри категории очень высокого риска следует выделить категорию лиц с экстремальным риском. К экстремальному риску следует отнести:

- сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или с СГХС;
- сердечно-сосудистое осложнение у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л;
- 2 и более сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

К АССЗ относятся ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации. Таким образом, с введением категории экстремального риска, классификация категорий риска сердечно-сосудистых осложнений приобретает следующий вид – таблица 7.

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

Рисунок 1. Шкала SCORE для определения риска развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет.

САД	Женщины				Лет	Мужчины				САД	Женщины				Лет	Мужчины						
	Не курит	Курит	Не курит	Курит		Не курит	Курит	Не курит	Курит		Не курит	Курит										
180	12	13	14	15	70	24	26	30	33	33	36	40	45	55	6	7	9	10	11	13	16	18
160	10	11	12	13		20	22	25	28	27	31	34	39		4	5	6	7	8	9	11	13
140	8	9	10	10		16	18	21	24	23	26	29	33		3	3	4	5	6	6	7	9
120	7	7	8	9		13	15	17	20	19	22	25	28		2	2	3	3	4	4	5	6
180	7	8	8	9	65	15	17	20	23	23	26	30	34	50	4	5	6	7	8	9	11	13
160	5	6	6	7		12	14	16	18	18	21	24	27		2	3	3	4	5	6	7	9
140	4	4	5	5		9	11	12	14	14	16	19	22		2	2	2	3	3	4	5	6
120	3	3	4	4		7	8	10	11	11	13	15	17		1	1	1	2	2	2	3	4
180	4	4	5	5	60	10	11	13	15	16	19	22	25	40	2	2	2	3	4	4	5	7
160	3	3	3	4		7	8	10	11	12	14	16	19		1	1	1	2	2	2	3	4
140	2	2	2	3		5	6	7	8	9	10	12	14		0	1	1	1	1	1	2	2
120	1	1	2	2		4	4	5	6	6	7	9	10		0	0	0	1	1	1	1	1

<1%
 1-4%
 5-9%
 $\geq 10\%$

Таблица 6. Категории сердечно-сосудистого риска [5]

Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Документированное АССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий; АССЗ по данным инструментальных обследований – значимая АСБ (стеноз >50%); СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 т с длительностью >20 лет; Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1.73 м²; Оценка по шкале SCORE $\geq 10\%$; СГХС в сочетании с АССЗ или с другими ФР
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Один значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. СГХС без других ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² Оценка по шкале SCORE $\geq 5\%$ и <10% Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%)
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5%
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Оценка по шкале SCORE <1%

Примечание: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АСБ – атеросклеротическая бляшка; СД – сахарный диабет, ФР – фактор риска; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation); СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; АД – артериальное давление.

Таблица 7. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП

Риск	Определение	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	<ul style="list-style-type: none"> Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания¹, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течении 2-х лет² у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л 	$\leq 1,4$ оптимально $\leq 1,0$
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Документированное ССЗ, клинически или по результатам обследования. Документированное ССЗ включает перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий. ССЗ по данным обследований – значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(-ы) >50%) СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 т с длительностью > 20 лет Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1.73 м² Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ СГХС+ ССЗ или ФР 	$\leq 1,4$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м² Оценка риска по шкале SCORE $\geq 5\%$ и <10% Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) 	$\leq 1,8$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка риска по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5% 	$\leq 2,6$
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Оценка риска по шкале SCORE <1% 	$\leq 3,0$

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ – целевой уровень; СД – сахарный диабет, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АСБ – атеросклеротическая бляшка; КАГ – коронарная ангиография; КТ – компьютерная томография; СД 1(2) – сахарный диабет 1(2) типа; ФР – фактор риска; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ; ЦУ – целевой уровень. SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation).

¹ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

²Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

³Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с зетимибом.

РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ ОБЩЕГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Неинвазивные методы визуализации могут обнаружить наличие, оценить степень и оценить клинические последствия атеросклеротического повреждения сосудов. Визуализация коронарных артерий с помощью компьютерной томографии (КТ) и сонных артерий методом дуплексного сканирования являются информативными в выявлении атеросклеротического поражения артерий. Обнаружение кальцификации коронарной артерии с помощью неконтрастной КТ дает хорошую оценку атеросклеротической нагрузки и тесно связано с сердечно-сосудистыми осложнениями. КТ-ангиография коронарных артерий имеет высокую чувствительность: 95-99% и специфичность 64-83% для диагностики ИБС [9]. Для скрининга атеросклероза коронарных артерий может использоваться кальциевый индекс (КИ) по Agatston [10], что позволяет обеспечить дополнительную стратификацию риска [11], имеет меньшую стоимость, не требует внутривенного введения контрастных веществ. (табл. 8)

Использование КИ позволяет в сомнительных случаях провести реклассификацию категории риска [12, 13]. Выявление АСБ в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвука является прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений, сравнимым с КИ [14, 15], в то время как измерение толщины интимы-медиа сонной артерии [16, 17] не рекомендуется использовать в качестве маркера риска.

Дуплексное сканирование сонных артерий включает исследование в В-режиме, импульсный, непрерывный, цветной и энергетический доплеровские методы для обнаружения и локализации сосудистых поражений и количественного определения их степени и тяжести с помощью критериев скорости потока. [18] Более современные методы, такие как потоковая визуализация или исследование в трехмерном режиме, а также использование ультразвуковых контрастных агентов, улучшают характеристики дуплексного сканирования сонных артерий, хотя их использование ограничено [19].

У бессимптомных лиц с низким или средним риском оценка ССЗ при визуализации может оказать влияние на принятие решения о гиполипидемической терапии. У бессимптомных лиц с умеренным риском наличие баллов КИ >100 по Agatston и наличие атеросклеротических бляшек в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования дает основание перевести их в категорию более высокого риска (табл. 9). Следует учитывать, что КИ обычно невысок и имеет низкую специфичность у пациентов моложе 45 лет с СГХС.

КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

В таблицах 10-12 представлены цели и объем мероприятий для предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза.

Тактика ведения пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС представлена в таблице 13.

Для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета (Диетические подходы для остановки гипертонии), а также диета с преимущественным употреблением фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса [23, 24, 25]. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в низких дозах в качестве пищевой добавки могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы [26].

Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых показателей ХС-ЛНП, а это означает, что даже люди с низким и умеренным риском могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной терапии гиполипидемическими препаратами.

Таблица 8. Количественная оценка индекса коронарного кальция

Факторы риска		
Индекс коронарного кальция	Изменения коронарных артерий	Риск
0	Нет признаков поражения	низкий
1-10	Минимальная кальцификация	умеренный
11-100	Незначительная кальцификация. Обычно имеются АСБ с сужением просвета сосуда до 50%	высокий
101-400	Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2-4 АСБ с сужением коронарной артерии более 50%	высокий или очень высокий
> 400	Выраженная кальцификация	очень высокий

Примечание: АСБ - атеросклеротическая бляшка

Таблица 9. Рекомендации по методам визуализации для определения сердечно-сосудистого риска

Факторы риска	Класс	Уровень
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B
Определение кальциевого индекса по данным компьютерной томографии коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B

КИ – кальциевый индекс; КТ – компьютерная томография.

