

# Смена парадигмы гиполипидемической терапии: от гиперхолестеринемии к высокому сердечно-сосудистому риску

Доценко Э.А.<sup>1</sup>, Шолкова М.В.<sup>1</sup>, Саливончик Д.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Dotsenko E.A.<sup>1</sup>, Sholkava M.V.<sup>1</sup>, Salyvonchik D.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Belarus

## Lipid-lowering therapy paradigm shift: from hypercholesterolemia to high cardiovascular risk

**Резюме.** Представлен обзор современного состояния проблемы гиполипидемической терапии. Приведены различные методики оценки сердечно-сосудистого риска, цели и режимы назначения медикаментозного воздействия. Основной акцент лечения и профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, приходится на препараты группы статинов. Подробно рассмотрены плейотропные эффекты статинов, стратегии применения препаратов, безопасность и назначение при различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, липиды, сердечно-сосудистый риск, статины.

Медицинские новости. – 2015. – №5. – С.

**Summary.** The article provides an overview of the current state of lipid-lowering treatment. Various methods for assessing cardiovascular risk and therapeutic targets of lipid-lowering medication have been described. The main focus of treatment and prevention of atherosclerotic diseases is on statins. Pleiotropic statins effects, safety and appointment in different clinical situations have been considered.

**Keywords:** lipid-lowering treatment, lipids, cardiovascular risk, statins.

Meditsinskie novosti. – 2015. – N5. – P.

Необходимость коррекции липидных нарушений для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений: достоверно показано, что снижение уровня ХС ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности) на 1,0 ммоль/л приводит к снижению как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 22% [20]. В рутинную практику вошла статинотерапия, регулярный мониторинг состояния липидтранспортной системы, понимание «плохого» и «хорошего» холестерина [10]. Вместе с тем сегодня в распоряжении практикующих врачей появились новые рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена: российские [5], европейские [24], американские [51], в них представлено много новых подходов, которые еще недостаточно эффективно применяются на практике. В рамках настоящей статьи рассматриваются только некоторые из них.

### Оценка риска

Для терапии атеросклероза существенно понимание того обстоятельства, что критерием начала гиполипидемической терапии является не только уровень холестерина сыворотки крови, но суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР). Оценка ССР основывается на результатах американского Фрамингемского про-

екта либо европейского проекта SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) [22]. В системе SCORE мы оцениваем индивидуальный риск пациента умереть в течение 10 ближайших лет от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия (характеристик) важнейших факторов риска: пола, курения, уровней общего холестерина и систолического артериального давления; если известен уровень ХС ЛПВП (холестерин липопротеинов высокой плотности) – имеется возможность скорректировать оценку риска. Шкала SCORE является базовой и в зависимости от популяционных особенностей требует определенной коррекции. Так, в испанской популяции около 13% населения с низким риском по шкале SCORE с учетом популяционных особенностей были отнесены в категорию более высокого риска [47]. Для стран Восточной Европы, по мнению академика Г.И.Сидоренко ([http://cardio.by/page/view/statyasideorenko\\_page](http://cardio.by/page/view/statyasideorenko_page)), в шкале SCORE не учтен фактор избыточного потребления алкоголя. Тем не менее, в отсутствие локальных популяционных исследований следует использовать классическую шкалу SCORE для стран высокого риска ССЗ. Таким образом, мы обязаны отнести пациента к одной из четырех категорий риска: очень высокого, высокого, умеренного, низкого.

К категории очень высокого риска

относят пациентов: 1) с ИБС или другими клиническими проявлениями атеросклероза; 2) сахарным диабетом 1 или 2 типа; 3) хронической болезнью почек; 4) со значением риска по шкале SCORE  $\geq 10\%$ .

К категории высокого риска ССЗ относят пациентов со значением риска по шкале SCORE 5–10%.

