

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ УЗБЕКИСТАНА  
АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
*(методическое пособие)***

**Ташкент – 2016 г**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ УЗБЕКИСТАНА  
АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»**

**«СОГЛАСОВАНО»**

**Начальник Отдела по координации  
научных исследований  
Набиев Т.А.**

**«У Т В Е Р Ж Д А Ю»**

**Начальник Главного Управления  
науки и учебных заведений  
Исмаилов У.С.**

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
( методическое пособие)**

**Ташкент – 2016 г**

### **СОСТАВИТЕЛИ:**

АБДУЛЛАЕВ А.Х. -д.м.н., гл. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»  
АЛЯВИ Б.А. - д.м.н., гл. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»  
ТУРДИКУЛОВА Ш.У. - д.б.н., ИБОХ АН РУз  
ТУРСУНОВ Р.Р. - к.м.н., стар. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»  
ИСХАКОВ Ш.А.- млад. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»  
ШАРИПРОВА А.А.- млад. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»  
УБАЙДУЛЛАЕВА З.З.- млад. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»

### **РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

- НОСИРОВ Ш. – д.м.н., проф. зав.каф. внутренних болезней и фармакотерапии ТашиУВ
- РАХИМОВА Д.А. – д.м.н., стар. науч. сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»

Методическое пособие рассмотрено и утверждено на проблемной комиссии от «30» августа 2016 г., протокол № 4 и на Ученом совете АО «РСНПМЦ Т и МР от «9» сентября 2016 г. протокол № 8

Директор по научной работе, д.м.н.,  
профессор \_\_\_\_\_ Камилова У.К.

Учёный секретарь, к.м.н., с.н.с. \_\_\_\_\_ Расулова З.Д.

***Методическое пособие предназначено для терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, магистров и клинических ординаторов по специальностям «терапия» и «кардиология»***

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Введение.** Как известно, в развитие и прогрессирование сердечнососудистых заболеваний(ССЗ) и их осложнений основной вклад вносит атеросклероз. Установлена прямая зависимость между уровнем холестерина(ХС) в крови и вероятностью появления ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца(ИБС). ИБС, развивающаяся вследствие атеросклероза коронарных артерий(КА), является одной из наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения. Доказана связь между риском развития сердечнососудистых событий(ССС) и повышенным уровнем ХС крови. Степень повышения уровня ХС соответственно используется в современных алгоритмах оценки сердечнососудистого риска.

Риск развития атеросклероза увеличивается при наличии таких факторов риска(ФР), как мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия(ДЛ), артериальная гипертензия(АГ), сахарный диабет(СД), табакокурение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем. ИБС имеет сложную многофакторную этиологию, является мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежат средовые факторы и сложные нарушения в биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и других процессах. Она является одной из клинических форм атеротромбоза, включающего в себя процесс развития атеросклеротической бляшки и образование тромба на поврежденной ее поверхности за счет активации каскада различных нарушений метаболизма и других факторов. В свою очередь, нарушения липидного обмена являются важнейшими ФР развития и прогрессирования атеросклероза и сопряженных с ним ССЗ.

Своевременная диагностика гиперлипидемий(ГЛ) является необходимым условием организации рациональной профилактики и терапии ССЗ. Метаболизм липидов является чрезвычайно сложным, жизненно важным процессом. ГЛ, гиперлипопротеинемия, гиперлипопротеидемия (общее название – дислипидемия/ дислипопротеидемия) представляет собой повышенный уровень одного или нескольких классов липопротеинов /липопротеидов(ЛП) в плазме крови, в составе которых содержится ХС.

Стратификация риска развития ССЗ и назначения липидоснижающей терапии основаны на определении и изучении уровней липидов крови: общего ХС(ОХС), ХСЛП низкой плотности и очень низкой плотности (ХСЛПНП и ХСЛПОНП), ХС ЛП высокой плотности(ХСЛПВП) триглицеридов(ТГ). Повышенный уровень ХС существенно увеличивает риск ССС, а снижение уровня ХС этот риск значительно снижает и коррекция уровня ХС является абсолютно необходимым условием снижения риска ССС. В развитии ДЛ взаимодействуют также генетические и средовые факторы.

ИБС является самой распространенной в мире причиной внезапной смерти, в том числе лиц трудоспособного возраста. Атеросклероз сосудов сердца в скрытом периоде ведет себя соответственно, ничем себя не обнаруживая даже при развитии атеросклеротического процессе, что затрудняет раннюю диагностику (больные ни на что не жалуются). Эти обстоятельства отодвигают способную остановить прогрессирование болезни профилактику, а лечебные мероприятия начинаются, когда диагноз ИБС уже имеет место. Наибольшее значение для патогенетического лечения атеросклероза и ИБС имеет коррекция ДЛ - снижение уровня ОХС, ХСЛПНП и повышение уровня ХСЛПВП. Это может быть достигнуто частично за счет изменения образа жизни, но главным образом, - за счет приема лекарственных препаратов. Лидером среди препаратов для лечения ДЛ остаются статины, их эффективность показана в крупных исследованиях (CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA, CARDS, GALAXY, JUPITER, STELLAR, MERCURY I, II; ORBITAL, DISCOVERIS, COMETS, PLUTO, POLARIS, SOLAR, EXPLORER и др.), по результатам которых постоянный прием статинов в течение 3–6 лет уменьшает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии (НС) и смертельных исходов на 25–40 %, ишемических инсультов – на 25–30%.

**Теоретическая часть.** Атеросклероз является мобильным процессом и существенные изменения темпов его развития на популяционном уровне происходят на протяжении жизни одного поколения (20–25 лет), что важно для возможностей воздействия на его течение, влияя на ФР. Исторически существует множество теорий атеросклероза и каждая из них выделяет ведущий фактор патологического воздействия. Наиболее обоснованной и популярной считается теория липопротеидной инфильтрации (Н.Н. Аничков и С.С. Халатов, 1913 и в последующие годы др.) и теория возникновения патологических изменений в ответ на повреждение сосудистой стенки.

Холестерин (холестерол) -  $C_{27}H_{45}OH$  (от древнегреческих  $\chiολή$  – «желчь» и  $\sigmaτερεός$  – «твердый») – органическое соединение, природный жирный (липофильный) спирт, содержащийся в клеточных мембранах. Необходим для выработки надпочечниками разнообразных стероидных гормонов (альдостерон, кортизол; прогестерон и эстроген; тестостерон), а также для выработки витамина D. Играет важную роль в деятельности иммунной и нервной систем. При гиперхолестеринемии (ГХЕ) изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание ХС и соотношение ХС и фосфолипидов в мембране эндотелиальных клеток, нарушается барьерная функция и повышается проницаемость эндотелия для ЛПНП. Возникает избыточная инфильтрация интимы ЛПНП. При пассаже через эндотелий ЛПНП окисляются и в интиме проникают в основном окисленные формы ЛПНП, которые сами по себе оказывают повреждающее воздействие на эндотелий и интиму. Далее - инфильтрация интимы моноцитами, которые трансформируются в макрофаги, захватывающие окисленные ЛПНП с их последующей деструкцией. В макрофагах накапливаются эфиры ХС и они

перерождаются в «пенистые клетки», дающие начало липидным полоскам – первой морфологической стадии атеросклеротической бляшки. Макрофаги секретируют биологически активные соединения (хемотаксисы, митогены и факторы роста), которые стимулируют миграцию из медиа в интиму гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани. В условиях перекисного окисления ЛПНП приобретают атерогенные свойства: во-первых, нарушается их связывание с рецепторами печени, в результате активность ключевого фермента синтеза ХС в печени – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) не подавляется, что ведет к повышенному синтезу ХС, во-вторых, подвергшиеся модификации ЛПНП интенсивно поглощаются макрофагами, что ведет к их трансформации в «пенистые клетки» с большим количеством липидных вакуолей. Модифицированные ЛПНП, путем нерегулируемого эндоцитоза захватываются ГМК артерий и также превращаются в «пенистые клетки», которые разрушаются и выделяют в интиму накопленные эстерифицированный и неэстерифицированный ХС, кристаллы моногидрата ХС, формируется липидная инфильтрация (липидное пятно) артериальной стенки, а затем и фиброзные бляшки, которые вызывают сужение сосудов и затрудняют кровоток. Артерии становятся плотными и теряют свойственную им эластичность.