Таблица 10. Цели и задачи для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [5]

Курение	Полное прекращение.
Диета	Низкое содержание насыщенных жиров, предпочтение цельнозерновым продуктам, овощам, фруктам и рыбе
Физическая активность	3,5-7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю
Антропометрия	ИМТ 20–25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)
Артериальное давление	<140/90 мм рт.ст. (<130/80 мм рт.ст., если лечение хорошо переносится) У пациентов старшего возраста (≥65 лет) или с ХБП целевой диапазон САД должен составлять 130–139 мм рт.ст., ДАД <80 мм рт.ст., но не ниже 70 мм рт.ст.
ХС ЛНП	Очень высокий риск в первичной или вторичной профилактике: терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥50% по сравнению с исходным уровнем, а уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) Если в настоящее время не используются статины, то вероятно, потребуется интенсивная терапия статинами с или без эзетимиба Высокий риск: схема лечения, при которой достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥50% по сравнению с исходным уровнем, а целевой уровень ХС ЛНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) Умеренный риск: Цель уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) Низкий риск: Цель уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль/л (<116 мг/дл)
ХС неЛВП*	Поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение, особенно при метаболическом синдроме, СД, гипертриглицеридемии, то в этих случаях целесообразно использовать показатель ХС неЛВП. Целевые уровни ХС неЛВП составляют <2,2; 2,6 и 3,4 ммоль/л (<85; 100 и 130 мг/дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно.
АпоВ*	Использование показателя АпоВ может быть полезным для оценки риска у людей с ГТГ, СД, ожирением или имеющих очень низкий уровень ХС-ЛНП [20]. Вторичные цели АпоВ составляют <65, 80 и 100 мг/дл у лиц с экстремальным или очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно.
Триглицериды	Уровень <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) указывает на более низкий риск, более высокие уровни указывают на необходимость поиска причин повышения триглицеридов.
Липопротеид(а)	целевого уровня для данного показателя нет, но уровень Лп (а) > 180 мг/дл указывает на очень высокий риск, Лп (а) > 50 мг/дл – высокий риск [21, 22]
Диабет	гликированный гемоглобин HbA1c: <7% (<53 ммоль/моль), статины могут быть назначены при СД 1 и 2 типа пациентам в возрасте ≤ 30 лет

Примечание: * ХС неЛВП или апоВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и диабете и могут быть вторичной целью терапии:

ХС неЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и апоВ <80 мг/дл желательны для лиц с высоким риском

ХС неЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) и апоВ <65 мг/дл у лиц с очень высоким риском.

Для лиц с очень высоким риском и с рецидивирующими ССЗ можно рассматривать достижение ЦУ ХС неЛВП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и апоВ <55 мг/дл

ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление;

ДАД – диастолическое артериальное давление; ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СД – сахарный диабет; неЛВП – липопротеиды не высокой плотности; АпоВ – аполипопротеин В; Лп(а) – липопротеид(а).

Таблица 11. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8	<1,4
ХС ЛВП ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ ммоль/л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечание: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation);

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;

ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а).

Таблица 12. Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска [5]

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП <1,0 и очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л	IIa	A
У пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль/л	IIb	A

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии. Они были основаны либо на изменении некоторых «рискованных» пищевых компонентов или на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков. Нутрицевтики (в РФ

зарегистрированы как биологически активные добавки) это инновационный способ помочь при низком и умеренном риске контролировать уровень ХС-ЛНП, не прибегая к гиполипидемическим препаратам в качестве нутритивной поддержки гипохолестеринемической диеты.

Таблица 13. Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня холестерина ЛНП [5]

Риск	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
	<1,4	1,4-1,7	1,8-2,5	2,6-2,9	3,0-4,9	≥ 4,9
Первичная профилактика						
Низкий	ЗОЖ ¹			ЗОЖ±МТ ²		ЗОЖ+МТ ³
Класс/Уровень	I/C			IIa/A		
Умеренный	ЗОЖ ¹			ЗОЖ±МТ ²		ЗОЖ+МТ ³
Класс/Уровень	I/C			IIa/A		
Высокий	ЗОЖ ¹		ЗОЖ±МТ ²	ЗОЖ+МТ ³		
Класс/Уровень	IIa/A			I/A		
Оч. высокий	ЗОЖ ¹	ЗОЖ±МТ ²	ЗОЖ+МТ ³			
Класс/Уровень	IIa/B	I/A				
Вторичная профилактика						
Оч. высокий	ЗОЖ±МТ ²	ЗОЖ+МТ ³				
Класс/Уровень	IIa/A	I/A				

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. ЗОЖ – здоровый образ жизни.

У больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС.

¹ ЗОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.

² ЗОЖ±МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут

³ ЗОЖ+МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Таблица 14. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из Европейских рекомендаций 2019 года ESC/EAS) [5]

Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП	Уровень	
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличить потребление пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатые фитостеролами	++	A
Красный дробжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+	A
Исключение алкоголя	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве пищевой добавки	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления трансжиров	++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Прекращение курения	+	B

Примечание: +++ Общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов. ++ Менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий.

+ Противоречивые сведения.

ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

На сегодняшний день стали доступны препараты красного дрожжевого риса. Гипохолестеринемический эффект красного дрожжевого риса связан со статиноподобным механизмом, через ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, монаколина К, который представляет собой биоактивный ингредиент. В крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, экстракт красного дрожжевого риса снизил частоту сердечно-сосудистых осложнений на 45% [27]. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневной дозе 2,5-10 мг монаколина К [28].

Поликомпонентные препараты на основе красного дрожжевого риса можно применять с учетом доказанной оценки клинической эффективности, профиля безопасности и гарантированного стандарта качества у лиц низкого и умеренного риска с умеренным повышением ХС ЛНП и отсутствием показаний для приема статинов. Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных эффектов в отношении влияния на липидный профиль и атеросклероз, но, также и доказанную хорошую переносимость. Важным является и производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий стандартизацию компонентов и качество. Препараты красного дрожжевого риса должны гарантировать отсутствие микотоксина в своем составе.

Влияние изменения образа жизни на уровень липидов и рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов представлены в таблицах 14 и 15.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

До начала гиполипидемической терапии важно уточнить причину ДЛП.

К средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового

типа 9), фибраты, препараты, содержащие n-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота замедленного высвобождения отсутствуют в РФ.

ТЕРАПИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию. Крупнейший мета-анализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня ХС-ЛНП на 1,0 ммоль/л [29]. Относительное снижение риска при первичной профилактике сопоставимо с таковым во вторичной профилактике. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от типа статина, а от степени снижения ХС-ЛНП.

При планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента;
- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
- Определить целевой уровень ХС-ЛНП в соответствии с категорией риска;
- Подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;
- Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛНП;
- Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии.

Таблица 15. Рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов

	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, пароварение	Обжаривание	Жарка

Примечание: умеренное употребление алкоголя (не более 50 мг в день крепких напитков, 200 мг красного или белого вина и не более 350 мл пива во время приема пищи) является приемлемым, при условии, что уровень ТГ не повышен, а также, если отсутствует гипертоническая болезнь и/или печеночная недостаточность.

В РФ представлены (в порядке убывания гиполипидемического эффекта) розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, аторвастатин - 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, питавастатин – 1, 2 и 4 мг, симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг. Максимальное снижение ХС ЛНП на 50-55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина.

Оригинальный аторвастатин – наиболее изученный статин в мире, как в первичной, так и во вторичной профилактике. Его доказательная база включает более 400 клинических исследований с участием более 80 000 пациентов в различных популяциях больных: с АГ (ASCOT-LLA), СД 2-го типа (CARDS), с ОКС и ИМ (PROVE-IT, MIRACL, ARMYDA-ACS), хронической ИБС (TNT, GREACE), у больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт (SPARCL) и др. [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

В таблице 16 представлены дозы статинов и процент достигаемого снижения ХС ЛНП

Эзетимиб является первым лекарственным средством, предназначенным для снижения уровня липидов, которое ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС-ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия

эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС-ЛНП на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП на 15-20%. В исследовании SHARP изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с хроническими почечными заболеваниями. Было отмечено снижение частоты ССЗ на 17% в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо [39]. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

С 2016 года в РФ одобрены к применению и с 2017 года вошли в список ЖНВЛС ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛНП гепатоцитов [40]. Повышенный уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС-ЛНП в плазме крови [41]. Ингибиторы PCSK9, будучи моноклональными антителами, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛНП и сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. В РФ одобрены к применению два представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата вводятся подкожно 2 раза в месяц. Приводят к снижению уровня ХС ЛНП на 60% и Лп(а) на 30%. У больных очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛНП оба препарата в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной статинотерапией снижали риск сердечно-сосудистых осложнений на 15-20%.

Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии представлены в таблице 17.

Таблица 16. Интенсивность терапии статинами

Суточная доза статинов высокой интенсивности для ↓ ХС ЛНП ≥ 50%	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для ↓ ХС ЛНП от 30% до <50%
Аторвастатин, 40–80 мг	Аторвастатин, 10–20 мг
Розувастатин, 20–40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2–4 мг
	Розувастатин, 5–10 мг
	Симвастатин, 20–40 мг

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 17. Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Высокоинтенсивная статинотерапия в максимально переносимых дозах	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов ЦУ ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если ЦУ ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (+/- эзетимиб) – добавить ингибитор PCSK9*	I	A
У пациентов с очень высоким риском в первичной профилактике, если ЦУ ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (+/- эзетимиб) – добавить ингибитор PCSK9*	I	C

Примечание: *эволокумаб или алирокумаб. ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

В Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, выпущенных в 2017 году, были впервые представлены новые целевые уровни ХС ЛНП для категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [3]. Это было сделано в первую очередь после публикации результатов двух крупных рандомизированных клинических исследований, где было показано дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при снижении уровня ХС ЛНП ниже 1,5 ммоль/л за счет присоединения к статинам гиполипидемических препаратов других классов.

Таблица 18. Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии.

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Умеренная статинотерапия	≈ 30
Интенсивная статинотерапия	≈ 50
Интенсивная статинотерапия + эзетимиб	≈ 65
Ингибиторы PCSK9	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + интенсивная статинотерапия	≈ 75

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) – самое крупное и продолжительное РКИ по применению ингибитора абсорбции холестерина в тонком кишечнике эзетимиба, включившее 18144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [42]. На момент включения больные не получали эзетимиба или максимальной дозы любого статина, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3-3,2 ммоль/л или 50-125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина. В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (относительный риск (ОР)=0,936; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,89-0,99, $p=0,016$), снижение абсолютного риска – на 2,0% [42].

Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) включило 27564 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда (из них 5500 в сроки от 4 недель до 1 года перед включением в исследование), у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) – периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали статины в режиме высокой интенсивности и 30,4% – умеренно интенсивную терапию статинами, у 5,1% дополнительно к статинам назначали эзетимиб. Участники, рандоми-

зированные в группу активного лечения, получали эволокумаб подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг в месяц, тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо [43]. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба была ниже на 15% (ОР=0,85, 95% ДИ=0,79-0,92, $p<0,001$), а по вторичной точке – ниже на 20% (ОР=0,80, 95% ДИ=0,73-0,88, $p<0,001$), чем в группе плацебо. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска [44].

Важно так же отметить, что по данным опубликованного в 2014 году мета-анализа 8 важнейших РКИ со статинами ($n=38153$, 6286 сердечно-сосудистых осложнений у 5387 человек) была продемонстрирована меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений при уровне ХС ЛНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл). При сравнении с участниками с уровнем ХС ЛНП >4,5 ммоль/л (175 мг/дл) было отмечено прогрессивное снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня ХС ЛНП: ~2,0-2,6 ммоль/л (75–100 мг/дл), 1,3-2,0 ммоль/л (50–75 мг/дл), и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл): 0,56 (95% ДИ 0,46–0,67), 0,51 (0,42–0,62) и 0,44 (0,35–0,55), соответственно [45].

Исследование ODYSSEY OUTCOMES с участием 18 924 пациентов с перенесенным 1-12 месяцев назад ОКС продемонстрировало, что алирокумаб по сравнению с плацебо статистически значимо снижал риск крупных сердечно-сосудистых осложнений на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,78 – 0,93; $p<0,001$). Кроме того, на фоне алирокумаба снижался риск смерти от всех причин на 15%. У пациентов с исходно более высоким уровнем ХС-ЛНП (≥ 100 мг/дл/2,6 ммоль/л) отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,65 – 0,87), а смерти от всех причин – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56 – 0,90), в сравнении с плацебо [46].

Таким образом, с учетом данных, полученных в исследованиях со статинами, эзетимибом, ингибиторами PCSK9, представленных в Европейских рекомендациях 2019 года ESC/EAS по дислипидемии, следует считать оправданным целевой уровень ХС ЛНП ниже 1,4 ммоль/л у больных очень высокого риска с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При этом следует подчеркнуть, что усилия врачей практического звена должны быть направлены, в первую очередь, на обеспечение приверженности к непрерывной (пожизненной) терапии статинами в адекватных дозировках.

ОСТАТОЧНЫЙ РИСК И ЕГО СВЯЗЬ С ТРИГЛИЦЕРИДАМИ

В последнее время становится очевидным, что даже при достижении целевого уровня ХС-ЛНП у пациентов сохраняется остаточный риск ССО. Немаловажными причинами остаточного риска являются высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП в плазме крови.

По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ более 1,7 ммоль/л озна-

чает достоверно более высокий риск развития ССО [47]. При достижении целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП <1,8 ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП <1,0 ммоль/л на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [48]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС-ЛНП [49]. Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП менее 0,8 ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [49, 50].

По данным NCEP ATP III нормальное значение ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ находится в пределах от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ – от 2,3 до 5,6 ммоль/л, выраженная ГТГ – более 5,6 ммоль/л [51]. Российские и Европейские рекомендации 2016 г рекомендуют начинать медикаментозную терапию при уровне ТГ более 2,3 ммоль/л у пациентов высокого риска [3, 5].

Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпродукция ЛОНП, дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени). При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [52].

Вторичная ГТГ встречается значительно чаще первичной и может быть обусловлена инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. При этих состояниях дислипидемия характеризуется высоким уровнем ТГ и ЛОНП, а также низким уровнем ХС ЛВП и определяется как комбинированная ДЛП [50]. Комбинированная ДЛП встречается часто, и её значимость обычно недооценивается практикующими врачами. По данным исследования NHANES комбинированная ДЛП отмечается у 62% кардиологических больных [53]. Среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС-ЛВП наблюдался у 38,8% и 26%, соответственно [54]. Другими причинами повышения уровня ТГ могут быть ХБП, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, применение препаратов для лечения ВИЧ и кортикостероидов [55].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при ГТГ, является гиперпродукция в печени частиц ЛОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛОНП в ЛНП, и, одновременно с этим, перенос эфиров ХС из ЛНП в ЛОНП. Это явление приводит к появлению дополнительного числа атерогенных липопротеидов: ЛОНП, потерявшие часть ТГ, в обмен на ХС становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность [56].

В связи с этим, у пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки ССР несёт ХС ЛнВП, рассчитываемый по формуле: ОХС – ХС ЛВП. Показатель ХС НЛВП имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ХС ЛНП у пациентов с метаболическим синдромом и СД [57].

Обоснованную позицию в вопросе о роли ТГ и ХС ЛВП в атерогенезе показали результаты исследования ACCORD-LIPID (субанализ данных пациентов с повышенным уровнем ТГ) и исследование REDUCE-IT [58, 59]

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГТГ И АТЕРОГЕННОЙ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Современные рекомендации при выявлении ГТГ нацеливают на назначение статинов, а при недостижении целевого уровня ТГ – на добавление к терапии фибратов и омега-3-ПНЖК [5, 59]. Механизм действия фибратов заключается в активации ядерных альфа-рецепторов пероксисом (PPAR α). Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая гены, кодирующие метаболические процессы.

В России из фибратов зарегистрирован фенофибрат. Назначение фенофибрата снижает уровень ТГ на 50% и повышает уровень ХС ЛВП на 10-30% [60, 61].

В таблице 19 приводятся механизмы действия и сравнительная эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба по влиянию на липидный профиль.

Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [60, 61].

Тактика медикаментозной терапии снижения уровня ТГ представлена в таблице 20 и на рисунке 4.

В соответствии с современными данными, этиловые эфиры омега-3 ПНЖК кислот эффективно снижают уровни ТГ и риск сердечно-сосудистых событий. Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов, доказавшее влияние омега-3 ПНЖК на твёрдые конечные точки. Критериями включе-

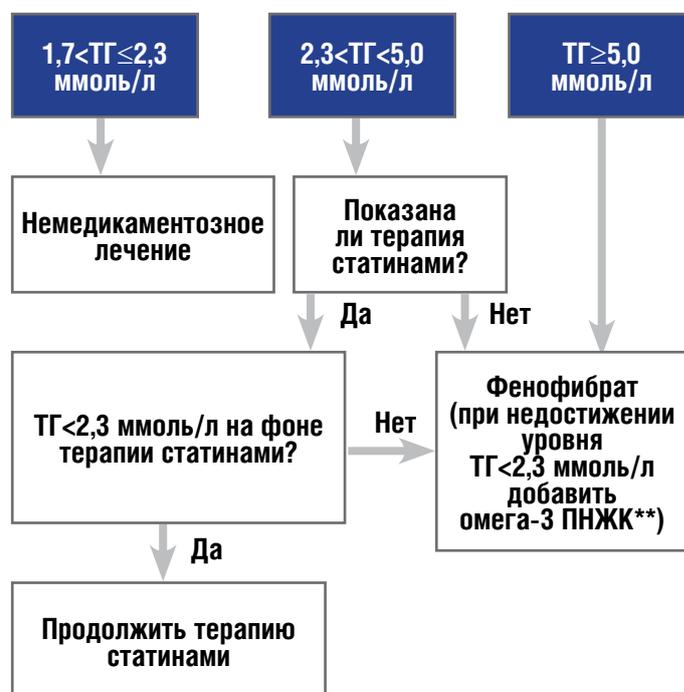


Рисунок 4. Лечение гипертриглицеридемии [65, 66]

* С учетом клинического фенотипа пациента

** Омега 3 ПНЖК – этиловые эфиры омега 3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. При выраженной гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос о направлении для экстракорпоральной терапии (плазмаферез).

Примечание: ТГ - триглицериды.

ния были ССЗ в анамнезе или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $< 5,6$ ммоль/л, уровень ХС ЛНП $> 1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичная конечная точка включала в себя СС смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризацию, нестабильную стенокардию. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития неблагоприятных СС событий на 25% ($p < 0,001$) в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК в дозе 4 г/сут. в сравнении с плацебо [59].

ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Рекомендации по лечению дислипидемии при СД представлены ниже (табл. 21).

Согласно Российским рекомендациям по лечению СД 2019 года (IX пересмотр), рекомендациям ESC по лечению дис-

липидемии 2019 г, рекомендациям ESC по лечению СД 2019 г, терапию АССЗ в сочетании с СД 2 типа следует начинать с ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа или с агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Следует отметить, что только эмпаглифлозин и лираглутид продемонстрировали снижение общей смертности в рандомизированных клинических исследованиях.

Помимо инсулина, на сегодняшний день в РФ зарегистрировано 8 классов неинсулиновых противодиабетических препаратов. Эти средства обладают не только разным механизмом действия, но и разным профилем сердечно-сосудистых эффектов (нейтральным, позитивным или негативным). Для ведения пациентов с ССЗ с целью снижения ССР рекомендуются:

1. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (глифлозины): эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин.

Таблица 19. Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба [42, 51, 60, 61, 62, 63]

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
	активирует работу клеточных PPAR α - рецепторов	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу,	селективно ингибирует абсорбцию холестерина в кишечнике
Снижение концентрации ХС ЛНП	5-20%	18-55%	15-30%
Снижение уровня триглицеридов	20-50%	7-20%	не изменяет
Повышение уровня ХС ЛВП	10-20%	5-15%	3-5%
Увеличение размеров частиц ЛНП	50%	нет	нет

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 20. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии [64]

Рекомендации	Класс	Уровень
При уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших ЦУ ХС ЛНП, но с ТГ $> 2,3$ ммоль/л добавить фенофибрат	IIa	B
У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить ПНЖК 2г x 2 раза в день	IIa	B
У больных высокого риска, достигших ЦУ ХС ЛНП и ТГ $> 2,3$ ммоль/л добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить ПНЖК n-3 2г x 2 раза в день	IIa	C

Примечание: ТГ – триглицериды; ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Таблица 21. Коррекция дислипидемии у больных с сахарным диабетом [5]

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с СД 2 типа очень высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, ЦУ ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	I	A
У пациентов с СД 2 типа высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, ЦУ ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л	I	A
Статины рекомендованы при СД 1 лицам с высоким/очень высоким риском	I	A
Терапия статинами высокой интенсивности рекомендована до начала комбинированной терапии	IIa	C
Если ЦУ ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб	IIa	B
Терапия статинами не рекомендована пациенткам с СД и планируемой беременностью или не принимавшим контрацептивы	III	C
Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 т и СД 2т ≤ 30 лет с повреждением органов-мишеней и/или ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л	IIb	C

Примечание: СД – сахарный диабет; ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид, семаглутид.
3. Бигуаниды: метформин (как препарат второго ряда).

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Ингибиторы НГЛТ-2 вызывают значительное снижение уровня глюкозы в плазме как после приема пищи, так и натощак; среднее снижение HbA1c составляет 0,7% (по сравнению с плацебо), у лиц с более высокими исходными значениями данного показателя степень его снижения может достигать 1,0-1,5% и более. Действие иНГЛТ-2 сохраняется в течение продолжительного времени (нет эффекта ускользания), практически не повышает риск гипогликемии, так как не стимулирует секреции инсулина и не подавляет синтеза эндогенной глюкозы в печени. Несмотря на простой механизм действия, иНГЛТ-2 запускают каскад системных реакций и воздействуют на различные факторы, прогностически значимые в отношении почечной функции и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, увеличение экскреции глюкозы приводит к снижению уровня HbA1c; потеря калорий приводит к снижению массы тела (преимущественно за счет висцерального жира) и уменьшению инсулинорезистентности, а умеренный осмотический диурез и натрийурез способствуют снижению АД без возрастания симпатической активности и ЧСС [67]. Эмпаглифлозин отличается пролонгированным периодом полувыведения (10-19 ч), прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. Возможность однократного применения препарата в сутки в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи увеличивает комплаентность пациентов. Эмпаглифлозин может использоваться в комбинации с любым антидиабетическим препаратом, кроме аГПП-1 (данное сочетание пока не внесено в инструкцию), включая инсулин. Другой иНГЛТ-2, дапаглифлозин разрешен к использованию в комбинации с аГПП-1

По итогам исследования EMPA-REG Outcome на фоне приема эмпаглифлозина продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки на 14% ($p=0,038$), при этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ($p<0.001$), сердечно-сосудистая смертность – на 38% ($p<0.0001$) [68].

Агонисты рецепторов ГПП-1. К данному классу препаратов относятся эксенатид, ликсисенатид, дулаглутид; наиболее перспективными являются лираглутид и семаглутид.

В 2016 г. опубликованы результаты исследования LEADER, изучавшего эффективность и безопасность лираглутида. Это

многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 410 центрах 32 стран и включало 9340 пациентов, из которых 4668 были рандомизированы в группу лираглутида, 4672 – в группу плацебо. Частота сердечно-сосудистой смерти была ниже в группе лираглутида (4,7%), чем в группе плацебо (6,0%, ОР 0,78, ДИ 0,66-0,93, $p=0,007$), снижение общей смертности – 8,2% и 9,6%, соответственно, (ОР 0,85, ДИ 0,74-0,97, $p=0,02$). Было продемонстрировано снижение случаев коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 20% [69].