Большинство лиц среднего возраста относят в группу умеренного риска ССЗ, когда расчет по шкале SCORE указывает значение  $\geq 1\%$  и  $< 5\%$ . Именно в этой группе следует учитывать дополнительные факторы риска, такие как неблагоприятный наследственный анамнез, низкая физическая активность, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышение уровня триглицеридов и др. У таких пациентов требуются дополнительные инструментальные методы исследования для верификации клинически бессимптомного атеросклероза.

В категорию низкого риска ССЗ относят пациентов со значением по шкале SCORE  $< 1\%$ .

В практической деятельности важно учитывать несколько обстоятельств. Во-первых, все лица, имеющие клинические проявления атеросклероза, относятся к категории очень высокого риска ССЗ, без расчета по шкале SCORE. Во-вторых, при возможности для оценки категории риска следует применять шкалы SCORE в зависимости от уровня ХС-ЛПВП, низкий

Таблица Целевые уровни ХС ЛПНП и ХС-не-ЛПВП в зависимости от категории риска (по [5, 25])		
Категория ССР	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-не-ЛПВП, ммоль/л
Низкий	≤3,5	≤4,3
Умеренный	≤3,0	≤3,8
Высокий	≤2,5	≤3,3
Очень высокий	≤1,8	≤2,6

уровень которого повышает категорию риска. В третьих, сравнительно невысокий уровень доказательности пользы от снижения ХС ЛПНП у лиц, отнесенных к категории низкого риска, позволяет ограничиться у них рекомендациями по коррекции образа жизни (при необходимости) без применения лекарственной терапии. В четвертых, шкала SCORE рассчитана на возрастную период старше 40 лет. Существует еще одна шкала SCORE, предназначенная для оценки относительного риска развития сердечно-сосудистой патологии у молодых лиц с низкой категорией риска. Обе эти шкалы важны для проведения профилактической работы и мотивации пациента изменить образ жизни. В беседе с пациентом врачу следует продемонстрировать степень снижения индивидуального риска при соблюдении рекомендаций, также необходимо предупредить пациента о возрастании риска с течением времени.

И, наконец, очень важно изменение отношения к уровню ХС у пожилых пациентов. У них наблюдается своего рода парадокс: с возрастом как количество, так и выраженность факторов риска (в том числе и уровень ОХС) существенно увеличиваются, поэтому, теоретически, мы должны обеспечить как можно более агрессивную гиполипидемическую терапию. Однако клинические данные больших, хорошо спланированных исследований такой предпосылке противоречат. Так, анализ 12 исследований с общим количеством наблюдений 13622 пациента в возрасте 71–103 года (в среднем 80 лет) показал, что уровень ОХС < 5,5 ммоль/л ассоциирован с более высокой частотой смертности от всех причин; иными словами, кривая зависимости «общий холестерин – смертность» носит U-образный характер [42]. Этот феномен подтверждается и другими исследованиями [41, 54]. «Радикально» настроенные специалисты отвергают проведение гиполипидемической терапии у пожилых пациентов. Эксперты ESC/EAS (European Society of Cardiology / European

Atherosclerosis Society) значительно осторожнее в своих рекомендациях: у пожилых пациентов (старше 65 лет) с категорией высокого риска гиполипидемическая терапия может оказаться полезной, а у лиц старше 80 лет решение должен принимать лечащий врач, с учетом конкретной клинической ситуации [25].

Американские эксперты обосновывают несколько иной подход к формированию групп для проведения гиполипидемической терапии (прежде всего, конечно, статинотерапии). Выделяют четыре группы пациентов, которым обязательно показано назначение статинов вследствие их максимальной пользы и снижения сердечно-сосудистого риска.