Семейная ГХЕ встречается у 5-10% лиц, у которых развивается ИБС в возрасте до 55 лет. У людей с высоким уровнем ЛПНП и отсутствием мутаций семейной гиперлипидемии (СГ) риск ИБС был повышен в 6 раз, а при сочетании высокого ЛПНП и мутации СГ отношение шансов для ИБС составило 22,3. В рамках каждого уровня ХС/ЛПНП риск ИБС был заметно выше у носителей одной из мутаций, чем у людей без них, и этот паттерн отмечался даже при относительно нормальных уровнях ЛПНП. В диапазоне ЛПНП 190–320 мг/дл (4,9–8,3 ммоль/л) отношение риска для ИБС составляло 5,2 у лиц без мутаций, но достигало 17,0 у их носителей. Это различие было несмотря на идентичный уровень ЛПНП, который в этих подгруппах составлял в среднем 203 и 205 мг/дл.

В качестве предиктора развития атеросклероза рассматривают дисфункцию эндотелия (ДЭ) и она опережает структурную перестройку сосуда и клиническую симптоматику атеросклероза, что четко проявляется в КА при ИБС и остром коронарном синдроме (ОКС). У определенной части пациентов гиполлипидемическая терапия не эффективна, нет регресса атеросклероза. Ген ГМГ-КоА-редуктазы, а также другие гены, модулирующие гомеостаз ЛП и липидов как прямой целевой для контроля эффективности статинов.

Особое значение имеют ранние маркеры атеросклероза. Жесткость сосудистой стенки магистральных артерий – независимый предиктор смертности, фатальных коронарных событий и инсультов у пациентов с АГ, СД 2-го типа, хронической почечной недостаточностью. Функция эндотелия

и показатели жесткости, тонуса сосудов и микроциркуляции могут быть ранними маркерами поражения сердца и сосудов и позволяют прогнозировать эффекты терапии. В условиях свободнорадикального окисления происходит перекисная модификация рецепторного аппарата эндотелия, угнетение экспрессии NO-синтетазы и снижение продукции оксида азота(NO), одного из основных медиаторов сосудистого тонуса. С риском развития ССЗ связано повышение уровня С-реактивного белка(СРБ). Его значимость в прогнозе течения заболевания не уступает более традиционным ФР, а в ряде случаев превосходит их. Уровень СРБ повышается прямо пропорционально тяжести коронарного стеноза, а риск ИМ повышается при увеличении уровня СРБ. Геномные исследования демонстрируют связь между аллельными вариантами eNOS, риском ИБС и индивидуальной чувствительностью к гиполипидемической терапии. У больных ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий. следует добиться оптимизации ХСЛПНП и ХСЛПВП. В большинстве случаев необходимо сразу начать и гиполипидемическое медикаментозное лечение.

**Ишемическая болезнь сердца(ИБС).** В 1957 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения(ВОЗ) для определения острой или хронической форм заболевания предложили определение "ишемическая болезнь сердца", как следствие уменьшения или прекращения снабжения сердечной мышцы кровью из-за патологических процессов в системе КА. Нарушение кровоснабжения миокарда вследствие поражения КА может быть абсолютным или относительным и вызывать органическое и функциональное поражение миокарда, вследствие недостатка или прекращения кровоснабжения сердечной мышцы(ишемия). ИБС может проявляться острыми(ИМ, остановка сердца) и хроническими(стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность(СН)) состояниями. По ВОЗ, ишемия сердца - дисфункция сердца в острой или хронической форме, которая возникла по причине абсолютного или относительного ухудшения снабжения сердечной мышцы кровью. Заболевание миокарда, обусловленное острым или хроническим несоответствием потребности миокарда в кислороде и коронарного кровоснабжения сердечной мышцы, которое выражается в развитии в миокарде участков ишемии, ишемического повреждения, некрозов и рубцовых полей, сопровождается нарушением систолической и/или диастолической функции сердца. Поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по КА.

**Клинические признаки ИБС** определяются конкретной формой заболевания. Характерным признаком является стенокардия(angina pectoris - грудная жаба), термин, который впервые применил У. Геберден(1772), для обозначения стенокардии. Однако еще Гиппократ, а затем Бартолетти(1576-1630), Гарвей (1527-1658), Морганьи(1684-1771) описывали случаи возникновения у пожилых сильных острых болей в левой половине грудной клетки, сопровождавшихся беспокойством, страхом, удушьем, обмороком во

время приступа. Parry(1799) первым указал на связь стенокардии с изменением структуры сердца, поражением КА и высказал предположение, что ангинозная(стенокардитическая) боль возникает вследствие уменьшения снабжения сердца кровью. Задолго до Гебердена врачи описывали подобные ангинозные приступы, подчеркивали их связь с внезапной сердечной смертью(ВСС). Гиппократ указывал, что “боль в области сердца, которая появляется с определенной частотой у старых людей, является предзнаменованием внезапной смерти”.

**Этиология, факторы риска.** Выделено более 200 факторов риска ИБС, из них наиболее существенными являются нарушение липидного обмена(ДЛ 2-го и 3-го типа по Фредриксону – преобладание ЛПНП и ЛПОНП), АГ, малоподвижный образ жизни, ожирение, хронический стресс. Гиполипидемическая терапия - важнейший компонент лечения пациентов с ИБС. В большинстве случаев основными причинами развития ИБС являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардальных сосудов и/или нарушение микроциркуляции. Другие причины ИБС(<5%): врожденные аномалии отхождения КА, синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты, коронарные васкулиты при системных заболеваниях, болезнь Кавасаки и синдром Гурлер, бактериальный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование КА в пересаженном сердце. Главные модифицируемые ФР ИБС: ГХЕ; АГ; СД; курение; низкая физическая активность; ожирение. Немодифицируемые ФР ИБС: мужской пол; возраст; отягощенность семейного анамнеза по ССЗ. Социальные ФР, предрасполагающие к массовому распространению ИБС: урбанизация, индустриализация, экономическая отсталость населения.

**Патогенез ИБС.** Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки по КА. Главные механизмы ишемии: 1. Снижение способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда(снижение коронарного резерва); 2. Первичное уменьшение коронарного кровотока. Потребность миокарда в кислороде определяют 3 основных фактора: напряжение стенок левого желудочка; частота сердечных сокращений; сократимость миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода. В клинической практике потребность миокарда в кислороде оценивают по величине «двойного произведения»:  $[АД\text{ систолическое}] \times [ЧСС]/100$ . Величина коронарного кровотока зависит от 3 основных факторов: сопротивления КА; частоты сердечных сокращений; перфузионного давления(разность между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в левом желудочке).

Выделяют 4 механизма острой или хронической коронарной недостаточности: 1. Сужение проксимальных КА атеросклеротической бляшкой с ограничением коронарного кровотока и/или его функционального

резерва и невозможностью адекватного расширения венечных сосудов в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде (“фиксированный стеноз”). 2. Выраженный спазм КА (“динамический стеноз”). 3. Тромбоз КА, в том числе образование микротромбов в микроциркуляторном сосудистом русле. 4. Микроваскулярная дисфункция. В большинстве случаев у больных коронарным атеросклерозом имеет место сочетание действий нескольких из этих механизмов.

**Течение хронической ИБС.** Заболевание может быть в виде стенокардии напряжения (стеноз эпикардальных артерий; дисфункция мелких сосудов; вазоконстрикция в области динамического стеноза) или стенокардии покоя (вазоспазм (локальный или диффузный) в области стеноза эпикардальных артерий; диффузный спазм эпикардальных сосудов; спазм мелких сосудов и их комбинации) или бессимптомного течения из-за отсутствия клинических или инструментальных признаков ишемии миокарда и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Патоморфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения КА. Стенокардия появляется во время физических нагрузок или стрессовых ситуаций, при наличии сужения просвета КА, как правило, не менее чем на 50-70%. В редких случаях стенокардия может развиваться при отсутствии видимого стеноза в КА, но в таких случаях почти всегда имеют место ангиоспазм или нарушение функции эндотелия КА.

