

Современные взгляды на оценку и лечение дислипидемий

Анализируется III американская холестеринно-образовательная программа и рекомендации экспертов по выявлению, оценке и лечению повышенного холестерина в крови у взрослых (АТР III) и возможность ее использования в практическом здравоохранении Республики Беларусь. Обсуждаются немедикаментозные методы лечения дислипидемий и современная лекарственная гиполипидемическая терапия.

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеины, холестерин, ишемическая болезнь сердца, артериальное давление.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемическая болезнь мозга (ИБМ) остаются ведущими причинами в структуре смертности населения развитых стран. В Республике Беларусь (РБ) указанные заболевания в 2/3 случаев являются причиной смерти. Поэтому логичным представляется стремление разрабатывать программы по борьбе с дислипидемиями, как одним из самых существенных факторов риска атеросклероза – основного морфологического субстрата, на почве которого возникают сосудистые катастрофы.

В США с 1988г. существует общенациональная программа, объединяющая несколько подпрограмм, по выявлению и лечению атерогенных липидемий [6]. Эта программа время от времени модифицируется по мере накопления данных научных (в том числе перспективных) исследований, последний пересмотр которой имел место в 2001 году. Полное название указанной методической программы звучит так: “Положения третьей доклада национальной холестеринной образовательной программы и Рекомендации экспертов по выявлению, оценке и лечению повышенного холестерина в крови у взрослых” [4]. Английская аббревиатура этого названия такова: Adult Treatment Panel (АТР III). В дальнейшем мы будем пользоваться этим же термином.

Положения АТР III являются квинтэссенцией научно-практического подхода к проблеме дислипидемий в США и отражают мнение ведущих экспертов.

Целью настоящей работы является оценка АТР III, сравнение с предыдущей программой АТР II и аналогичным европейским руководством с точки зрения реалий практического здравоохранения РБ.

При знакомстве с АТР III в первую очередь обращает на себя внимание следующее:

- ужесточение норм липидов крови и начала гиполипидемической терапии по сравнению с АТР II;
- более агрессивный подход к лечению липидных нарушений по сравнению с европейскими руководствами;
- продуманность программы и ее понятность для пользователя, т.е. для практических врачей;
- сближение первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Целью АТР III является снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Для реализации цели у каждого человека предлагается осуществлять

пошаговую (поэтапную) программу из 9 пунктов. У конкретного пациента далеко не все пункты подлежат выполнению, обязательными являются первые три этапа.

1. Определить уровень липопротеинов крови натощак.
2. Выявить возможные клинические признаки атеросклероза.
3. Идентифицировать основные факторы риска.
4. При наличии двух и более факторов риска – подсчитать общий уровень риска.
5. Определить категорию (группу) риска и установить цель гиполипидемической терапии.
6. Начать лечение с модификации образа жизни и диетической терапии.
7. Подключать лекарственную гиполипидемическую терапию, если холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) сохраняется на нежелательном уровне, несмотря на диету и модификацию образа жизни.
8. При недостаточной эффективности в течение трех месяцев мероприятий в пунктах 6 и 7 – проводить диагностику и лечение метаболического синдрома.
9. Осуществлять лечение гипертриглицеридемии.

10. Таким образом, девятишаговая программа как бы строит каркас врачебных мероприятий, где каждый последующий этап логично вытекает из предыдущего. Далее в пояснениях по поводу каждого пункта программы мы постараемся донести внутреннюю логику, заложенную авторами.

Первый пункт выражен в рекомендации определения липопротеинов крови любому человеку старше 20 лет не реже одного раза в 5 лет. Обязательное ежегодное определение липидного спектра крови должно осуществляться у мужчин, начиная со среднего возраста и у женщин после менопаузы. В АТР III внимание заостряется в первую очередь на определении холестерина ЛПНП как главном атерогенном факторе. В наших условиях далеко не все лечебные учреждения располагают возможностью фракционного определения липидов. В практических целях можно руководствоваться следующим правилом. Холестерин ЛПНП составляет в среднем 60 % от общего уровня холестерина крови. Поэтому, если лаборатория данного учреждения определяет лишь общий холестерин, ориентировочную величину ХС ЛПНП можно получить, умножив показатель общего холестерина на коэффициент 0,6.