1. С сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.
2. С первичным повышением уровня ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл (≥ 5 ммоль/л).
3. С диабетом, в возрасте 40–75 лет, с уровнем ХС ЛПНП 70–189 мг/дл (1,8–4,9 ммоль/л).
4. Без клинических проявлений атеросклероза и/или без диабета, с уровнем ХС ЛПНП 70–189 мг/дл (1,8–4,9 ммоль/л), в возрасте 40–75 лет и имеющие сердечно-сосудистый риск ≥ 7,5% в течение ближайших 10 лет.

В последнем случае речь идет о первичной профилактике, для чего американскими экспертами разработано отдельное руководство [28]. Расчет рисков сходен предлагаемым европейцами, но формализован в виде математической модели. Нам больше импонирует европейская система SCORE, она более наглядна и проста в использовании.

#### Мишени гиполипидемической терапии

При проведении гиполипидемической терапии основным ориентиром является динамика уровня ХС ЛПНП, который рассчитывается экспертами как «мишень №1». По данным Фрамингемского исследования, приблизительно 20% перенесших инфаркт миокарда имели «желаемый» уровень общего холестерина, но при этом – повышенный уровень ХС ЛПНП [1, 53]. В последние годы появились рекомендации еще одной мишени, на которую необходимо обращать внимание при проведении гиполипидемической терапии. Речь идет о так называемом холестерине «не липопротеинов высокой плотности» (ХС-не-ЛПВП). ХС-не-ЛПВП рассчитывается как математическая разница между ОХС и ХС ЛПВП и включает в себя ХС, входящий в состав ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, ремнантов хиломикронов, Lp (a), обладающих отдельным проатерогенным потенциалом. В большом метаанализе [46],

объединившем данные 31 клинического исследования и более чем 100 тысяч пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, показана прямая корреляция между снижением уровня ХС-не-ЛПВП и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Ряд экспертов полагают [18], что у пациентов с множественными факторами риска сердечно-сосудистой патологии ХС-не-ЛПВП отражает риск лучше, чем традиционно оцениваемый уровень ХС ЛПНП, и рекомендуют внести этот показатель в бланк стандартного анализа липидного профиля.

В связи с изложенным, целевые уровни ХС-не-ЛПВП при гиполипидемической терапии выше (на 0,8 ммоль/л), чем ХС-ЛПНП (таблица).

#### Липидкорректирующая терапия

Антиатеросклеротическая терапия включает в себя несколько направлений: немедикаментозное, медикаментозное, хирургическое. Остановимся на тех из них, которые имеют наибольшую доказательную базу.

#### Немедикаментозное воздействие.

Изменение образа жизни – наиболее эффективная и редко выполняемая рекомендация врача, что связано с формированием привычек и склонностей в молодом возрасте. Пациенту легче принимать лекарственные препараты, нежели изменить пищевые привычки или увеличить двигательную активность. Вместе с тем нормализация липидного профиля, достигнутая «естественным» путем, то есть в результате коррекции стиля и образа жизни, более стойкая, чем в результате медикаментозной коррекции. Медикаментозное повышение уровня ХС ЛПВП не повлияло на частоту сердечно-сосудистых событий (исследования ACCELERATE, ILLUSTRATE, RADIANCE), в то время как повышение ХС ЛПВП в результате физических тренировок существенно снижало риск сердечно-сосудистой патологии.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике атеросклероза, формирование здорового образа жизни включает в себя: отказ от курения, здоровое питание, достижение нормальной массы тела, регулярная физическая активность. Всем без исключения показаны мультимодальные поведенческие вмешательства, включающие обучение основам здорового образа жизни и психологическое воздействие для коррекции психосоциальных факторов риска и преодоления болезни.

**Лекарственные препараты.** Золотым стандартом гиполипидемической терапии

являются статины – ингибиторы гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы. Кроме того, пациентам могут быть назначены фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и селективный ингибитор всасывания холестерина (эзетимиб). Появились новые разработки аналогов ниацина, которые, наряду с более выраженным гиполипидемическим эффектом, лишены типичных побочных эффектов никотиновой кислоты. Повысился интерес к препаратам омега-3-жирных кислот. Однако базовыми препаратами остаются статины.