Несмотря на то, что классический приступ стенокардии был описан английским врачом У.Геберденом почти 250 лет назад, врачи до сих пор иногда испытывают трудности при установлении этого диагноза. По данным ряда авторов, необоснованная трактовка болей в грудной клетке как ангинозных в поликлиниках наблюдается в 33–60% случаев и значительно превосходит гиподиагностику стенокардии. Следует отметить, что описанные тенденции в оценке болевого синдрома в грудной клетке нередко встречаются и в стационарах, в том числе кардиологических отделениях больниц, оснащенных современной диагностической аппаратурой.

**Диагноз ИБС формируется на основе:** расспроса и сбора анамнеза; физикального, инструментальных и лабораторных исследований. Задачи врача: поставить диагноз и определить форму ИБС; определить прогноз заболевания - вероятность осложнений; исходя из степени риска, определить тактику лечения (медикаментозное, хирургическое), периодичность и объем последующих амбулаторных обследований. Степень риска осложнений при хронической ИБС определяют по следующим основным показателям: клиническая картина (выраженность ишемии миокарда) заболевания; анатомическая распространенность и выраженность атеросклероза крупных и средних КА; систолическая функция ЛЖ; общее состояние здоровья, наличие сопутствующих заболеваний и дополнительных ФР.

**Лабораторно-инструментальная диагностика.** Общеклинические методы диагностики – общий анализ крови, АсТ, АлТ, билирубин, группа

показателей, являющиеся ФР ИБС - липидный спектр, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации. Инструментальные методы диагностики условно обязательные и альтернативные. Обязательные: электрокардиография(ЭКГ), ЭКГ в покое, ЭКГ во время приступа, ЭКГ с физической нагрузкой; Эхокардиография(ЭхоКГ). Альтернативные методы выполняются при неинформативности или недостаточной информативности обязательных методов, а также в случае противопоказаний к их проведению: чреспищеводная предсердная электрическая стимуляция, холтеровское мониторирование ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда (или однофотонная эмиссионная компьютерная томография), мультиспиральная компьютерная томография сердца и сосудов. Золотым стандартом диагностики стенокардии является коронароангиография(КАГ).

**ЭКГ в покое, во время приступа и межприступный период.** ЭКГ в покое обычно малоинформативна и не исключает ишемию как причину болей в сердце. Можно выявить признаки хронической ишемии - перенесенный ранее ИМ(патологический зубец Q, инверсия зубца Т, маркеры сформировавшейся в области рубца аневризмы сердца - платообразный, «застывший» подъем сегмента ST и глубокий зубец QS), а также различные нарушения ритма и проводимости. В период приступа могут возникать горизонтальное снижение интервала ST более 1 мм от изолинии, указывающее на субэндокардиальное поражение, или появление отрицательного зубца Т или его уплощение(может быть и двухфазным). При выраженной ишемии возможен подъем сегмента ST. Отличием от ОКС в таком случае является возвращение к исходному состоянию сегмента ST сразу после прекращения ишемии.

### **Классификация ишемической болезни сердца**

1. Внезапная сердечная смерть.
2. Стенокардия.
  - 2.1. Стабильная стенокардия напряжения(с указанием функционального класса от I до IV).
  - 2.2. Нестабильная стенокардия:
    - 2.2.1. Впервые возникшая стенокардия.
    - 2.2.2. Прогрессирующая стенокардия.
    - 2.2.3. Ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия.
  - 2.3. Спонтанная(вазоспастическая, вариантная, Принцметала) стенокардия.
3. Безболевого ишемия миокарда.
4. Микроваскулярная стенокардия(кардиальный синдром Х).
5. Инфаркт миокарда.
  - 5.1. Инфаркт миокарда с зубцом Q(крупноочаговый, трансмуральный).
  - 5.2. Инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый).
6. Постинфарктный кардиосклероз.
7. Сердечная недостаточность(с указанием формы и стадии).
8. Нарушения сердечного ритма и проводимости(с указанием формы).

Внезапная коронарная смерть - смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа. Впервые возникшая стенокардия напряжения - продолжительность заболевания до 1 мес. с момента появления. Стабильная стенокардия - продолжительность заболевания более 1 месяца. Прогрессирующая стенокардия - увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов в ответ на обычную для данного больного нагрузку, уменьшение эффективности нитроглицерина; иногда изменения на ЭКГ. Спонтанная(вазоспастическая, вариантная) стенокардия - приступы возникают в покое, трудно поддаются действию нитроглицерина, могут сочетаться со стенокардией напряжения. Постинфарктный кардиосклероз - ставится не ранее, чем через 2 месяца с момента развития ИМ. Нарушение сердечного ритма и проводимости(с указанием формы, степени). Недостаточность кровообращения(с указанием формы, стадии) - ставится после диагноза «постинфарктный кардиосклероз».

Впервые возникшая стенокардия иногда с самого начала имеет стабильное течение. Некоторые случаи безболевой ишемии миокарда, тяжелые приступы спонтанной стенокардии могут быть отнесены к НС.

Стенокардия может развиваться при: клапанных пороках сердца, АГ, сифилитическом аортите; воспалительных и аллергических заболеваниях сосудов(узловом периартериите, тромбангите, системной красной волчанке), механическом сдавлении КА, например, в связи с развитием рубцов или инфильтративных процессов в сердечной мышце(при травмах, неоплазмах, лимфомах и др.), ряде метаболических изменений в миокарде, например при гипертиреозе, гипокалиемии; при наличии очагов патологической импульсации с того или иного внутреннего органа (желудок, желчный пузырь и пр.); при поражениях гипофизарно-диэнцефальной области; при анемии и др.

Стабильная коронарная болезнь сердца характеризуется эпизодами обратимого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, чаще всего, по атеросклеротически пораженному коронарному руслу. Клиническим проявлением таких симптомов ишемии/гипоксии, как правило, является преходящий дискомфорт в груди, который индуцируется физическим или психоэмоциональным напряжением и воспроизводим, но может возникать спонтанно. Проявляется чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может отдавать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область, левую лопатку. Стабильной считается стенокардия в том случае, если ее симптомы имеют неизменный характер на протяжении, как минимум 2 месяцев. Во всех случаях стенокардия обусловлена преходящей ишемией миокарда. Стабильная стенокардия также включает в себя следующее после острого коронарного синдрома стабильное состояние, часто бессимптомное. А также продолжительное до начала появления симптомов состояние атеросклеротического поражения сосудов.

**Стенокардия напряжения. Признаки типичной(несомненной) стенокардии напряжения:** 1) боль в области грудины, возможно с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, длительностью 2—5 мин, эквивалентами боли бывают одышка, ощущение «тяжести», «жжения»; 2) боль возникает во время сильного эмоционального стресса или физической нагрузки; 3) боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки либо после приема нитроглицерина.

Встречаются атипичные варианты иррадиации(в эпигастральную область, в лопатку, в правую половину грудной клетки). Главный признак стенокардии напряжения - четкая зависимость возникновения симптомов от физической нагрузки. Эквивалентом стенокардии могут быть одышка(вплоть до удушья), ощущение «жара» в области грудины, приступы аритмии во время физической нагрузки. Эквивалентом физической нагрузки может быть кризовое повышение артериального давления(АД) с увеличением нагрузки на миокард, а также обильный прием пищи.

Диагноз атипичной стенокардии ставится, если у пациента присутствуют любые 2 из 3 вышеперечисленных признаков типичной стенокардии.

**Неангинозные(нестенокардитические) болевые ощущения в грудной клетке:** 1) боли локализуются справа и слева от грудины; 2) боли носят локальный, «точечный» характер; 3) после возникновения боли продолжаются более 30 минут(до нескольких часов или суток), могут быть постоянными или «внезапно прокалывающими»; 4) боли не связаны с ходьбой или иной физической нагрузкой, однако возникают при наклонах и поворотах корпуса, в положении лежа, при длительном нахождении тела в неудобном положении, при глубоком дыхании на высоте вдоха; 5) боли не изменяются после приема нитроглицерина; 6) боли усиливаются при пальпации грудины и/или грудной клетки по ходу межреберных промежутков.

В ходе расспроса, в зависимости от переносимой физической нагрузки различают 4 функциональных класса(ФК) стенокардии(по классификации Канадского кардиологического общества).