Оптимальные величины липидов крови (согласно АТР III)

А. Оптимальными уровнями ХС ЛПНП являются величины менее 100 мг/дл (менее 2,6 ммоль/л) или величины общего холестерина менее 200 мг/дл (т.е. менее 5,2 ммоль/л).

Б. Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), т.е. антиатерогенных липидов должен быть не менее 40 мг/дл (1,1 ммоль/л). Этим защитным липопротеинам придается очень большое значение и нижняя граница нормы, которая в АТР II составляла не менее 35 мг/дл в АТР III увеличена до 40 мг/дл.

В. Уровень триглицеридов должен составлять не более 200 мг/дл (не более 2,3 ммоль/л), оптимальным считается величина менее 150 мг/дл (т.е. менее 1,7 ммоль/л).

Предположим, что у конкретного человека уровни липидов не оптимальны. Далее логичным шагом по аналогии с артериальной гипертензией следовало бы считать поиск факторов риска. Однако, в программе АТР III пунктом 2 обозначен поиск признаков атеросклероза. Это обусловлено тем, что дальнейшая тактика зависит не только от состояния липидного спектра, но и от того, в какую

категорию риска попадает данный человек. По мнению экспертов, работавших над АТР III, в наиболее высокую категорию риска включаются не только больные с ИБС, но и лица с эквивалентами ИБС. Таким образом, пункты 2, 3 и 4 необходимы для реализации “гвоздя” всей программы, т.е. пятого пункта. Предполагается, что в процессе выполнения 2 пункта помимо диагностики атеросклероза выявляются ранее не диагностированные формы ИБС. В целом, пункты 1 - 4 предназначены для разделения всей популяции на три категории риска, что определяет дальнейшую врачебную тактику. Вначале дадим характеристику указанных категорий риска, а затем вернемся к пунктам 2 - 4.

Категории риска относительно вероятности ИБС по АТР III

1. Больные с ИБС, а также лица с эквивалентами ИБС.
2. Лица с наличием двух и более факторов риска.
3. Лица, имеющие не более одного фактора риска.

Эквивалентами ИБС являются состояния, которые потенциально несут такой же абсолютный риск развития ИБС, как и у больных с несомненной ИБС (например, риск повторного инфаркта миокарда). Для всей этой группы 10 - летний риск новых или повторных случаев ИБС составляет более 20 %.

К эквивалентам ИБС относятся:

- больные с клинически определенными формами атеросклероза артерий: сонных, периферических, аневризмой брюшной аорты и т.п.;
- больные с сахарным диабетом. Ранее в АТР II людей с диабетом относили к факторам риска, но в АТР III сахарный диабет по прогностической значимости приравнен к ИБС;
- лица, у которых 10 - летний риск развития ИБС превышает 20 % ;
- больные с нарушениями мозгового кровообращения (в том числе транзиторными) в анамнезе.

Лица с атеросклерозом аорты и периферических артерий в АТР III отнесены к эквивалентам ИБС, т.е. в самую высокую категорию риска. Атеросклероз верифицируется любыми инвазивными и неинвазивными методиками. Из неинвазивных методов диагностики как наиболее достоверные рекомендуются: определение толщины стенок сонных артерий ультразвуковыми методиками, компьютерная томография сосудистых зон с выявлением участков кальцификации, ЯМР - методики исследования сосудов, трансторакальная доплерэхокардиография коронарных артерий [4]. Лодыжечно-брахиальный индекс является неинвазивной методикой выявления атеросклероза артерий нижних конечностей и должен составлять не менее 0,9. Определяется этот параметр с помощью доплеровского исследования кровотока в артериях плеча и лодыжки. Считается независимым предиктором сердечно - сосудистых событий, особенно у лиц, старше 55 лет [5].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) не отнесена к факторам риска, которые необходимо учитывать при выделении категорий риска. Тем не менее, ГЛЖ несомненно является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Общеизвестно, что около 40 % взрослого населения страдает артериальной гипертензией (АГ) и она же признается одним из самых существеннейших факторов риска атеросклероза и ИБС. По данным ряда авторов, прогностическое значение ГЛЖ очень велико. Наличие этого состояния у лиц с АГ увеличивает вероятность сердечно - сосудистых событий в

2,5 - 5 раз [1]. Косвенно значимость ГЛЖ при исчислении общего уровня риска определяется путем стратификации величин артериального давления (АД). Методом выбора в диагностике ГЛЖ считается ЭхоКГ, так как электрокардиографические критерии (ЭКГ) позволяют находить несомненную ГЛЖ лишь в половине случаев.