#### Фокус на статины

Последние Российские рекомендации [5] упоминают шесть групп препаратов этого класса: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин, флувастатин. В соответствии с данными, представленными на сайте РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (<http://www.rceth.by>), в нашей стране они зарегистрированы все, за исключением правастатина. Механизм действия всех статинов сходен, однако их гиполипидемические эффекты отличаются, что связано с различным происхождением, химическими свойствами, фармакокинетическими параметрами, степенью связывания с белками плазмы крови. Статины, их характеристика, клинические эффекты многократно и подробно описаны, в том числе в русскоязычной литературе [1, 3, 10], поэтому остановимся лишь на некоторых аспектах их применения.

Систематические обзоры применения статинов наиболее полно представлены в Кохрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com>). По запросу «statins» в библиотеке мы обнаружили 100 систематических обзоров. Большая их часть посвящена анализу исследований применения статинов в различных клинических ситуациях. Сразу же следует отметить, что, несмотря на огромный опыт применения статинов в клинической практике, до сих пор продолжается активное обсуждение полученных результатов. Например, анализ 18 исследований (на 2014 год), включивших более 14 000 пациентов, в которых сравнивали раннее применение статинов *versus* плацебо при остром коронарном синдроме, показал, что назначение статинов в течение 14 дней от ОКС не приводит к снижению общей смертности, инфаркта миокарда и инсульта в течение 4 месяцев, но снижает число случаев приступов стенокардии [56]. В систематических обзорах показана эффективность статинотерапии для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф: снижение общей

смертности, сосудистых событий и потребности в реваскуляризации у пациентов с гиперлипидемией, диабетом, гипертензией, микроальбуминурией, но без заболеваний сердца [52]; эффективность статинотерапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией во временном интервале до двух лет [57]. В систематическом обзоре 2012 г. (включившем 254 исследования, 33,5 тыс. пациентов) показано, что аторвастатин в дозировках 10–80 мг/сут снижает ХС ЛПНП на 36–53% [15]. На 2011 год данных для оценки эффективности статинов профилактики ишемического инсульта было недостаточно [50].

Большое количество информации по статинам и не всегда однозначная трактовка полученных результатов отражается в несколько различных подходах к статинотерапии у американцев и европейцев. В европейском руководстве при назначении статинов рекомендуется следующая врачебная тактика.

1. Оценить величину общего ССР пациента.
2. Убедить пациента в необходимости контролировать ССР.
3. Определить целевой уровень ХС ЛПНП согласно ССР пациента.
4. Выбрать статин, при помощи которого планируется достижение целевого уровня.
5. Рассчитать процент снижения уровня ХС ЛПНП, необходимого для достижения цели.
6. Учитывая вариабельный ответ на терапию статином, титровать его дозу до рекомендуемой высокой или максимально переносимой дозы.
7. Если цель не достигнута, комбинировать статин с другими гиполипидемическими препаратами.

В США применяют несколько иную стратегию статинотерапии, которая основана на выделении трех режимов терапии в зависимости от целевого уровня снижения ХС ЛПНП: «высокодозового» (снижение ХС ЛПНП более чем на 50%), «среднедозового» (на 30–50%) и «низкодозового» (менее чем на 30%) [8, 47]. Речь идет о стартовой терапии, которая в дальнейшем должна корректироваться; кроме того, требуется дифференцированный подход к назначению статинотерапии, что существенно отличается от «автоматического» назначения статинов, имеющего место в рутинной терапевтической практике.