Классификация степени тяжести стенокардии  
«Функциональные классы стенокардии»

Классы	Наличие симптомов
Класс I	Обычная активность не вызывает стенокардии. Стенокардия возникает только при значительных нагрузках, либо вследствие значительного ускорения их развития либо при значительной продолжительности. Приступы возникают при экстремальном напряжении
Класс II	Незначительное ограничение обычной двигательной активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или

	подъеме по лестнице, ходьбе вверх или сразу после еды, при выходе на холод, после эмоционального стресса или в течение первых часов после пробуждения
Класс III	Значительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе до 100—200 м. или подъеме на один пролет лестницы в обычном ритме
Класс IV	Невозможность выполнения любой физической активности без дискомфорта или «стенокардия покоя»

НС - острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъемов ST. Отсутствует выброс в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза ИМ. НС - острая ишемия миокарда, тяжесть и продолжительность которой недостаточны для развития некроза миокарда (нет диагностически значимых повышений уровней тропонина).

#### **Классификация НС(ESC/ACCF/АНА/WHF, 2007)**

- ✓ Впервые возникшая стенокардия(впервые возникшая стенокардия II-III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, длительностью не более 2 месяцев)
- ✓ Прогрессирующая(прогрессирование ранее стабильной стенокардии, по крайней мере до III ФК, возникшее в последние 2 месяца)
- ✓ Ранняя постинфарктная стенокардия (до 2 недель от развития ИМ)
- ✓ Вариантная(Вазоспастическая стенокардия Принцметала)

**Впервые возникшая стенокардия напряжения (II или III ФК) (CCS)** с анамнезом заболевания 1-2 месяца с тенденцией к прогрессированию клинической симптоматики. Приступы могут возникать при физической нагрузке и оставаться первое время относительно стереотипными, в других случаях приступы стенокардии быстро нарастают по частоте и интенсивности, вплоть до спонтанных приступов с длительностью от 5 до 15 минут и более.

**Прогрессирующая стенокардия напряжения, по крайней мере, до III ФК:** нарастание тяжести приступов стенокардии с прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, расширение зоны болей и их иррадиации, удлинение продолжительности приступов, снижение эффективности нитроглицерина, появление новых сопутствующих симптомов(одышки, перебоев в сердце, слабости, страха и т.д.). О прогрессировании стенокардии напряжения можно судить по снижению уровня пороговой физической нагрузки, при которой возникают приступы, нарастанию их частоты и тяжести, увеличению необходимого количества таблеток нитроглицерина в сутки. Так же, как впервые возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия характеризуется неопределенностью прогноза и может предшествовать развитию острого ИМ.

**Ранняя постинфарктная стенокардия** - развившаяся в пределах 2-х недель после ИМ.

Пациент с прогрессирующей или с впервые возникшей стенокардией давностью в несколько часов или суток потенциально намного более угрожаем в отношении развития ИМ или ВСС, чем пациент с аналогичными жалобами у которого нарастание симптомов произошло в последние 2-4 недели или менее 8 недель.

Пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, СД, ГЛ, АГ, почечная недостаточность, предшествующее проявление ИБС, поражения периферических и сонных артерий, повышают вероятность наличия ОКС без подъема ST. Анемия, инфекции, воспалительный процесс, лихорадка, метаболические или эндокринные(в особенности щитовидной железы) нарушения могут усугубить или ускорить развитие ОКСбпST.

На высокий риск при НС указывают приступы стенокардии в покое(дольше 20 мин), СН, систолическая дисфункция ЛЖ, артериальная гипотония, впервые выявленный или усилившийся шум митральной недостаточности, подъем или депрессия сегмента ST на 0,5—1 мм и более в нескольких отведениях и повышение уровня маркеров некроза миокарда. О низком и об умеренном риске говорят короткие приступы стенокардии, отсутствие ишемических изменений сегмента ST, нормальные уровни маркеров некроза миокарда и стабильная гемодинамика.

**Вазоспастическая стенокардия**(вариантная). Описана в 1959 г.(М. Принцметал) как разновидность(вариант) болевого приступа в грудной клетке, вызванного ишемией миокарда в покое, - вне связи с физической и эмоциональной нагрузкой, сопровождающегося элевациями сегмента ST на ЭКГ. Может сопровождаться угрожающими аритмиями(желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), изредка приводить к развитию ИМ и даже к внезапной смерти. Вызывается спазмом КА. При «типичной» вазоспастической стенокардии ишемия наступает вследствие существенного уменьшения диаметра просвета КА и снижения кровотока дистальнее места спазма, но не в результате повышения потребности миокарда в кислороде. Возможно, эта стенокардия связана с предвестниками аспириновой бронхиальной астмы, а также других вазоспастических расстройств — синдрома Рейно и мигрени. Обычно встречается в более молодом возрасте, чем стенокардия напряжения на фоне атеросклероза КА. Нередко не удается выявить многие типичные ФР атеросклероза(за исключением курения). Болевой приступ, как правило, очень сильный, локализуется в «типичном» месте - в области грудины. В тех случаях, когда приступ сопровождается обмороками, следует заподозрить сопутствующие желудочковые нарушения ритма. Нередко такие приступы случаются ночью и рано утром. Интенсивность приступов со временем не увеличивается, и толерантность к физической нагрузке. У части больных вазоспастическая стенокардия развивается на фоне атеросклероза КА, — поэтому у них возможны положительные нагрузочные пробы с депрессией сегмента ST во время или

после нагрузки, а также подъемы сегмента ST во время спонтанных спазмов КА вне физической нагрузки. Смертность от ССС при вазоспастической стенокардии в отсутствие ангиографических признаков stenoziruyushchego koronarного атеросклероза составляет около 0,5% в год. При сочетании спазма КА с атеросклеротическим stenoziruyushchego прогноза хуже.

**Микроваскулярная (микрососудистая) стенокардия (коронарный синдром X»).** Для нее характерно сочетание 3 признаков:

- Типичная или атипичная стенокардия напряжения;
- Выявление признаков ишемии миокарда по результатам нагрузочных ЭКГ-проб и визуализирующих исследований. Наиболее чувствительны фармакологические тесты (с АТФ/аденозином/ дипиридамолом/ добутамином) или ВЭМ-тест в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией миокарда;
- Выявление при коронароангиографии нормальных или малоизмененных крупных и средних КА, при вентрикулографии — нормальной функции левого желудочка.

Причина - дисфункция мелких КА диаметром 100—200 мкм в преартериолярном сегменте коронарного русла, характеризующаяся чрезмерной вазоконстрикцией (микрососудистый спазм) и неадекватной реакцией вазодилатации (сниженный коронарный резерв) в ответ на физическую нагрузку. Ишемические изменения идентичны с таковыми при обструктивном атеросклерозе эпикардальных КА, но отличаются отсутствием зон гипокинеза, что обусловлено небольшими объемами очагов ишемии, частой локализацией их в субэндокардиальной зоне. У некоторых пациентов с синдромом стенокардии при «нормальных» крупных и средних КА часто выявляют гипертрофию миокарда на фоне АГ. Синдром «гипертонического сердца» характеризуется ДЭ КА, изменениями ультраструктуры миокарда и коронарного русла с одновременным снижением коронарного резерва.

**Безболевая ишемия миокарда (ББИМ).** Значительная часть эпизодов ишемии миокарда протекает в отсутствие симптомов стенокардии или ее эквивалентов — вплоть до развития безболевых ИМ. Выделяют 2 типа: I тип — полностью ББИМ; II тип — сочетание безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда. ББИМ II типа встречается чаще. Эпизоды ББИМ обычно выявляют во время проб с физической нагрузкой и суточного мониторирования ЭКГ. Полностью ББИМ выявляется приблизительно у 18—25% лиц с доказанным атеросклерозом КА. При сопутствующем СД вероятность ББИМ в 2-7 раз выше. По данным суточного мониторирования ЭКГ, большинство эпизодов ББИМ отмечаются днем, что объясняется повышенной средней ЧСС во время активной деятельности. В то же время, нередко эпизоды ББИМ происходят и в ночные часы, на фоне нормальной и даже сниженной ЧСС, что, по-видимому, отражает роль динамических стенозов КА (спазмов). Если ББИМ происходит и в ночные и утренние часы -

это характерный признак многососудистого атеросклероза, либо поражения ствола левой КА.