Метаболический синдром авторы АТР III затруднились отнести в какую - либо определенную категорию. Поэтому метаболический синдром не включен ни в эквиваленты ИБС, не отнесены к факторам риска. По всей вероятности, это объясняется сложностью и недостаточной изученностью проблемы. До сих пор точно не определен уровень риска ИБС у лиц с метаболическим синдромом, но безусловно доказано, что лечение этого синдрома снижает уровень риска сердечно - сосудистых катастроф. Поэтому метаболический синдром включен как существенное явление в девятишаговой алгоритм (пункт 8) и считается констелляцией значимых факторов риска. Главными особенностями данного синдрома являются:

- ожирение центрального типа;
- атерогенная дислипидемия (увеличение триглицеридов, снижение ЛПВП, маленький размер частиц ЛПНП);
- артериальная гипертензия;
- инсулинорезистентность (интолерантность к глюкозе);
- претромботическое состояние;
- предрасположенность к воспалительным процессам.

Для диагностики метаболического синдрома необходимо не менее трех (три или более) признаков из пяти. Пятью кардинальными симптомами для диагноза метаболического синдрома признаны:

1. Окружность талии 103 см и более для мужчин и 88 см и более для женщин.
2. Уровень триглицеридов крови 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и более.
3. Величина ЛПВС для мужчин менее 40 мг/дл (1,1 ммоль/л), для женщин – менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л).
4. Артериальная гипертензия : систолическое АД (САД) 130 мм. рт. ст. и более, диастолическое АД (ДАД) – 85 мм. рт. ст. и более.
5. Глюкоза в сыворотке крови натощак 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) и более.

Снижение уровня ЛПВП в АТР III отнесено к факторам риска. Помимо метаболического синдрома ЛПВП может быть связано со следующими состояниями:

- увеличение триглицеридов;
- избыточной массы тела;
- низкой физической активностью;
- сахарным диабетом II типа;
- курением;
- избыточным потреблением углеводов (более 60 % суточного калоража);
- приемом некоторых лекарств (бета-адреноблокаторы, анаболические стероиды, прогестерон и его аналоги).

Повышение триглицеридов признано независимым фактором риска ИБС по существу. Но формально в АТР III гипертриглицеридемия не отнесена к факторам риска, а по аналогии с метаболическим синдромом вынесена отдельно в девятый пункт. Примечательно, что ранее в АТР II повышение уровня

триглицеридов не имело однозначной трактовки. Изолированное повышение триглицеридов встречается нечасто. В большинстве случаев это явление как бы сопутствует увеличению ЛПНП и снижению ЛПВП, поэтому главной мишенью терапии является достижение целевых уровней именно ЛПНП и ЛПВП.

К факторам риска (пункт 3) отнесены всего четыре состояния, а именно:

- курение;
- артериальная гипертензия или прием гипотензивных препаратов;
- снижение ЛПВП;
- отягощенная наследственность (ИБС у кровных родственников мужского пола в возрасте до 45 лет и у женщин до 55 лет).

При наличии не более одного фактора риска считается, что ИБС в течение 10 лет возможна с вероятностью менее 10 %. Если у данного лица имеется два и более факторов риска, то согласно требованиям АТРИИ необходима количественная оценка риска (пункт 4). Кардиологические ассоциации большинства европейских стран также рекомендуют количественную оценку 10-летнего риска [3]. Подсчет риска несложен и занимает 2 - 3 минуты с помощью пошаговой таблицы (табл. 1).

Таблица 1.