**Безопасность статинов.** В США статины – наиболее выписываемые лекарства, поскольку являются краеугольным камнем лечения гиперлипидемий и заболеваний, связанных с этим. По всей видимости,

их использование расширится в связи с клиническими рекомендациями 2013 г. Даже по осторожным прогнозам, около 920 миллионов пациентов в мире могут быть отнесены к той или иной категории риска и требуют назначения статинотерапии [32]. При назначении статинов следует оценивать пользу для снижения риска ССЗ и риски развития побочных эффектов; и только у лиц с очень низким риском ССЗ вред перевешивает пользу. В 2006 г. в США по инициативе National Lipid Association был сформирован проект Statin Safety Assessment Task Force, в который были включены ведущие эксперты, занимающиеся проблемами безопасности статинов и их влияния на функции мышц, печени, почек и нервную систему. Ведущий журнал в области липидологии и атеросклероза «Journal of Clinical Lipidology» посвятил специальный дополнительный номер (май–июнь 2014 г.) проблемам безопасности при применении статинов и риску развития непереносимости статинов и побочных эффектов в рамках указанной программы. По данным социологического опроса, проведенного в США (Understanding Statin use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) [21]), у пациентов, принимающих статины, наиболее часто отмечается миалгия, которую описывают как мышечный дискомфорт, боли или слабость. Миалгии появляются в среднем спустя месяц после начала приема статинов [45]. Жалобы со стороны мышечной системы (до 29%) служат основной причиной самостоятельного отказа пациентов от дальнейшего их приема. Важный аспект безопасности статинотерапии – их гепатотоксические эффекты. Тем не менее, наши опасения, по мнению экспертов, преувеличены [15]. Накопленные данные позволили в 2012 г. FDA упростить протоколы периодического обследования пациентов, получающих статины: периодический регулярный мониторинг печеночных ферментов у пациентов может быть заменен оценкой печеночных ферментов до назначения статинов и в дальнейшем по мере необходимости [32]. Точной оценки непереносимости статинов нет, но полагают, что она может достигать 10%.

Частая ошибка возникает при лечении пациентов с нормальными параметрами липидного спектра и имеющими высокий риск сердечно-сосудистой патологии: данные пациенты нуждаются в интенсивном лечении, поскольку риск неблагоприятных исходов у них велик.

Определенный парадокс при использовании статинов сложился у большой клинической группы пациентов, страдаю-

щих сахарным диабетом. С одной стороны, развитие атеросклероза у таких пациентов происходит чрезвычайно быстро и вопрос о гиполипидемической терапии должен решаться незамедлительно. С другой стороны, статины могут снижать чувствительность к инсулину, повышать уровень инсулина натощак и уровень гликированного гемоглобина. При анализе исследований, направленных на изучение степени воздействия статинов на обмен углеводов, доказано небольшое увеличение риска развития сахарного диабета у лиц, принимающих статины (относительный риск 1,06) [38, 59]. В конкретной ситуации вопрос о применении статинов решает лечащий врач.

**Плейотропные эффекты статинов.** Назначая статины пациентам с «нормальным» уровнем холестерина, мы должны учитывать их плейотропные эффекты. Наряду с основным действием (гиполипидемическим) у всех статинов выявлены благоприятные эффекты на другие органы и системы, обозначаемые как «плейотропные». Данные эффекты развиваются быстро (часы, дни) в отличие от влияния статинов на липидный профиль (недели). К важнейшим из них, клинически доказанным относят следующие.

1. Нормализация функции эндотелия за счет влияния на эндотелиальную NO-синтазу и увеличения концентрации NO и вазодилатации [13, 27, 59, 60].

2. Влияние на свертывающую систему крови. Статины снижают агрегацию тромбоцитов и активизируют фибринолиз [43, 48]. Доказано снижение риска венозных тромбозов на фоне приема статинов [49].

3. Влияние на активность гладкомышечных клеток и фибробластов. Статины подавляют пролиферацию, что клинически проявляется в предотвращении рестенозов артерий [35], замедлении прогрессирования миокардиального фиброза [29]. При экспериментальном инфаркте миокарда показано [61], что применение аторвастатина в течение 4 недель после инфаркта резко снижает активность фибробластов и выраженность постинфарктного кардиосклероза.