Другой препарат этого класса – семаглутид. Препарат имеет 94% гомологичности с человеческим ГПП-1, но, в отличие от него, имеет продленный период полувыведения, что позволяет вводить его пациентам подкожно 1 раз в неделю. Влияние терапии семаглутидом на сердечно-сосудистые исходы изучалось в исследовании SUSTAIN-6. 3297 пациентов с СД 2 и высоким ССР были рандомизированы в группы семаглутида (0,5 или 1 мг 1 раз в неделю) или плацебо в дополнение к стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии. Срок наблюдения составил 104 недели. Выявлено снижение частоты инсультов на 38%, при этом препарат не уменьшал частоты общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и госпитализации по поводу СН [70].

Рекомендации по ведению пациентов с СД 2 для контроля ССР представлены в таблице 22 [68, 69, 71, 72].

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

СГХС – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов к ЛНП (*LDLR*), апоБелка В100 (*APOB*), профермента PCSK9 (*PCSK9*), сопровождающееся стойким повышением уровня ХСЛНП и ранним развитием атеросклероза. Заболевание проявляется в виде двух форм – гетерозиготной и гомозиготной [73].

В диагностике гетерозиготной СГХС целесообразно руководствоваться критериями, предложенными голландскими экспертами. Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной СГХС представлены в таблицах 23 и 24.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СГХС У ВЗРОСЛЫХ

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л при наличии ИБС, СД, или атеросклероза сонных или периферических артерий (наличие АСБ со стенозом $>50\%$) и $<1,8$ ммоль/л при их отсутствии. Взрослым пациентам реко-

Таблица 22. Рекомендации по ведению пациентов с СД 2 для контроля сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск.	I	A
Эмпаглифлозин рекомендуется у пациентов с СД2 и ССЗ, для снижения риска смерти	I	B
Лираглутид, семаглутид и дулаглутид рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск.	I	A
Лираглутид рекомендуется у пациентов с СД2 и ССЗ, для снижения риска сердечно-сосудистой смерти	I	B
Метформин рекомендуется назначать пациентам с СД 2 без ССЗ, относящихся к категории низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.	Ila	C

Примечание: СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

мендуется назначать интенсивную терапию статинами: аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут. У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах рекомендуется добавить эзетимиб 10 мг. Если и в этом случае не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП или его снижения на 50% от исходного значения, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (эволокумаб 140 мг п/к каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц или алирокумаб 75/150 мг п/к каждые 2 недели) [5, 73].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СГХС У ДЕТЕЙ

Медикаментозную гиполипидемическую терапию у детей с СГХС следует начинать с 8-10 летнего возраста на фоне соблюдения низкожировой диеты. Рекомендуемый целевой уровень ХС ЛНП у детей 8–10 лет <4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются. Начинать медикаментозную терапию следует с назначения статинов в низких дозах, постепенно титруя их до оптимальных доз. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения детей статинами.

Таблица 23. Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [73]

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/ периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
4,9–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,8 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС – >8 баллов «предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС – 6–8 баллов «возможная» СГХС – 3–5 баллов	

Примечание: а – исключают друг друга (т. е. максимум 6 баллов).

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Таблица 24. Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [73]

Рекомендации	Класс	Уровень
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 55 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л, у детей >4 ммоль/л), при наличии СГХС у родственников 1ой линии	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями и при возможности, результатами генетического анализа	I	C
При выявлении случая ГеСГХС показано проведение каскадного скрининга	I	C
В случае наличия СГХС и АССЗ (очень высокий риск) – снизить ХС ЛНП ≥50%, ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л	I	C
Лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется у пациентов очень высокого риска с СГХС, если ЦУ ХС ЛНП не достигнуты на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать диету с низким содержанием насыщенных жиров, медикаментозную терапию следует начинать в возрасте старше 8-10 лет. ЦУ ХС ЛНП при этом <3,5 ммоль/л	Ila	C

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ФР – факторы риска.

Гомозиготная СГХС – заболевание, при котором уровень ХС ЛНП без лечения превышает 13 ммоль/л и ССЗ развиваются в детском или юношеском возрасте [73].

Терапия начинается с назначения статинов в максимально переносимой дозе, при отсутствии желаемого эффекта к статинам добавляют эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9 (эволокумаб у детей старше 12 лет 420 мг подкожно каждые 2 недели или один раз в месяц). В особо тяжелых случаях к медикаментозной терапии рекомендуется добавить экстракорпоральные методы очищения крови (иммуносорбция ЛНП или каскадная плазмофильтрация). Лечение и наблюдение детей с СГХС должно проводиться совместно педиатром и кардиологом.

АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ

Врачи направляют кандидатов на проведение афереза липопротеидов (ЛП-афереза) в медицинские учреждения, проводящие экстракорпоральные методы атерогенных липопротеидов. ЛП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП и/или Лп(а) (табл. 25).

ЛП-аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% ХС ЛНП и/или Лп(а), при этом концентрация ХС ЛНП и/или Лп(а) в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70–80%. В настоящее время существует несколько методов ЛП-афереза: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-преципитация ЛНП (HELP), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП и Лп(а).

ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ЖЕНЩИН

Статины с целью вторичной профилактики назначают женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам. Применение гиполипидемических препаратов противопоказано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания.

Женщины репродуктивного возраста:

- во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции;
- женщины с СГХС должны получить консультацию по отмене гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания;

- в случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПОЖИЛЫХ

Количество лиц пожилого и старческого возраста в популяции с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умерших от коронарной патологии, были в возрасте старше 65 лет. Число пациентов с ИМ старше 85 лет возросло в несколько раз [74]. Результаты мета-анализа о связи уровня ХС в крови и сосудистой смертностью указывают на то, что высокий ХС является существенным ФР смерти от ИБС во всех возрастных группах, но эта связь ослабевает у пожилых людей. Снижение ОХС на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) было ассоциировано со снижением смертности от ИБС на 56% в возрастной группе 40–49 лет по сравнению со снижением на 15% в группе лиц 80–89 лет [75, 76]. Однако, несмотря на относительное снижение риска у пожилых пациентов, увеличение частоты ИБС означает, что абсолютное число СС событий, связанных с ДЛП, является самым высоким в этой группе. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80–85 лет очень ограничены, при подборе терапии пациентам старческого возраста следует руководствоваться клинической ситуацией.

Оптимальным подходом является проведение профилактических мероприятий в течение всей жизни, что в конечном итоге ведет к снижению частоты ССЗ в популяции [77, 80]. Однако ни одно исследование по первичной профилактике не было специально направлено на пожилое население [81]. Доступные данные основаны на анализе подгрупп из контролируемых исследований. В недавно опубликованном мета-анализе показаны результаты восьми исследований, в которые были включены 24674 пациента старше 65 лет [82]. Лечение статинами снизило частоту ИМ на 39% и инсульта на 24%.

Исследование по вторичной профилактике PROSPER включало пациентов 70–82 лет с наличием или высоким риском ССЗ [83]. Пациенты получали правастатин 40 мг в день или плацебо. Число случаев ИБС снизилось на 15% в группе, принимавшей правастатин, в то же время значимого снижения случаев инсульта не было. В исследовании SAGE 893 пациента 65–83 лет со стабильной ИБС получали лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут или правастатином 40 мг/сут [84]. В группе аторвастатина отмечена более низкая смертность от всех причин (ОР -0,33) и имелась тенденция к снижению случаев, связанных с патологией коронарных артерий.

Таблица 25. Показания к аферезу липопротеидов

Рекомендации	Класс	Уровень
Гомозиготная форма СГХС – абсолютное показание	I	A
Гетерозиготная форма СГХС – тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов	I	A
Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС	I	C
Гиперлипидемия(а) (>60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС	I	B
Рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов	Ila	C
Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови	I	C

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ГХС – семейная гиперхолестеринемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца; Лп(а) – липопротеид(а).