Стратификация риска ишемической болезни сердца

Возраст, лет	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Баллы у мужчин	- 9	- 4	0	3	6	8	10	11	12	13
Баллы у женщин	- 7	- 3	0	3	6	8	10	12	14	16

Курящие в возрасте	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
Баллы у мужчин	8	5	3	1	1
Баллы у женщин	9	7	4	2	1
Некурящие	0	0	0	0	0

Общий холестерин (мг/дл)	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
Баллы у мужчин					
< 160,	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	0
200 - 239	7	5	3	1	0
240 - 279	9	6	4	2	1
280 и более	11	8	5	3	1
Баллы у женщин					
< 160,	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	1
200 - 239	8	6	4	2	1
240 - 279	11	8	5	3	2
280 и более	13	10	7	4	2

ЛПВП (мг/дл)	≥ 60	50 - 59	40 - 49	< 40
Баллы у мужчин и женщин	- 1	0	1	2

Систолическое АД (мм.рт.ст.)	< 120	120 - 129	130 - 139	140 - 159	≥ 160
Без лечения, баллы у мужчин	0	0	1	1	1
Без лечения, баллы у женщин	0	1	2	3	4
Принимающие лечение, баллы у мужчин	0	1	2	2	3
Принимающие лечение, баллы у женщин	0	3	4	5	6

Сумма баллов
у мужчин 0 1 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 >17

10 летний
риск ИБС
(%)у мужчин 1 1 1 2 2 3 4 5 6 8 10 12 16 20 25 >30

Сумма баллов
у женщин 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

10 летний
риск ИБС 1 1 1 1 2 2 3 4 5 6 8 11 14 17 22 27 >30
(%)у женщин

Подсчет баллов производится по таблицам для каждого риск-фактора, а затем определяется степень риска развития ИБС (в %) в ближайшие 10 лет:

Вследствие чрезвычайной важности пятого пункта и для облегчения пользования программой авторы как бы разделили данный пункт на два подпункта. Вначале следует определить категорию риска, а затем, в соответствии с конкретной категорией, выбрать тактику ведения пациента (табл.2).

Таблица 2.

Цели и методы гиполипидемической терапии в соответствии с категорией риска

Категория риска	Цель лечения в виде уровня ЛПНП в мг/дл	Уровень ЛПНП, при котором осуществляется немедикаментозная терапия	Уровень ЛПНП, при котором проводится гиполипидемическая фармакотерапия
Высокий (ИБС, сахарный диабет, эквиваленты ИБС), десятилетний риск более 20 %	100	100	130 (100 - 129 лекарственная терапия возможна)
Средний, десятилетний риск менее 20 %, лица с двумя и более факторами риска	130	130	130 при риске 10 - 20 % и 160 при риске менее 10 %
Низкий, менее 10 %, 0 - 1 факторов риска	160	160	190 (160 - 189 мг/дл фармакотерапия возможна)

Таким образом, у лиц с высоким уровнем риска немедикаментозная терапия должна проводиться при относительно невысоком уровне ХС ЛПНП 100мг/дл и более (соответственно, при уровне общего холестерина 5,2 ммоль/л и более). Уровнем, с которого начинается лекарственная гиполипидемическая терапия для лиц с высоким риском, является всего 130 мг/дл для ЛПНП (т.е. 6,8 ммоль/л общего холестерина). Это означает значительное расширение контингента лиц, требующих гиполипидемической фармакотерапии (больные ИБС, эквиваленты

ИБС и лица с 10 - летним риском более 20 %). Такие непривычно жесткие рамки, устанавливаемые АТР III, для наших условий, возможно, покажутся чересчур суженными. Однако, при оценке следует иметь в виду, что рекомендации АТР III служат плодом коллективного консенсуса лучших кардиологов США и отражают результаты сотен исследований, в которые включались многие тысячи лиц.

Под немедикаментозной гиполипидемической терапией подразумеваются следующие мероприятия:

- уменьшение потребления насыщенных жиров (менее 7 % от общего суточного калоража);
- уменьшение потребления холестерина с пищей (менее 200 мг/сутки);
- использование пищевых добавок, способных снижать ХС ЛПНП (растительные станола/стероиды в дозе 2г/сутки и водорастворимая клетчатка 10 - 25 г/сутки);
- снижение избыточной массы тела;
- увеличение физической активности.

По аналогии с лечением артериальной гипертензии немедикаментозная терапия дислипидемий рекомендуется практически пожизненно у каждого человека, если параметры липидов у него превышают допустимые (табл. 2). В случае подключения фармакотерапии немедикаментозные методы лечения остаются фоном (базисом), на который наслаиваются гиполипидемические препараты.