**Рефрактерная стенокардия** - хронический ангинальный синдром ишемического генеза на фоне атеросклероза КА, который неустраним с помощью комплексной медикаментозной терапии и оперативной реваскуляризации миокарда. В дополнение к медикаментозной терапии можно проводить немедикаментозные вмешательства с целью устранения боли: усиленную наружную контрапульсацию, чрескожную нейроэлектростимуляцию, спинномозговую электростимуляцию. Эффективность их переменчива, прогностическая польза остается недоказанной. Отдельными направлениями экспериментальных исследований в этой области считают инвазивную и неинвазивную стимуляцию коронарного ангиогенеза (трансмокардиальную и чрескожную лазерную терапию, ударно-волновую терапию), а также регенеративную терапию стволовыми клетками. В настоящее время эти методы проходят доклинические испытания. Восстановление в результате операции кровоснабжения в зоне левой КА улучшает выживаемость больных, в то время как восстановление кровотока в зоне правой и умирающей КА главным образом устраняет симптомы.

**Молодые больные.** В структуре заболеваемости ИБС молодые люди (возраст до 45 лет) составляют 3–10%. Стабильная стенокардия у молодых людей встречается в 0,4-1,6% случаев. В половине случаев дебютом является острый ИМ, в подавляющем большинстве случаев он развивается у мужчин (до 95% случаев). Многососудистое атеросклеротическое поражение КА встречается нечасто. 80% острого ИМ происходит на фоне атеросклероза КА. Самые частые из «традиционных» ФР: курение и отягощенный семейный анамнез. Причины в отсутствие стенозирующего атеросклероза КА: гипертрофия ЛЖ; кардиомиопатии; врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца; врожденные аномалии КА; поражение КА при антифосфолипидном синдроме и системных заболеваниях; коронарные артерииты при системных заболеваниях; тромбозы КА при коагулопатиях, нефротическом синдроме; спазм КА при интоксикации кокаином, этанолом; миокардиальные «мостики».

**Особенности ИБС у лиц молодого возраста:** ранняя диагностика ИБС затруднена из-за низкой обращаемости и невысокой настороженности врачей; дебют ИБС в виде ИМ происходит во время распространенных в этом возрасте интенсивных нагрузок (физическая работа, спортивные тренировки и соревнования, турпоходы и т.п.), в постинфарктном периоде реже, чем в пожилом возрасте, развиваются СН, повторные ИМ и постинфарктная стенокардия. Молодых лиц с доказанной ИБС или подозрением на ее наличие, следует активно направлять на диагностические исследования, желательно с проведением КАГ. При выявлении коронарного атеросклероза следует придерживаться активной тактики реваскуляризации миокарда. Молодых больных с признаками ИБС с интактными или

малоизмененными КА следует активно исследовать с целью выявления системных заболеваний и неатеросклеротического поражения КА. Медикаментозную терапию назначают на общих основаниях.

Стратегия лечения ИБС и вторичной профилактики осложнений включает использование различных препаратов, которые оказывают антиатеросклеротическое, антиангинальное, антиишемическое и антитромботическое действие. Основные цели и направления лечения: улучшение прогноза - отдаленного исхода и увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Применяются препараты, купирующие проявления ИБС и предотвращающие обострения заболевания(ABCDE):

- А (аспирин и антиангинальные препараты);
- В (бета-адреноблокаторы и контроль АД);
- С (снижение уровня ХС и борьба с курением);
- D (диета и лечение СД);
- E (физические упражнения и образовательные программы).

Одна из основных целей – это ХСЛПНП. Рекомендации по стабильной ИБС основаны на данных обследования с учетом фракций выброса ЛЖ, нагрузочных тестов и КАГ. Каждого больного мы можем отнести к категории низкого, умеренного и высокого риска на основании вероятности развития смертельного исхода сердечнососудистых причин менее 1%, от 1% до 3%, и свыше 3% соответственно.

По методам визуализации миокарда высокий риск развития смертельного исхода - когда имеется обширная зона ишемии, умеренный риск – при несущественных ишемических изменениях и низкий риск - если они отсутствуют. Если трехсосудистое поражение, при стенозах ствола левой КА или проксимальном стенозировании передней нисходящей артерии - высокий риск. В остальных случаях значимого стенозирования КА риск умеренный и низкий - только тогда, когда нормальные или минимально измененные КА. При высоком риске оправдана инвазивная тактика. При умеренном риске тоже имеет смысл провести КАГ, если на это настроен сам пациент, а также с учетом сопутствующей патологии. При низком риске, как и во всех других случаях, необходимо проводить оптимальную медикаментозную терапию. При неэффективности - инвазивный метод.

Не у всех больных с ИБС имеются признаки выраженного стенозирующего атеросклероза, но в то же время не у всех пациентов с коронарным атеросклерозом имеются и клинические признаки ИБС.

Стенозирующий коронарный атеросклероз основной элемент сложного патофизиологического механизма ИБС, но значимую роль играют и другие факторы: ДЭ, спазм, воспаление, нарушение микроциркуляции, тромбообразование и ангиогенез. Женщины в период менопаузы, пожилые люди, больные с метаболическим синдромом и вторичными ГЛ представляют большую группу населения, в которой часто недооценивается необходимость адекватной гиполипидемической терапии. Данные

доказательной медицины говорят о необходимости целенаправленного лечения этих пациентов.

Проводя гиполипидемическую терапию, нельзя забывать о коррекции всех других ФР: прекращение курения, оптимизация веса и АД, нормализация глюкозы, регулярные физические упражнения – все это обязательные и необходимые компоненты современной терапии для снижения риска и предупреждение развития основных ССЗ.

По стандартам лечения ИБС требуется обязательное назначение лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп одновременно. Коррекция ДЛ имеет важное значение для предупреждения осложнений ИБС и коронарной смерти. Наряду с диетой, терапия ДЛ осуществляется с помощью гиполипидемических препаратов, из которых наиболее эффективными являются ингибиторы синтеза ХС - статины. В лечении и вторичной профилактике при ИБС для улучшения прогноза и снижения риска ССС из лекарственных препаратов применяют статины.

**Гиполипидемическая терапия.** В настоящее время для коррекции ДЛ используют:

- ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- никотиновую кислоту и ее современные лекарственные формы;
- секвестранты желчных кислот или анионообменные смолы; ингибиторы абсорбции холестерина;
- полиненасыщенные ЖК (рыбий жир, омега 3 ПНЖК)
- ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кexин тип 9 серин протеазы (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9).

Ингибирование активности PCSK9 обеспечивает снижение концентрации ХСЛПНП в сыворотке и улучшение других показателей липидов, но лечение препаратами этой группы обходится очень дорого. Препарат Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным IgG2, ингибирующим PCSK9. Годовой курс лечения с использованием Репата(эволокумаб) стоит 14,1 тыс., препаратом Пралуент(алирокумаб) - 14,56 тыс. долларов США в год.

У врачей при назначении статинов возникают трудности выбора конкретного препарата для минимизации их побочных эффектов в условиях «неизбежной» полипрагмазии. Пациентов «тревожит» большое количество побочных эффектов, указанных в инструкциях по применению, «непонимание» цели длительного лечения статинами и отсутствие заметного клинического эффекта от их применения.