4. Противовоспалительный эффект. Препараты из группы статинов снижают адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, снижают активность макрофагов и нейтрофилов [12, 58]. Противовоспалительная активность статинов проявляется снижением уровня С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов в крови и различных тканях [23, 31, 34].

5. Подавление перекисного окисления липидов. Терапия статинами нормализует

окислительные процессы, в частности снижает уровень маркеров перекисного окисления липидов [23, 33, 37].

6. Противоаритмический эффект доказан как для желудочковых, так и для суправентрикулярных нарушений ритма, его связывают с изменением свойств ионных каналов кардиомиоцитов [6, 14, 30].

7. Прочие эффекты статинов. Описано положительное влияние статинов на свойства желчи, что снижает риск развития желчнокаменной болезни [24]. Статины снижают риск развития болезни Альцгеймера и деменции [19, 55], риск возникновения остеопороза и переломов [16].

**Какой статин выбрать?** Статинов много, и по выражению, запущенному в обиход журналом «Lancet», мир подошел к порогу «войны статинов» [39]. Наиболее выраженным гиполипидемическим действием обладают аторвастатин и розувастатин. Какой из них выбрать, однозначного ответа нет, каждый доктор имеет свои предпочтения. Аторвастатин наиболее изучен. Так, в соответствии с информацией, представленной на сайте <http://clinicaltrials.gov> (поддерживается Национальным институтом здоровья США, аккумулирует данные о всех наиболее значимых клинических испытаниях, проводимых в мире), зарегистрировано 1714 клинических исследований, посвященных статинам, как завершенных, так и продолжающихся. Из них с аторвастатином – 640 исследований, розувастатином – 346, правастатином – 138. У розувастатина более выражен эффект на вторичные точки (лабораторные показатели). Вместе с тем многие результаты исследований по розувастатину в настоящее время обсуждаются. В частности, дискутируются результаты исследования JUPITER в отношении достижения конечных клинических точек (смертности, коронарных событий и др.) – на фоне отчетливого снижения уровня липидов имело место не отчетливое снижение смертности [36, 44]. Интересный обзор исследований CORONA и GISSI-HF представлен Н.А.Грацианским [3], который обращает внимание на некоторое несоответствие между эффектом розувастатина, достигнутым при оценке вторичных точек, и клиническими исходами. В 2014 г. ситуация несколько изменилась: признано, что применение розувастатина положительно влияет на клинические исходы, и он занял место среди статинов. Другие статины применяют при необходимости снижения ХС ЛПНП до 30%.

При назначении многих статинов, при правильно подобранной дозировке, удается достичь нормализации липидных

параметров крови; вместе с тем накоплен обширная доказательная база, которая свидетельствует о большей клинической эффективности (влиянии на первичные клинические точки) аторвастатина по сравнению с другими статинами. Аторвастатин обладает доказанными вазо-, кардио- и ренопротекторными эффектами, улучшает прогноз при хронической ишемической болезни сердца, качество жизни при остром коронарном синдроме, прогноз при артериальной гипертензии, сахарном диабете, благоприятно влияет на цереброваскулярный риск. Исследования по аторвастатину проводились и отечественными специалистами. Так, на разных группах пациентов изучался Трван (аторвастатин) – один из первых статинов в нашей стране. Трван доказал свою эффективность при возвратной стенокардии [7], стенокардии напряжения [2], метаболическом синдроме и ИБС [4]. Трван является эффективным препаратом для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; применение Трвана на фоне нефропатии приводит к улучшению азотвыделительной функции почек, снижению потребности в мочегонных и гипотензивных препаратах [9].