Годом ранее выхода рекомендаций АТР III американская ассоциация сахарного диабета опубликовала свои рекомендации по лечению дислипидемий у данной категории больных, которые хорошо вписываются в общенациональную программу [2]. Для больных сахарным диабетом целевыми параметрами являются следующие уровни липопротеинов:

- оптимальный уровень ХС ЛПНП должен составлять менее 100 мг/дл и эта величина соответствует желаемой для общей популяции;
- оптимальный уровень ЛПВП должен быть более 45 мг/дл, т.е. более 1,15 ммоль/л;
- желаемый уровень триглицеридов менее 200 мг/дл, т.е. менее 2,3 ммоль/л.

Лекарственная гиполипидемическая терапия. Рандомизированные клинические исследования последних двух десятилетий позволили твердо установить, что ключевым фактором в первичной и вторичной профилактике ИБС является снижение ХС ЛПНП. В тоже время эти исследования помогли оценить реальное действие отдельных классов гиполипидемических препаратов не только на уровень снижения ЛПНП, но и влияние на выживаемость пациентов, а также снижение риска сердечно - сосудистых катастроф.

В настоящее время для проведения гиполипидемической фармакотерапии могут применяться:

- статины;
- фибраты или производные фибровой кислоты;
- секвестранты желчных кислот;
- никотиновая кислота;
- ненасыщенные жирные кислоты (растительные станола/стеролы);
- комбинации указанных средств.

Статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, церивастатин) считаются наиболее сильными гиполипидемическими средствами,

в наибольшей мере уменьшают уровень ЛПНП. Все препараты этой группы хорошо переносятся и обладают предсказуемым дозозависимым эффектом.

Аторвастатин в наибольшей мере снижает уровень ЛПНП. В максимальной дозе 80 мг/сутки этот препарат уменьшает содержание ЛПНП на 55 %. Правастатин и флувастатин в максимальных дозах снижают уровень ЛПНП в среднем на 34 %. Симвастатин и ловастатин по гиполипидемическому действию занимают промежуточное место. В стандартных дозах статины редко дают значимые побочные эффекты и считаются безопасными препаратами. Наиболее частой побочной реакцией являются неспецифические миалгии. Увеличение уровня “печеночных” ферментов редко достигает той степени, которая требует отмены препарата. Наконец, такое серьезное осложнение как увеличение креатинфосфокиназы в 10 и более раз с возможным рабдомиолизом при лечении статинами оценивается как 1 случай на 1 млн. леченных больных.

Статины считаются “королями” гиполипидемической терапии, так как не просто снижают уровень холестерина, но и уменьшают риск сердечно - сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) на 24 - 37 %. Если начальная доза статина не приводит к достижению целевого уровня ЛПНП, она увеличивается или статин комбинируется с другим гиполипидемическим средством (фибратами, секвестрантами желчных кислот, никотиновой кислотой, ненасыщенными жирными кислотами). Сочетанное применение статинов с фибратами (безафибрат, ципрофибрат, клофибрат, этофибрат, фенофибрат, гемфибросил) особенно показано пациентам со значительной триглицеридемией. Изолированно фибраты применяются у лиц семейной гипертриглицеридемией для профилактики рецидивирующего панкреатита (4). Вся группа статинов представлена достаточно дорогими препаратами, поэтому во многих странах существует система дотаций на лечение. Это необходимо потому, что защитные свойства статинов проявляются через несколько (2 - 5 лет) лет постоянного приема. С учетом экономической ситуации в Республике Беларусь применение статинов существенно ограничено. Чаще должна использоваться никотиновая кислота (ниацин). Это самый “пожилой” гиполипидемический препарат, применяемый с 1955 года. Несмотря на достаточно долгое использование, у этого средства открывают все новые положительные стороны. Перечислим “сильные” свойства этого лекарства:

- доступность и наиболее низкая стоимость из всех гиполипидемических средств;
- универсальность действия с возможностью применения при любом типе гиперлипидемии (за исключением семейной формы с дефицитом липопротеинлипазы);
- способность в наибольшей степени увеличивать уровень антиатерогенных липидов (ЛПВП). Поэтому качеству этому препарату нет равных, уровень ЛПВП под влиянием никотиновой кислоты увеличивается на 10 - 30 %;
- существенное уменьшение уровня триглицеридов;
- сохранение защитного эффекта в виде уменьшения риска сердечно - сосудистых событий в течение нескольких лет после прекращения приема.