Таблица 1

## Классификация гиперлипидемий(ВОЗ)

Фенотип	Повышенные ЛП	Повышенные уровни липидов плазмы	Относительная частота распространения, %
I	ХМ	ТГ	< 1
IIa	ЛПНП	ХС	10
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	ХС и ТГ	40
III	ЛППП	ТГ и ХС	< 1
IV	ЛПОНП	ТГ	< 5
V	ХМ и ЛПОНП	ТГ и ХС	5

ХМ – хиломикроны, ЛППП – ЛП промежуточной плотности

В настоящее время антиатеросклеротическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики ССЗ и тяжелых ишемических исходов(ИБС, ВСС, ИМ, инсульта). Применение статинов позволяет эффективно воздействовать на ЛП крови - главный модифицируемый ФР развития атеросклероза. Статины на ранней стадии процесса образования мевалоновой кислоты из ГМГ\_КоА конкурентно ингибируют один из важнейших ферментов синтеза ХС – ГМГ-КоА-редуктазу. Печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на своей поверхности дополнительное количество рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность, что ведет в итоге к снижению концентрации ХСЛПНП в крови. ГМГ-КоА-редуктаза катализирует лимитирующую раннюю стадию синтеза ХС. ГМГ-КоА-редуктазы превращает ацетил коэнзим А в мевалонат, а статины прерывают первое звено в цепочке синтеза ХС: ацетил коэнзим А → мевалонат → 5 пиродифосфомевалонат → изопентилпиродифосфат → 3,3 диметилпиродифосфат → геранилпиродифосфат → фарнезилпиродифосфат → сквален → ланостерол → ХС. Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Его активность снижается конечными продуктами реакции, в том числе ХС, а также метаболитами, такими как 26-гидрокси-ХС. Эндогенный синтез ХС снижается при экспозиции клеток с ЛПНП, которые обеспечивают доставку к клетке ХС, тогда как ЛПВП, которые осуществляют акцепцию ХС из клеток, оказывают обратный эффект. Фармакологические агенты, которые конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, блокируют эндогенный синтез ХС и посредством этого стимулируют активность ЛПНП-рецепторов, в результате чего уровень ХСЛПНП в плазме крови снижается.

Показанием к назначению статинов, согласно рекомендациям, является также кальцификация сосудистого русла, выявляемая при проведении лучевых методов диагностики(МРТ, КТ) и осуществляющая активирование

мононуклеары на самых ранних этапах атерогенеза, до стадии образования бляшек. Данные о пользе снижения уровня ХС для продолжительности жизни особенно убедительны у пациентов с ИБС и других групп высокого риска. Польза гиполипидемической терапии в снижении смертности при ИБС неоспоримо превышает риск каких-либо побочных эффектов лечения. Помимо снижения уровня ХС, можно приостановить прогрессирование атеросклероза и даже достичь его регресса. Результаты исследования ASTEROID(2006) показали возможность регресса атеросклеротической бляшки в результате длительной интенсивной терапии розувастатином (intravascular ultrasound — IVUS), только выраженное снижение уровня ХСЛПНП сопровождается обратным развитием бляшки.

Исследования, в целях которых было изучение, в том числе, плейотропных (нелипидных) эффектов статинов, показали несомненное присутствие дополнительных эффектов у этих препаратов и продемонстрировали, что они могут продлевать именно активную, полноценную жизнь.

В настоящее время изучены восемь статинов: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, церивастатин (отозванный с фармацевтического рынка), аторвастатин, розувастатин и питавастатин (клинические испытания его продолжаются). Статины имеют разную гиполипидемическую активность – от умеренно выраженной (флувастатин, правастатин) до очень высокой (аторвастатин, розувастатин).

**По происхождению**, статины классифицируются на: естественные (ловастатин); полусинтетические (правастатин, симвастатин); синтетические (питавастатин, розувастатин, церивастатин, аторвастатин, флувастатин).

**По химической структуре** статины классифицируются на препараты, в структуре которых имеется декалиновое кольцо (симвастатин, правастатин), и препараты, в составе которых имеются фторфенильная (розувастатин, флувастатин, церивастатин) и метильная группа (аторвастатин).

**Классификация статинов по поколениям (сут. доза):** I поколение: ловастатин (20-80 мг); симвастатин (20-80 мг); правастатин (10-40 мг); II поколение: флувастатин (20-160 мг); III поколение: аторвастатин (10-80 мг); IV поколение: розувастатин (5-80 мг) и питавастатин (1-4 мг.)

**Таблица 2**

**Рекомендуемые дозы и кратность назначения статинов при ИБС**

Препарат	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения
Правастатин	10-20	40	1 раз в сутки
Аторвастатин	10-40	80	1 раз в сутки
Розувастатин	5-40	80	1 раз в сутки
Питавастатин	1-2	4	1 раз в сутки

Синтетические статины дают наиболее мощный гиполипидемический эффект и имеют высокий профиль безопасности (высокая селективность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, большой период полувыведения, наличие феномена «первого прохождения»).

Кроме того, они метаболизируются в печени преимущественно изоформой цитохрома P450 CYP2C9, что ассоциируется с хорошей переносимостью препаратов и меньшим числом лекарственных взаимодействий.

**Таблица 3**

**Фармакокинетика статинов (А.Г. Гилман, 2006)**

Препарат	Биодоступность при приеме внутрь, %	Период полувыведения, ч	Связывание белками плазмы, %	Почечная экскреция, %
ловастатин	≤ 5, ↑ пища	1–4	> 95	10
симвастатин	≤ 5	2-3	94	13
правастатин	18 ± 8	1,8 ± 0,8	43-48	47 ± 7
флувастатин	29 ± 18	0,7 ± 0,3	99	Незначит
аторвастатин	12	19,5 ± 9,6	≥ 98	< 2
розувастатин	20	19	88	5

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по профилактике ССЗ (2016 г) два важных изменения. Добавление порогового значения в 5,1 ммоль/л, требующего внимательного изучения для исключения возможных семейных ДЛ. Применимость в клинической практике такого показателя, как ХС невысокой плотности(non-HDL-C) - разность ОХС и ХСЛПВП. Показатель может использоваться для замены ХСЛПНП, в том числе и в ситуациях отсутствия тощаковых анализов, а значит, и возможности точно подсчитать концентрацию ЛПНП. Целевые значения не-ХСЛПВП соответствуют таковым для ХСЛПНП+0,8ммоль/л, то есть <2,6, <3,3 и <3,8 ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и среднего рисков соответственно.

**Таблица 4**

**Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л)**

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤ 5,0	≤4,5	≤4,0
ХСЛПНП*	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХСЛПВП**	Муж. - > 1,0 Жен. - > 1,2	Муж.->1,0 Жен. -> 1,2	Муж. - > 1,0 Жен. - > 1,2	Муж. - >1,0 Жен. - > 1,2
ТГ	≤1,7	≤1,7	≤1,7	≤1,7

\* — Уровень ХС ЛПНП (в ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2)$ , это основной показатель для определения целевого уровня терапии.

Формулой Фридвальда можно пользоваться если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л,

\*\* — Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л)

В американских рекомендациях (АСС/АНА) отсутствует фокус на достижение конкретного целевого уровня ХСЛПНП, хотя критерии оптимального уровня ЛПНП остались без изменений. Установка делается на определение групп пациентов с наиболее высокой прогностической эффективностью липидстабилизирующей терапии. Определяет 4 основные группы пациентов, у которых применение холестеринснижающих препаратов класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, прогностически является наиболее эффективным с точки зрения профилактики развития ИМ или мозгового инсульта. Подчеркивается важность модификации образа жизни для профилактики ГХС и эффективного контроля уровня ХС крови.

Рекомендуется умеренная или интенсивная статинотерапия у следующих групп пациентов: с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями; с повышенным уровнем ЛПНП:  $\geq 4,9$  ммоль/л; с СД 2-го типа в возрасте 45–75 лет; с установленным показателем 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий  $\geq 7,5\%$  в возрасте 45–75 лет.

Ожидается большее количество больных, получающих статинотерапию, которым она наиболее показана, и меньшее количество пациентов, получающих статины, которым они не показаны. Надеются, что доктора в большей степени будут склонны к применению статинов в более высоких дозах для достижения наилучших клинических результатов. Акцентируется важность модификации образа жизни в обеспечении контроля уровня ХС крови и профилактики сердечно-сосудистой патологии. Подчеркивают, что здоровый образ жизни — краеугольный камень нормализации липидного обмена. Это особенно важно для молодых, для профилактики ГХС, наиболее эффективный путь к сохранению сердечно-сосудистого здоровья. При наличии признаков атеросклероза - применение статинов является необходимым компонентом терапии. Рекомендовано сосредоточить усилия клиницистов на нормализации образа жизни пациентов с применением высокодозовой статинотерапии, устраняя, таким образом, необходимость в дополнительных лекарственных препаратах. Эти рекомендации не опровергают подходы к нормализации уровня ЛПНП, а подчеркивают значимость способов достижения поставленной цели.