Процедуры афереза липопротеидов проводятся только в специализированных отделениях клиник.

Был проведен возрастной анализ результатов терапии статинами в нескольких рандомизированных исследованиях. В исследовании 4S у пациентов старше 65 лет наблюдалось снижение относительного риска, как и у более молодых пациентов [85]. В исследовании HPS 20536 человек получали симвастатин или плацебо; через 5 лет наблюдалось снижение относительного риска на 18% коронарной смерти и на 25% коронарных осложнений в возрастных группах <65, 65-70 и >70 лет [86]. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста представлены в таблице 26.

ПАЦИЕНТЫ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И КАНДИДАТЫ НА ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

У пациентов, недавно перенесших ОКС, повышен риск дальнейшего развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность раннего проведения интенсивной терапии статинами [32, 78, 79]. Рекомендуется назначать статины в высоких дозах в течение первых 4-х дней госпитализации больных с ОКС. Если известен исходный уровень ХС-ЛНП, дозу препаратов следует подбирать для достижения уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л. Менее интенсивная терапия статинами показана пациентам пожилого возраста, при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми лекарственными препаратами.

Уровень липидов в крови следует повторно оценивать через 4-6 нед. после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, а также для оценки безопасности лечения.

Прием n-3 ПНЖК в виде высокоочищенного этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты, по данным исследования REDUCE-IT, способствовал снижению смертности пациентов, перенесших ИМ [80].

В мета-анализе 13 рандомизированных исследований с участием 3341 пациента было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов у пациентов, ранее их не получавших, (11 исследований), либо применение высокой дозы статинов у пациентов, получающих постоянную терапию статинами, демонстрирует уменьшение частоты перипроцедурного ИМ и улучшение исходов в 30-дневный срок после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [81]. Стратегию нагрузочной терапии или повышения дозы на фоне постоянной терапии статинами следует рассматривать при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST (класс IIa, уровень доказательности А). Предварительная терапия статинами также эффективна в снижении риска контраст-индуцированной нефропатии после коронарной ангиографии или ЧКВ [82].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС и у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 27.

Таблица 26. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия статинами рекомендована у пожилых лиц с АССЗ так же, как и у более молодых пациентов	I	A
Терапия статинами рекомендована для первичной профилактики в соответствии с категорией риска у лиц ≤75 лет	I	A
Можно рассматривать терапию статинами у лиц >75 лет при наличии высокого/очень высокого риска	IIb	B
Рекомендуется назначать статины в низкой дозе с последующей титрацией при наличии выраженной ХПН и/или потенциального риска лекарственного взаимодействия.	I	C

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ГХС – семейная гиперхолестеринемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца; Лп(а) – липопротеид(а).

Процедуры афереза липопротеидов проводятся только в специализированных отделениях клиник.

Таблица 27. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с ОКС и пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Рекомендации	Класс	Уровень
У всех пациентов с ОКС, при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости, рекомендуется начать или продолжить терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных значений ХС ЛНП	I	A
Уровни липидов должны быть проконтролированы через 4–6 недель после ОКС для того, чтобы оценить достижение целевых показателей по снижению ХС ЛНП (на 50% от исходного и <1.4 ммоль/л). В это же время необходимо провести оценку безопасности терапии статинами и, при необходимости, скорректировать дозы препаратов	IIa	C
Если на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов через 4-6 недель не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, рекомендуется добавить зетимиб	I	B
Если на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов и зетимибом через 4-6 недель не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, рекомендуется комбинация с ингибиторами PCSK9	I	B
У пациентов с противопоказаниями к терапии статинами или подтвержденной непереносимостью статинов следует назначить зетимиб	IIa	C
У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов и зетимибом, следует рассмотреть назначение ингибиторов PCSK9 (при возможности, во время текущей госпитализации)	IIa	C

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Пациенты с ХБП и установленным ССЗ имеют гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек. Очевидно, что пациенты с ХБП имеют высокий сердечно-сосудистый (ХБП 3-й стадии) или очень высокий риск (ХБП 4–5 или на диализе) ССЗ. В исследовании SHARP комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом у лиц с ХБП стадии 3А-5 снижала риск развития серьезных атеросклеротических событий (коронарная смерть, ИМ, негеморрагический инсульт или реваскуляризация) по сравнению с плацебо [87]. См. таблицу 28.

На начальных стадиях ХБП уровни ТГ обычно повышены, а уровни ХС ЛВП снижены. Подклассы ЛНП показывают сдвиг в сторону мелких плотных частиц ЛНП. Исследования показывают, что почки так же играют значительную роль в катаболизме Лп (а). Концентрация Лп (а) в крови увеличивается в связи с заболеванием почек и может снижаться после трансплантации почки или ремиссии нефротического заболевания.

Статины не показаны пациентам с ревматическими заболеваниями, пороками сердца, дегенеративным стенозом аортального клапана, в отсутствие показаний.

КОНТРОЛЬ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ответ пациента на терапию рекомендуется оценивать через 6-8 недель после начала приема статинов или при изменении дозы препарата. Стандартная практика последующего мониторинга, после того как терапия по показателям липидного профиля вышла на плато, предполагает проведение анализа через 6-12 мес, хотя выбор этих сроков является произвольным. Минимальный объем исследований включает определение ОХС, ХС-ЛВП, ТГ, расчет ХС-ЛНП. Целесообразно, наряду с определением липидного профиля, оценивать отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни или приема лекарственных препаратов. В ряде клинических исследований было обнаружено положительное влияние такого регулярного обследования на приверженность пациентов терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Мышечные симптомы (миалгия, миопатия) – наиболее часто встречающиеся побочные явления терапии статинами [84]. В мета-анализе РКИ их частота в группе терапии статинами не возрастала [89], тогда как в наблюдательных исследованиях отмечено колебание в пределах от 10 до 15% [90, 91]. Активность в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и

аспартатаминотрансферазы (АСТ) практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени (референсные значения аминотрансфераз – у женщин <40 Ед/л, у мужчин <40 Ед/л). При заболеваниях печени по АЛТ судят об активности поражения: минимальная активность – повышение в 1,5-4 раза, умеренная активность – повышение в 5-10 раз, высокая активность – ≥ 10 раз.

Еще одно важное побочное явление, связанное с приемом статинов – развитие в некоторых случаях СД. Все эти обстоятельства требуют тщательного контроля в процессе терапии статинами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ ДО И НА ФОНЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тестирование липидов. При уровне ТГ >4,5 ммоль/л определение ХС ЛНП следует проводить прямым методом.

Как часто следует проверять липиды?

- Перед началом гиполипидемической терапии следует провести как минимум два измерения с интервалом в 1–12 недель, за исключением состояний, при которых рекомендуется немедленная лекарственная терапия (ОКС и пациенты с очень высоким риском).

Как часто следует тестировать липиды пациента после начала гиполипидемической терапии?

- После начала лечения через 8 (\pm 4) недель.
- После коррекции лечения (изменение дозы и/или комбинированной терапии): 8 (\pm 4) недель до достижения целевого уровня.

Как часто следует тестировать липиды после достижения целевого или оптимального уровня липидов?

- Ежегодно (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга).

МОНИТОРИНГ ПЕЧЕНОЧНЫХ И МЫШЕЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ**Как часто контролировать печеночные ферменты (АЛТ)?**

- До лечения.
- Через 8-12 недель после начала медикаментозной терапии или после увеличения дозы препарата.
- Рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением наличия симптомов, свидетельствующих о патологии печени. Во время лечения фибратами рекомендуется контролировать уровень АЛТ.