Таким образом, мы попытались обратить внимание практикующих врачей на два важнейших аспекта, вытекающих из рекомендаций по лечению и профилактике атеросклероза: необходимость комплексной оценки риска развития сердечно-сосудистых событий и расширения показаний к применению статинотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. // Рус. мед. журн. – 2012. – Т.20. – №14. – С.698–703.
2. Воробьева Е.П. // Мед. новости. – 2007. – №4. – С.62–64
3. Грацианский Н.А. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2009. – №1(2). – С.15–37.
4. Григоренко Е.А., Мильковская Н.П. // Мед. новости. – 2011. – №1. – С.54–60.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т.4, №96 (Прилож.).
6. Загидуллин Н.Ш., Michels G., Загидуллин Ш.З. // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №8. – С.116–121.
7. Мацкевич С.А., Барбук О.А., Соловей С.П. // Мед. новости. – 2011. – №10. – С.52–54.
8. Новый вектор в лечении дислипидемий: доза статина, а не целевой уровень холестерина ЛНП (Рекомендации АСС/АНА 2013 по снижению холестерина крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых) // Атеросклероз и дислипидемия. – 2014. – №1. – С.59–61.
9. Холодова Е.А., Короленко Г.Г. // Мед. панорама. – 2008. – №5. – С.48–50.
10. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Липидный обмен. – М.: Мед. лит., 2003. – 122 с.
11. Adams S.P., Tsang M., Wright J.M. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Issue 12, art. No.: CD008226.