Окончательный выбор стратегии оставляется на усмотрение клинициста. Целевого уровня концентрации ХСЛПНП не предлагается, хотя возможность устанавливать такой целевой уровень подразумевается. Четко очерчена тактика контроля уровня липидов, трансаминаз и

креатинфосфокиназы при лечении статинами. Контролировать липиды следует дважды перед началом терапии с интервалом 12 нед, за исключением ситуаций, требующих немедленного назначения статинов(ОКС); через 13 мес после начала терапии и с таким же интервалом всякий раз, когда меняется режим терапии, и 1 раз в год, если целевой уровень ХСЛПНП достигнут.

Европейские рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) предполагают более широкий подход к коррекции ДЛ в целом, в то время как рекомендации АСС/АНА концентрируются на статинотерапии с целью профилактики ССЗ. В рекомендациях ESC/EAS более подробно обсуждаются специфические группы пациентов с семейной ГХС, с сочетанием ГЛ и СД, а также пациенты, перенесшие инсульт. Рекомендации ESC/EAS также включают в себя углубленное обсуждение вариантов медикаментозного лечения другими группами препаратов, а не только статинами.

В последних рекомендациях по лечению ДЛ(ЕАС совместно с ESC,2016 г.) отмечено, что липиды являются наиболее фундаментальным фактором риска ССЗ. Взаимосвязь между липидами, особенно, ХСЛПНП имеет сильный и дозозависимый характер. Сердечные приступы редко развиваются в популяциях с экстремально низкими уровнями липидов, даже если эти люди курят. Руководство предлагает выбор индивидуальных целевых уровней ХСЛПНП на основе уровня риска(который определяется сопутствующими заболеваниями и расчетным 10-летним риском смерти от ССЗ). Например, для пациентов с высоким риском целевым уровнем ХСЛПНП будет менее 2,6 ммоль/л(100 мг/дл). При этом у всех пациентов, независимо от имеющегося у них риска, следует достигать не менее чем 50% снижения уровня ХСЛПНП. Чтобы гарантировать не менее чем 50% снижение ХСЛПНП у всех пациентов, эксперты сделали своего рода смесь из целевых уровней ХСЛПНП и целевой степени снижения ХС. Доработаны и добавлены рекомендации по образу жизни и питанию: целевые уровни индекса массы тела и других параметров веса. Эксперты в большей степени рекомендуют злаки, овощи, фрукты и рыбу. При комбинированной терапии первой линией лечения у пациентов с резистентным повышением уровня ХС являются статины. Комбинация статина с эзетимибом может обеспечить дополнительное снижение уровней ХСЛПНП на 15–20%. Назначение ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) могут рассматриваться у тех пациентов, у которых сохраняется персистирующее повышение ХСЛПНП на фоне комбинации статина и эзетимиба. Ингибиторы PCSK9 по эффективности значительно превосходят описанную выше максимальную терапию и могут быть прорывом, например, для пациентов с тяжелой семейной ГХС. Особое значение отводится на то, что врачи будут прикладывать все возможные усилия для максимально возможного снижения ХСЛПНП. Определена последовательность препаратов: статины, затем – лечение комбинацией с эзетимибом, а в качестве третьей линии – новые ингибиторы PCSK9.

Аторвастатин – препарат, при применении которого впервые зарегистрировано прекращение прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов (REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)). Сравнивалось влияние интенсивного и умеренного режимов терапии (соответственно 80 мг/сут аторвастатина и 40 мг/сут правастатина) на выраженность коронарного атеросклероза. Действие аторвастатина на липиды крови и нелипидные показатели отличается большой вариабельностью как в минимальной, так и в максимальной дозах. На фоне минимальной дозы курение влияет на степень изменения ЛПВП, а исходный уровень мочевой кислоты – на уровень ТГ; на фоне максимальной дозы клинические и лабораторные ассоциации утрачиваются. Учитывая его мощный эффект в снижении ОХ, ХСЛПНП и ТГ, он может назначаться более широкому кругу пациентов (при ОКС и СД). Он значительно улучшает фракцию выброса ЛЖ и снижает уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-терминального фрагмента (NT-proBNP). Липофильный аторвастатин может проникать в кардиомиоциты и вызывать изменения непосредственно в этих клетках.

Розувастатин отличают: быстрое начало эффекта (после 1 нед. приема); наиболее выраженное, в сравнении с другими статинами, влияние на ОХ, ХСЛПНП, ХСЛПВП; меньшее количество лекарственных взаимодействий. Показано положительное влияние на процесс торможения атеросклероза. Розувастатин, 40 мг в сутки понижает ЛПНП на 55% и повышает ЛПВП на 10%, что является лучшим показателем среди статинов (STELLAR). Исследование LUNAR, которое рассматривало лучшие статины, показало наиболее высокую эффективность розувастатина (40 мг) по сравнению с аторвастатином 80 мг (снижение на 46,8% и 42,7% соответственно). Уменьшение ЛПНП розувастатином дозой 20 мг было аналогичным при использовании аторвастатина дозой 80 мг. Увеличение ЛПВП также было в пользу розувастатина: 40 мг обеспечил рост показателя на 11,9%, тогда как 80 мг аторвастатина прибавили ЛПВП на 5,6%. Согласно научным аналитическим исследованиям, аторвастатин и розувастатин в значительной степени улучшают работу почек.

Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают влияние на атеросклеротическую бляшку, факторы воспаления и функцию эндотелия (плейотропные эффекты). К ним относятся влияние на воспалительные элементы в бляшке (в том числе подавление синтеза цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), факторов некроза опухоли и др.), укрепление оболочки (покрышки) бляшки, уменьшение объема липидного ядра (стабилизация его размера), влияние на ГМК и синтез коллагена, уменьшение атеротромбогенного потенциала и влияние на локальную функцию эндотелия, а также уменьшение вероятности спастических реакций – триггеров разрыва.

Статины, обладая противовоспалительным эффектом, блокируют развитие атеросклероза на любой стадии процесса – от появления в интима

артерий липидных полосок до гемодинамически значимых бляшек, в том числе нестабильных. Они, наряду с антиагрегантами и ингибиторами АПФ, являются базисными средствами лечения и влияют на прогноз у больных ИБС. Среди дополнительных их эффектов: влияние на окисленные ЛП; улучшение эндотелиальной функции; снижение клеточной адгезии и агрегации тромбоцитов; улучшение состояния фибринолитической системы; влияние на другие органы и системы (предотвращение остеопороза, переломов костей; снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых деменций). Другие возможные эффекты статинов: дилатация и предотвращение спазма КА; стимуляция коронарного ангиогенеза; торможение агрегации и снижение количества эритроцитов, за счёт чего уменьшается вязкость крови; снижение уровня тромбина и стимуляция фибринолиза, уменьшение уровня ингибитора активатора плазминогена; увеличение синтеза NO эндотелием; торможение миграции макрофагов в сосудистую стенку; антиоксидантное и иммуносупрессивное действие; уменьшение альбуминурии при СД и гипертрофии ЛЖ; антиаритмическое действие. Мощный гиполипидемический потенциал, плеiotропные свойства, большой перечень показаний, а также благоприятный профиль безопасности у коморбидных больных, делают их незаменимыми для лечения атеросклероза и ИБС.

Все перечисленное делает препараты этого класса лидерами в лечении атеросклероза, а назначение статинов является обязательным условием ведения больных с любой локализацией процесса.

Однако применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, даже у пациентов с высоким комплаенсом, не всегда приводит к достижению целей терапии. Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration (FDA) предупреждает о необходимости использования статинов с регулярным мониторингом возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Частыми НЛР являются: 1. поражение мышечной ткани. 2. бессимптомное и обычно проходящее повышение печеночных трансаминаз 3. повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК). При этом необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени. Активность КФК может повышаться при повреждении скелетной мускулатуры: интенсивной физической нагрузке накануне, внутримышечных инъекциях, полимиозите, мышечной дистрофии, травме, операции), поражении миокарда (ИМ, миокардит), гипотиреозе, застойной СН.

Цель исследования - изучение сравнительной эффективности аторвастатина и розувастатина у больных ИБС узбекской популяции.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с ИБС стабильной стенокардией напряжения I – III ФК. I группу составили 20

больных, принимавших розувастатин 10-20 мг/сут, II группу - 20 больных, находившихся на лечении аторвастатином в дозе 20-40 мг/сут.