Недостатком этого препарата является часто плохая его переносимость, особенно вначале лечения. Влияние на уровень ЛПНП оказывает доза 1,5 г/сутки и более, но прием таких доз сопровождается приливами, покраснениями кожи, чувством жара, кожным зудом. В то же время никотиновая кислота в дозе 1,5 - 4,5 г/сутки

снижает уровень ХС ЛПНП на 10 - 20 %. Если больной несмотря на побочные явления не прерывает лечение, то нежелательные эффекты постепенно исчезают, невзирая на увеличение дозы. Для уменьшения интенсивности побочных эффектов рекомендуется одновременный прием 100мг аспирина во время еды, дозировка последнего также может постепенно увеличиваться.

Комбинация никотиновой кислоты со статинами является вполне оправданной в двух ситуациях. Первая: необходимость дополнительного снижения ЛПНП для достижения целевого уровня. Вторая: необходимость повышения уровня ЛПВП, если у пациента параллельно с увеличением ЛПНП имеется снижение ЛПВП. В США недавно одобрена комбинация ловастатина с ниаспаном (никотиновой кислотой пролонгированного действия) и начат выпуск этого препарата.

Изложение гиполипидемических препаратов было бы неполным, если не упомянуть о новых перспективных средствах. В ближайшее время ожидается появление на лекарственном рынке следующих новинок:

- новых препаратов из группы статинов;
- ингибиторов транспорта желчных кислот;
- ингибиторов всасывания холестерина.

Новые статины. Два препарата – питавастатин и розувастатин, проходят стадию клинических испытаний в Европе, США и Японии. Питавастатин в дозе 2 - 4 мг/сутки уменьшает уровень ЛПНП на 40 - 48 % соответственно. Розувастатин оказывает еще более мощное гиполипидемическое действие. Этот препарат способен уменьшать уровень ЛПНП до 65 %. Ожидается, что в ближайшее время розувастатин будет официально одобрен и разрешен к применению.

Ингибиторы транспорта желчных кислот. Вещества этой группы прерывают энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, блокируя их всасыванию из кишечника. Это влечет снижение ЛПНП в среднем на 10 %. Но в отличие от секвестрантов желчных кислот (холестирамина, колестипола, коллезелвана) ингибиторы транспорта гораздо лучше переносятся и существенно реже приводят к отказам от лечения из-за развития побочных явлений со стороны органов пищеварения. Два представителя этой группы в настоящее время проходят стадии клинических испытаний.

Ингибиторы всасывания холестерина. Считается, что этот класс гиполипидемических средств может быть весьма многообещающим. Одно из средств этого класса – эзитимид, который проходит клинические испытания. Прием 40 мг эзитимида в сутки приводит к снижению ЛПНП на 20 %, что значительно меньше, чем эффект аналогичной дозы ловастатина (32 %). Тем не менее, надежды возлагаются на комбинации эзитимида со статинами. Так сочетанный прием ловастатина и эзитимида по 10 мг каждого препарата в сутки позволяет добиваться снижения ЛПНП на 52 %.

В оценке ингибиторов всасывания холестерина следует иметь в виду следующее обстоятельство. Удвоение дозы любого препарата из группы статинов позволяет достигать дополнительного снижения уровня ЛПНП лишь на 6 %. Поэтому добавление 10 мг эзитимида не сопровождается существенными клиническими или биохимическими побочными эффектами ни в виде монотерапии, ни при комбинированном применении.

Литература

1. American Heart Association. 2001. Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2000.
2. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. – 2000; 23 (suppl.1): S57 – S60.
3. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. // *Eur. Heart J.* – 2001; 22: 554 - 572.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. – 2001; 285: 2486 – 2497.
5. Papanicolaou C.M., Lekakis Y.P., Stamatelopoulos K. S. et al. Ankle - brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. // *Am. J. Cardiol.* – 2000; 86: 615 - 618.
6. Adult treatment panel II versus adult treatment panel III: what has changed and why? // *Am. J. Cardiol.* – 2002; 89 (suppl): 3c - 7c.