Таблица 28. Адаптация рекомендаций KDIGO по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена при ХБП [88]

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациенты с ХБП 3-5 стадий имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск	I	A
Использование статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендуется у пациентов ХБП 3-5 стадии не находящихся на гемодиализе	I	A
У пациентов уже получающих статины, эзетимиб, или комбинацию статин/эзетимиб и направленных на хронический гемодиализ, не рекомендуется прерывать проводимую терапию	IIa	C
У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и не имеющих АССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется	III	A

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9.

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ПОВЫШАЕТСЯ УРОВЕНЬ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ?

Если АЛТ <3 ВГН:

- Продолжать терапию.
- Повторный контроль АЛТ через 4–6 недель.

Если АЛТ >3 ВГН

- Прекратить гиполипидемическую терапию или уменьшить дозу и повторить печеночные ферменты в течение 4–6 недель.
- С осторожностью повторно начать терапию возможно после нормализации уровня АЛТ.
- Если АЛТ остается повышенным, необходимо выявлять другие причины.

КАК ЧАСТО СЛЕДУЕТ ИЗМЕРЯТЬ КФК?

- Перед началом терапии.
- Если исходный КФК >4 ВГН, не назначать лекарственную терапию, необходимо повторить исследование.

Мониторинг:

- Рутинный мониторинг КФК не требуется.
- Необходим контроль КФК при развитии у пациента миалгии.

Необходимо быть внимательными в отношении развития миопатии и повышения уровня КФК у пациентов группы риска: пожилые пациенты, пациенты, получающие сопутствующую терапию, большое количество препаратов, заболевания печени или почек, спортсмены.

ЧТО ЕСЛИ УРОВЕНЬ КФК ПОВЫШАЕТСЯ?

- Пересмотреть показания к терапии статинами.

Если уровень КФК >4 ВГН:

- Если КФК >10 ВГН: прекратить лечение, повторить исследование функции почек и контролировать КФК каждые 2 недели.
- Если КФК <10 ВГН: при отсутствии симптомов продолжать липидснижающую терапию, контроль КФК через 2 и 6 недель.
- Если КФК <10 ВГН: при наличии симптомов прекратить прием статинов, контроль за нормализацией уровня КФК, затем назначить низкие дозы статинов.
- Рассмотреть другие причины повышения КФК.
- Проверить наличие миопатии при сохраняющемся повышенном уровне КФК.
- Рассмотреть назначение комбинированной терапии или альтернативного препарата.

Если <4 ВГН:

- При отсутствии мышечных симптомов продолжить прием статинов (пациент должен быть предупрежден о симптомах; проверить уровень КФК).
- При мышечных симптомах регулярно проверять симптомы и КФК.
- Если симптомы сохраняются, прекратить прием статинов и повторно оценить симптомы через 6 недель; повторно оценить показания к лечению статинами.
- Рассмотреть возможность назначения того же или другого статина.
- Рассмотреть назначение низких доз статинов, альтернативного режима приема один раз/два раза в неделю или комбинированной терапии.

У КАКИХ ПАЦИЕНТОВ СЛЕДУЕТ ПРОВЕРЯТЬ УРОВЕНЬ HbA1c ИЛИ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ?

- Следует регулярно проверять наличие HbA1c или глюкозы у пациентов с высоким риском развития диабета и при лечении статинами в высоких дозах.
- Группы для контроля уровня глюкозы: пожилые и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или другими признаками резистентности к инсулину.

Следует помнить, что вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, токсическое повреждение печени лекарствами и при отравлениях, длительный прием хлорпромазина, инфекционный мононуклеоз, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, холестаз сопровождаются повышением АЛТ. При остром ИМ отмечается повышение уровня АСТ через 4–8 часов после болевого приступа, и сохраняется в течение 3–6 дней. АСТ так же может повышаться при застойной сердечной недостаточности, после операций на сердце, после реанимационных мероприятий. К другим состояниям, приводящим к увеличению уровня АСТ, относятся мышечная дистрофия, повреждения мышц, панкреатит, миокардит, перикардит, гемолитическая анемия, инфаркт легкого, гипотиреоз, синдром Рея [92, 93, 94].

При использовании статинов рекомендуется регулярно выполнять лабораторные исследования, включая определение уровня АЛТ и КФК перед началом лечения для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение противопоказано. Уровень КФК следует определять пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например, пожилым людям с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия. Гепатотоксичность у пациентов, принимающих статины, наблюдалась крайне редко в крупных РКИ, а долгосрочная терапия статинами безопасна [95, 96, 97].

Рутинное повторное определение уровня КФК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке. Уровень КФК следует немедленно определять у пациентов, особенно пожилых, с болями в мышцах и мышечной слабости; лечение необходимо прекратить при уровне КФК, в 10 раз превышающем ВГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной большинства сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. Повлиять на развитие и течение этих заболеваний можно только воздействуя на основное их патогенетическое звено – дислипидемию. За последние годы в диагностике и терапии атеросклероза достигнуты значительные успехи. Усовершенствованы биохимические, инструментальные и генетические методы диагностики. Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии с включением в рацион функциональных продуктов и/или нутрицевтиков. Настоящий прорыв произошел в разработке принципиально новых лекарственных средств на основе моноклональных антител, генно-инженерных конструкций. Эти препараты обещают внести вклад в снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые в России сохраняются высокими. Основная проблема в лече-

нии заболеваний, вызванных атеросклерозом, состоит в том, что чаще всего лечение начинают только при появлении клинических симптомов. В частности, коррекция основных факторов риска начинается лишь при манифестации стенокардии или остром коронарном синдроме, в то же время пациенты с начальным атеросклерозом коронарных, сонных, артерий нижних конечностей во многих случаях остаются не дообследованными и не получают рекомендаций по изменению образа жизни и приему необходимых препаратов – вот почему проблема выявления, профилактики и лечения атеросклероза остается крайне актуальной. Авторы надеются, что изложенные рекомендации окажут существенную помощь кардиологам, врачам общей практики и другим специалистам в рациональной диагностике, профилактике и терапии заболеваний атеросклеротического генеза.

Основу научных и практических данных для составления текущих рекомендаций составили:

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 4(9): 4-52.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Healthcare development strategy in the Russian Federation for the period until 2025. Presidential Decree of the Russian Federation of June 6, 2019 No. 254. Moscow, 2019 (in Russ.). Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. Указ президента Российской Федерации от 06 июня 2019 г. №254. Москва, 2019.
2. Russia in numbers 2019. A brief statistical compilation. М.: Rosstat. 2019 (in Russ.). Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. 2019.
3. Ezhov M.V., Sergienko I.V., D.M. Aronov et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017. (3):5-22 (in Russ.). Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., et al. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. Т. 3. С. 5-22.
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016. 37(29): 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
6. Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019. 51(2): 131-141. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062
7. Farukhi Z., Mora S. The Future of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Era of Nonfasting Lipid Testing and Potent Low-Density Lipoprotein Lowering. *Circulation*. 2018. 137(1): 20-23. doi: 10.1161/

- CIRCULATIONAHA.117.031857
8. Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Individuals with and without Diabetes: 58 434 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2010. 57(3): 482-489. doi: 10.1373/clinchem.2010.157164
 9. Meijboom W.B., Meijjs M.F., Schuijff J.D., et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 52(25): 2135-2144. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.058
 10. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990. 15(4): 827-832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t
 11. Serrano C.V., de Mattos F.R., Pitta F.G., et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2019. 2019: 1-8. doi: 10.1155/2019/6513847
 12. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis*. 2012. 223(1): 1-68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007
 13. Mortensen M.B., Falk E., Li D., et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. 11(2): 221-230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
 14. McDermott M.M., Kramer C.M., Tian L., et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017. 10(9): 1003-1012. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.012
 15. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017. 19(9): 1042-1050. doi: 10.1093/ehjci/ehz239
 16. Perrone-Filardi P., Achenbach S., Mohlenkamp S., et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010. 32(16): 1986-1993. doi: 10.1093/eurheartj/ehq235
 17. Den Ruijter H.M., Peters S.A.E., Anderson T.J., et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA*. 2012. 308(8): 796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630
 18. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008. 21(2): 93-111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011
 19. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V., et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis*. 2015. 241(2): 507-532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
 20. Robinson J.G., Williams K.J., Gidding S., et al. Eradicating the Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease by Lowering Apolipoprotein B Lipoproteins Earlier in Life. *J Am Heart Assoc*. 2018. 7(20). doi: 10.1161/jaha.118.009778
 21. Kamstrup P.R. Lipoprotein(a): the common, likely causal, yet elusive risk factor for cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2017. 58(9): 1731-1732. doi: 10.1194/jlr.c079111
 22. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(2): 177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014
 23. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2013. 129(25 suppl 2): S76-S99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
 24. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.-L., et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999. 99(6): 779-785. doi: 10.1161/01.cir.99.6.779
 25. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018. 378(25): e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389