Аторвастатин и розувастатин оказали гипополипидемическое и противовоспалительное действие, т.е. препараты влияют на важные патогенетические звенья развития атеросклероза и ИБС. Это действие выражается в уменьшении синтеза медиатора воспаления — СРБ, и положительном влиянии на уровень липидов сыворотки крови. Влияние розувастатина было более существенным. Плейотропные (не связанных со снижением ХС и ХСЛПНП свойства изученных статинов отмечены уже в первый месяц лечения, что возможно, усиливает и объясняет быстрое наступление клинического эффекта при применении этих препаратов на фоне стандартного лечения: значительное улучшение состояния больных,

**Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель		n (%)		
Всего больных		40 (100%)		
Мужчин		27 (65%)		
Женщин		13 (32,5%)		
Диагноз				
Стенокардия напряжения I ФК		7 (67,5%)		
Стенокардия напряжения II ФК		26 (65%)		
Стенокардия напряжения III ФК		7 (17,5%)		
Артериальная гипертензия		26 (65%)		
ФР больных ИБС		Частота некоторых показателей в группах		
Факторы риска	Количество больных	Показатель	I группа (n=20)	II группа (n=20)
Возраст	7(17,5%)	Возраст, лет	58,1±7,4	59,4±3,6
Курение	17 (42,5%)			
Отягощенная наследственность	24 (60%)	Избыточная масса тела	11	13
ДЛ	40 (100%)	АГ	11	15
ИМТ> 25	24 (60%)	ДЛ	20	20

уменьшение частоты приступов стенокардии, снижение количества потребляемых нитратов, повышение качества жизни. Полученные положительные результаты объясняются, прежде всего стабилизацией атеросклеротической бляшки, предотвращением ее повреждения и формирования тромбоза за счет гиполипидемических и плеiotропных эффектов. К этим эффектам относят противовоспалительный, антитромботический и нормализующий функциональное состояние эндотелия.

Розувастатин несколько сильнее снижал содержание уровня ОХС и ХСЛПНП. При этом оба препарата оказали приблизительно одинаковое влияние на содержание ТГ. Лечение (3 месяца) розувастатином в дозе 10-20 мг/сут оказало более выраженный эффект в отношении общего ХС и ХСЛПНП по сравнению с аторвастатином в дозе 20-40 мг/сут. В группе розувастатина отмечено повышение уровня ХСЛПВП и снижение соотношения ХСЛПНП/ХСЛПВП, что говорит о более заметном антиатерогенном эффекте розувастатина. Однако, динамика снижения уровня СРБ была сопоставимой в группах, что говорит об эффективности обоих статинов в лечении больных ИБС с ДЛ.

Перед назначением того или иного статина необходимо оценить риск развития опасных ССС и необходимый процент снижения ОХС и ХСЛПНП. Несомненно, должен соблюдаться принцип: чем выше риск ССС, тем агрессивнее должна быть терапия. И хотя исходный уровень липидов не всегда является определяющим фактором в оценке риска ССС, учет исходной липидограммы может способствовать более правильному выбору препарата. В качестве одной из возможных причин неблагоприятного прогноза может рассматриваться лекарственная устойчивость, связанная с полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.

Не существует понятия о курсовом назначении статинов, необходимо объяснять пациентам, что цель длительного лечения — предупреждение инфарктов, инсультов, других серьезных осложнений атеросклероза и, конечно же, продление жизни пациента. Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и/или определить тактику ведения пациента.

Проблемой статинотерапии является низкая назначаемость и плохая приверженность к лечению, обусловленная в определенной степени отсутствием выраженной клинической симптоматики ДЛ с одной стороны, и отсутствием «видимого» клинического эффекта от статинов с другой. Пациенты принимают статины редко или не принимают, несмотря на рекомендации врача, из-за: боязни побочных эффектов; высокой стоимости препарата; так как пациенты не «ощущают» симптомов повышенного уровня ХС.

При выборе статина для конкретного пациента нужно основываться на данных по безопасности и эффективности препарата. Проводя грамотную разъяснительную работу, каждый врач на своем месте может улучшить ситуацию. Для этого необходимо:

1. Выяснить факт плохой приверженности к лечению.
2. Разъяснить значение приема статинов в предупреждении ИМ, инсульта и других ССС, влияющих на качество и продолжительность жизни.
3. Пациент должен знать, что снижение ССС при приеме статинов наступает через несколько месяцев (3-6-9) непрерывного лечения с последующим нарастанием эффективности, поэтому статины нужно принимать длительно.
4. Необходимо упростить схему лечения, избегать частой смены препаратов и их доз.
5. Обсудить возможные побочные эффекты.
6. Выбрать доступные по стоимости препараты.

**Экономическая и социальная эффективность.** Определение групп с наиболее благоприятным ответом на проведение патогенетической терапии статинами позволяет дифференцированно подходить к лечению больных ИБС. Больные высокого риска будут нуждаться в более интенсивном, при необходимости «агрессивном» лечении и наблюдении, а пациенты с меньшим риском – соответствующее лечение, что уменьшит побочные эффекты от препаратов, позволяет более целенаправленно расходовать ресурсы и одновременно снижать показатели смертности и инвалидизации среди пациентов. Новые дифференцированные подходы к диагностике и медикаментозной (липидкорректирующей) терапии больных ИБС в зависимости от активности атеросклеротического процесса и липидного спектра и фармакогенетических особенности ответа на терапию изученными позволят внедрить методы дифференцированной патогенетической терапии, проводить своевременную и эффективную профилактику, лечение и предупредить развитие тяжелых осложнений (острый ИМ, ОКС). Ожидается снижение частоты обострений и рецидивов, сокращение ССС и смертности, уменьшение количества и доз препаратов и улучшению качества жизни больных.

**Выводы.** Особенности пациентов, связанные с изменениями фармакологического ответа является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины и наиболее перспективным для клинической практики. Персонализированный подход к фармакотерапии атеросклероза и ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования для подбора оптимальной дозировки препаратов. Учитывая сложность, затратность, побочные эффекты проблема высоких доз статинов, необходимых для интенсивного лечения пациентов с очень высоким и высоким риском, может быть решена назначением розувастатина, обладающего более сильным и быстрым липидоснижающим эффектом.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И. Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – новые возможности гиполипидемической терапии. Кардиология. 2016. №9. С. 84-91.
2. Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В., Ежов М.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска ишемической болезни сердца//Кардиология.2016.6.С. 5-11
3. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Принципы диагностики стенокардии Справочник поликлинического врача. 2016; 01: 4-7  
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр // Атеросклероз. 2012. № 2. С. 61–94.
4. Каражанова Л.К., Жукушева Ш.Т., Чиныбаева А.А. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. //Наука и здравоохранение Выпуск № 3 / 2014. С. 4-10.
5. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Москва, 2013. 69 с.
6. Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В. Эффективность и безопасность розувастатина у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология. 2015.№11.С. 80-87.
7. Покровский С.Н. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска ишемической болезни сердца// Кардиология. 2016.6.С. 5-11.
8. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. №7. 111 с.
9. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Приложение №1. 62 с.
10. Столов С. В. Лечение атеросклероза: выбор оптимального статина. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 19-29.
11. Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее// Кардиология 2016.6.С. 81-88.
12. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2014. V. 129. P. S1–S45.
13. Blom D.L., Fayad Z.A., Kastelein J.J. et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. J Clin Lipidol 2016;10(2):273–282.

14. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
15. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2013 Vol. 15. P. 2–62.
16. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P. et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906–915.
17. Leusink M et al. A genetic risk score is associated with statin-induced low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Pharmacogenomics* 2016; doi:10.2217/pgs.16.8
18. Mayor S. Moderate LDL cholesterol reduction with statins shows similar benefit to aggressive lipid lowering in ischaemic heart disease. *BMJ* 2016; 353 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3437> (Published 22 June 2016) Cite this as: *BMJ* 2016;353:i3437
19. Nissen S.E., Stroes E., Dent-Acosta R.E. et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(15):1580–1590.
20. Panta R., Dahal K., Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):217–225.
21. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A. et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016;173:94–101.
22. Stroes E., Thompson P.D., Corsini A. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012–1022.
23. Stulc T., Ceška R., Gotto A. Jr. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17(12):69. doi: 10.1007/s11883-015-0552-3.
24. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A. et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016;173:94–101.
25. Современная Кардиология» №1 (01) 2016 [www.cardio.expert](http://www.cardio.expert)