12. *Al-Ghoul W.M., Kim M.S., Fazal N.* et al. // Results Immunol. – 2014. – N4. – P.14–22.
13. *Altun I., Oz F, Arkaya S.C.* et al. // J. Clin. Med. Res. – 2014. – N5. – P.354–361.
14. *Apiyasawat S., Sritara P., Ngarmukos T.* et al. // Heart Asia. – 2013. – N.5(1). – P.39–41.
15. *Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A.* // J. Clin. Lipid. – 2014. – Vol.8, issue 3, suppl. – S.47–57.
16. *Beri A., Sural N., Mahajan S.B.* // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2009. – Vol.15. – P.361–370.
17. *Boudreau D.M., Yu O., Johnson J.* // Expert Opin. Drug Saf. – 2010. – Vol.4. – P.603–621.
18. *Brunzel J.D., Davidson M., Furberg C.D.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.51. – P.1512–1524.
19. *Carlsson C.M., Xu G., Wen Z.* et al. // Curr. Alzheimer. Res. – 2012. – Vol.9(8). – P.990–997.
20. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaboration. 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. – Vol.376 (9753). – P.1670–1681.
21. *Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., Jacobson T.A.* // J. Clin. Lipid. – 2012. – Vol.6, N3. – P.208–215.
22. *Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P.* et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol.24, issue 11. – P.987–1003.
23. *Dursun S., Çuhadar S., Köseoğlu M.* et al. // Anadolu Kardiyol. Derg. – 2014. – Vol.14, N3. – P.229–233.
24. *Erichsen R., Frøstlev T., Lash T.L.* et al. // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol.173, N2. – P.162–170.
25. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. The task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol.32, issue 14. – P.1769–1818.
26. *Feng X., Han D., Kilari B.K.* et al. // Arch. Neurol. – 2012. – Vol.69, N10. – P.1303–1309.
27. *Greenwood J., Mason J.C.* // Trends Immunol. – 2007. – Vol.28, N2. – P.88–98.
28. *Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G.* et al. // Circulation. – 2014. – Vol.129, N25 (suppl. 2). – S.49–73.
29. *Hermida N., Markl A., Hamelet J.* et al. // Cardiovasc. Res. – 2013. – Vol.99, N1. – P.44–54.
30. *Hung C.Y., Hsieh Y.C., Huang J.L.* et al. // Korean Circ. J. – 2014. – Vol.44, N4. – P.205–209.
31. *Iwata A., Shirai R., Ishii H., Kushima H.* et al. // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol.168, N2. – P.234–240.
32. *Jacobson T.A.* // J. Clin. Lipid. – 2014. – Vol.8, is.3. – S.1–4.
33. *Ky B., Burke A., Tsimikas S., Wolfe M.L.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.51, N17. – P.1653–1662.
34. *Lee T.-M., Lin M.-S., Chang N.-C.* // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol.4. – P.530–535.
35. *Lim K.S., Jeong M.H., Bae I.H.* et al. // Chonnam Med. J. – 2013. – Vol.49, N3. – P.118–124.
36. *de Lorgeril M., Salen P., Abramson J.* et al. // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol.170, N12. – P.1032–1036.
37. *Moon G.J., Kim S.J., Cho Y.H., Ryoo S., Bang O.Y.* // J. Clin. Neurol. – 2014. – Vol.10, N2. – P.140–174.
38. *Maki K.C., Ridker P.M., Brown W. V.* et al. // J. Clin. Lipid. – 2014. – Vol.8, is.3. – S.17–29.
39. *McKillop T.* // Lancet. – 2003. – Vol.362(9394). – P.1498.
40. *Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Brennan D.M.* et al. // Circulation. – 2008. – Vol.118. – P.2506–2514.
41. *Olsen T.S., Christensen R.H.B., Kammergaard L.P., Andersen K.K.* // Stroke. – 2007. – Vol.38. – P.2646–2651.
42. *Petersen L.K., Christensen K., Kragstrup J.* // Age Ageing. – 2010. – Vol.39, N6. – P.674–680.
43. *Postula M., Rosiak M., Kaplon-Cieslicka A.* et al. // Cardiol. J. 2012. – Vol.19 (5). – P.494–500.
44. *Ridker P.M.* // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2009. – Vol.2. – P.279–285.
45. *Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A.* et al. // J. Clin. Lipid. – 2014. – Vol.8. – S.58–71.
46. *Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.53. – P.316–322.
47. *Sansa S., Fitzgerald A.P., Royoa D.* et al. // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – Vol. 60. – P.476–485.
48. *Sikora J., Kostka B., Marczyk I., Krajewska U.* et al. // Arch. Med. Sci. – 2013. – Vol.9. – N4. – P.622–628.
49. *Schmidt M., Cannegieter S.C., Johannesdotir S.A.* et al. // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol.12 (8). – P.1207–1215.
50. *Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Agno W.* // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – Issue 8. – Art. No.: CD007551.
51. *Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol.63. – N 25, Pt. B. – P.2889–2934.
52. *Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F.* et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 1, art. No.: CD004816.
53. *Toth P.P., Barter P.J., Rosenson R.S.* et al. // J. Clin. Lipidology. – 2013. – N7. – P.484–525.
54. *Tuikkala P., Hartikainen S., Korhonen M.J.* et al. // Scand. J. Primary Health Care. – 2010. – Vol.28. – P.121–127.
55. *Tong X.K., Lecrux C., Rosa-Neto P., Hamel E.* // J. Neurosci. – 2012. – Vol.32, N14. – P.4705–4715.
56. *Vale N., Nordmann A.J., Schwartz G.G.* et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2014. – Issue 9, art. No.: CD006870.
57. *Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T.* et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 7, art. No.: CD006401.
58. *Wang X., Lin Y., Luo N., Chen Z.* et al. // Chin. Med. J. – 2014. – Vol.127, N16. – P.2953–2959.
59. *Zhang L., Gong D., Li S., Zhou X.* // Atherosclerosis. – 2012. – Vol.223, N1. – P.78–85.
60. *Zhang Y.Y., Fan Y.C., Wang M.* et al. // Clin. Interv. Aging. – 2013. – Vol.8. – P.103–110.
61. *Zhe A., Guang Y., Yu-quan H., Ning D.* et al. // Chinese Med. J. – 2013. – Vol.126 (11). – P.2149–2156.

Поступила 15.04.2015 г.

Статья размещена  
на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН)  
и может быть скопирована в формате Word.