26. Mozaffarian D., Lemaitre R.N., King I.B., et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2013. 158(7): 515-525. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003
27. Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2008. 101(12): 1689-1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056
28. Li Y., Jiang L., Jia Z., et al. A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. *PLoS One.* 2014. 9(6): e98611. doi: 10.1371/journal.pone.0098611
29. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. doi: 10.1002/14651858.cd004816.pub5
30. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2003. 361(9364): 1149-1158. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12948-0
31. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2004. 364(9435): 685-696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5
32. Schwartz G.G. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes<SUBTITLE>The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>. *JAMA.* 2001. 285(13): 1711. doi: 10.1001/jama.285.13.1711
33. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004. 350(15): 1495-1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
34. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(12): 1272-1278. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.025
35. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008. 51(15): 1448-1454. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.072
36. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002. 18(4): 220-228. doi: 10.1185/030079902125000787
37. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006. 355(6): 549-559. doi: 10.1056/NEJMoa061894
38. Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol.* 2003. 92(6): 670-676. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00820-8
39. Group S.C. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010. 160(5): 785-794.e710. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012
40. Abifadel M., Varret M., Rabès J.-P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003. 34(2): 154-156. doi: 10.1038/ng1161
41. Norata G.D., Tibolla G., Catapano A.L. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2014. 54(1): 273-293. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
42. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015. 372(25): 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
43. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017. 376(18): 1713-1722. doi: 10.1056/nejmoa1615664
44. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.-G., et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet.* 2017. 390(10106): 1962-1971. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32290-0
45. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 64(5): 485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
46. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 379(22): 2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
47. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992. 70(19): H3-H9. doi: 10.1016/0002-9149(92)91083-g
48. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine.* 2007. 357(13): 1301-1310. doi: 10.1056/nejmoa064278
49. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N., et al. Contribution of High Plasma Triglycerides and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Residual Risk of Coronary Heart Disease After Establishment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Control. *Am J Cardiol.* 2010. 106(6): 757-763. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.002
50. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C., et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements.* 2015. 19: 1-12. doi: 10.1016/s1567-5688(15)30001-5
51. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E., Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002. 106(25): 3143-3421. doi: 10.1177/1741826711400545
52. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. 2(8): 655-666. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8
53. Ghandehari H., Kamal-Bahl S., Wong N.D. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J.* 2008. 156(1): 112-119. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.005
54. Gitt A.K., Draxel H., Feely J., et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol.* 2011. 19(2): 221-230. doi: 10.1177/1741826711400545
55. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Can Med Assoc J.* 2007. 176(8): 1113-1120. doi: 10.1503/cmaj.060963
56. Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *Journal of Clinical Investigation.* 1993. 92(1): 141-146. doi: 10.1172/jci116541
57. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *JAMA.* 2005. 294(3): 326. doi: 10.1001/jama.294.3.326
58. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 2010. 362(17): 1563-1574. doi: 10.1056/nejmoa1001282
59. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine.* 2019. 380(1): 11-22. doi: 10.1056/nejmoa1812792
60. Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs of Today.* 2006. 42(1): 39. doi: 10.1358/dot.2006.42.1.963528
61. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. *Drugs.* 2007. 67(1): 121-153. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013
62. Cholesterol Treatment Trialists C., Baigent C., Blackwell L., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010. 376(9753): 1670-1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
63. Mark L., Dani G., Fazekas Ö., et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin.* 2007. 23(7): 1541-1548. doi: 10.1185/030079907x199817
64. Kim N.H., Han K.H., Choi J., et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019. 366: l5125. doi: 10.1136/bmj.l5125
65. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *The Lancet.* 2001. 357(9260): 905-910. doi: 10.1016/s0140-

- 6736(00)04209-4
66. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005. 366(9500): 1849-1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
67. Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R., et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013. 16(2): 147-158. doi: 10.1111/dom.12188
68. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015. 373(22): 2117-2128. doi: 10.1056/nejmoa1504720
69. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016. 375(4): 311-322. doi: 10.1056/nejmoa1603827
70. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016. 375(19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
71. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
72. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998. 352(9131): 854-865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
73. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013. 34(45): 3478-3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
74. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J*. 2012. 33(5): 562-563. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
75. Prospective Studies C., Lewington S., Whitlock G., et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007. 370(9602): 1829-1839. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
76. Second Joint Task Force of E. Prevention of coronary heart disease in clinical practice Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*. 1998. 19(10): 1434-1503. doi: 10.1053/euhj.1998.1243
77. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G., et al. Prediction of Lifetime Risk for Cardiovascular Disease by Risk Factor Burden at 50 Years of Age. *Circulation*. 2006. 113(6): 791-798. doi: 10.1161/circulationaha.105.548206
78. Berry J.D., Dyer A., Cai X., et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012. 366(4): 321-329. doi: 10.1056/nejmoa1012848
79. Giang K.W., Björck L., Novak M., et al. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J*. 2013. 34(14): 1068-1074. doi: 10.1093/eurheartj/ehs458
80. Wilhelmsen L., Svärdsudd K., Eriksson H., et al. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med*. 2010. 269(4): 441-451. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02331.x
81. Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014. 16(7). doi: 10.1007/s11883-014-0420-6
82. Savarese G., Gotto A.M., Paolillo S., et al. Benefits of Statins in Elderly Subjects Without Established Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62(22): 2090-2099. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.069
83. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002. 360(9346): 1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x
84. Deedwania P., Stone P.H., Bairey Merz C.N., et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2007. 115(6): 700-707. doi: 10.1161/circulationaha.106.654756
85. Miettinen T.A., Pyörälä K., Olsson A.G., et al. Cholesterol-Lowering Therapy in Women and Elderly Patients With Myocardial Infarction or Angina Pectoris. *Circulation*. 1997. 96(12): 4211-4218. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4211
86. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002. 360(9326): 7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
87. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011. 377(9784): 2181-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
88. Tonelli M., Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2014. 160(3): 182-189. doi: 10.7326/m13-2453
89. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013. 6(4): 390-399. doi: 10.1161/circoutcomes.111.000071
90. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., et al. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients—The PRIMO Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005. 19(6): 403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z
91. Davidson M.H., Clark J.A., Glass L.M., et al. Statin Safety: An Appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol*. 2006. 97(8): S32-S43. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008
92. Marcum Z.A., Vande Griend J.P., Linnebur S.A. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012. 10(4): 264-271. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002
93. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004. 126(5): 1287-1292. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.015
94. Vuppalanchi R., Chalasani N., Teal E. Patients with Elevated Baseline Liver Enzymes Do Not Have Higher Frequency of Hepatotoxicity from Lovastatin than Those with Normal Baseline Liver Enzymes. *Am J Med Sci*. 2005. 329(2): 62-65. doi: 10.1097/00000441-200502000-00002
95. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015. 63(3): 705-712. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
96. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006. 97(8A): 52C-60C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010
97. Li Y.H., Ueng K.C., Jeng J.S., et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc*. 2017. 116(4): 217-248. doi: 10.1016/j.jfma.2016.11.013