

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
Список сокращений и условных обозначений	12
Проблема коморбидности в медицине	14
ХРОНИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	29
Глава 1. Артериальная гипертензия	31
Желудочно-кишечные заболевания	32
Гастродуоденальные язвы	32
Желудочно-пищеводный рефлюкс	33
Цирроз печени	34
Нефроурологические заболевания	36
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы ...	36
Мочекаменная болезнь	37
Хроническая болезнь почек	38
Эректильная дисфункция	42
Ревматические заболевания	44
Остеопороз	44
Подагра и гиперурикемия	45
Сердечно-сосудистые заболевания	46
Аритмии	46
Болезнь артерий нижних конечностей	49
Болезни клапанов сердца	51
Гипертрофическая кардиомиопатия	54
Коронарная болезнь	54
Мигрень	57
Ортостатическая гипотензия	58
Сердечная недостаточность	59
Эндокринные заболевания	63
Гипертиреоз	63
Гипотиреоз	64
Диабет	64
Другие заболевания и состояния	67
Беременность и лактация	67
Бронхиальная астма	71

Глаукома	72
Псориаз	73
Глава 2. Дислипидемии	74
Сердечно-сосудистые заболевания	75
Аритмии	75
Болезнь артерий нижних конечностей	76
Коронарная болезнь	77
Ишемический инсульт	79
Сердечная недостаточность	81
Другие заболевания и состояния	82
Беременность и лактация	82
Диабет	83
Подагра, гиперурикемия	86
Хроническая болезнь почек	87
Цирроз печени	89
Глава 3. Коронарная болезнь	91
Желудочно-кишечные заболевания	92
Гастродуоденальные язвы	92
Желудочно-пищеводный рефлюкс	94
Желчнокаменная болезнь	95
Цирроз печени	95
Сердечно-сосудистые заболевания	98
Аритмии	98
Артериальная гипертензия	101
Артериальная гипотензия	102
Болезнь артерий нижних конечностей	103
Болезни клапанов сердца	105
Гипертрофическая кардиомиопатия	107
Инсульт	108
Мигрень	111
Сердечная недостаточность систолическая	112
Эндокринные заболевания	115
Гипертиреоз	115
Гипотиреоз	116
Диабет	118
Другие заболевания и состояния	121
Беременность и лактация	121

Бронхиальная астма	123
Глаукома	125
Хроническая болезнь почек	126
Эректильная дисфункция	130
Глава 4. Сердечная недостаточность	132
Сердечно-сосудистые заболевания	133
Аритмии	133
Артериальная гипертензия	139
Артериальная гипотензия	140
Болезни клапанов сердца	142
Гипертрофическая кардиомиопатия	144
Коронарная болезнь	145
Эндокринные заболевания	147
Гипертиреоз	147
Гипотиреоз	148
Диабет	149
Другие заболевания и состояния	152
Беременность и лактация	152
Бронхиальная астма	154
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	155
Подагра, гиперурикемия	156
Хроническая болезнь почек	157
Цирроз печени	161
Эректильная дисфункция	163
Глава 5. Фибрилляция предсердий	165
Сердечно-сосудистые заболевания	166
Артериальная гипертензия	166
Артериальная гипотензия	168
Болезни клапанов сердца	168
Гипертрофическая кардиомиопатия	170
Другие аритмии	171
Инсульт	176
Коронарная болезнь	179
Сердечная недостаточность	181
Эндокринные заболевания	184
Гипертиреоз	184
Гипотиреоз	186

Диабет	187
Другие заболевания и состояния	189
Беременность и лактация	189
Бронхиальная астма	192
Хроническая болезнь почек	194
Цирроз печени	197
ОСТРЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	201
Глава 6. Гипертонический криз	203
Сердечно-сосудистые заболевания	204
Аритмии	204
Острые коронарные синдромы	206
Инсульт	207
Острая сердечная недостаточность	211
Расслаивающая аневризма аорты	212
Другие заболевания и состояния	212
Беременность	212
Глава 7. Острый коронарный синдром	215
Сердечно-сосудистые заболевания	216
Аритмии	216
Артериальная гипертензия	220
Артериальная гипотензия	221
Инсульт	223
Сердечная недостаточность	226
Другие заболевания и состояния	228
Беременность	228
Бронхиальная астма	229
Диабет и гипергликемия	231
Дисфункция почек	232
Тромбоцитопения	236
Цирроз печени	237
Глава 8. Острая сердечная недостаточность	238
Сердечно-сосудистые заболевания	239
Артериальная гипертензия	239
Артериальная гипотензия	239
Острые коронарные синдромы	240
Болезни клапанов сердца	241

Другие заболевания и состояния	244
Беременность	244
Дисфункция почек	244
Глава 9. Тахиаритмии	247
Сердечно-сосудистые заболевания	247
Артериальная гипотензия	247
Другие аритмии	249
Острые коронарные синдромы	253
Сердечная недостаточность	255
Другие заболевания и состояния	256
Беременность	256
Бронхиальная астма	257
НЕСЕРДЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	259
Глава 10. Бронхиальная обструкция	261
Сердечно-сосудистые заболевания	262
Аритмии	262
Коронарная болезнь	263
Сердечная недостаточность	265
Другие заболевания и состояния	266
Беременность и лактация	266
Глаукома	269
Диабет	270
Глава 11. Воспаление	272
Желудочно-кишечные заболевания	274
Гастродуоденальные эрозии и язвы	274
Цирроз печени	275
Сердечно-сосудистые заболевания	277
Аритмии	277
Артериальная гипертензия	278
Коронарная болезнь	279
Сердечная недостаточность	282
Другие заболевания и состояния	284
Беременность и лактация	284
Бронхиальная астма	289
Диабет	291
Инфекция	293

Остеопороз	295
Подагра	297
Хроническая болезнь почек	298
Глава 12. Диабет	302
Желудочно-кишечные заболевания	303
Цирроз печени	303
Жировая болезнь печени	305
Сердечно-сосудистые заболевания	306
Артериальная гипертензия	306
Коронарная болезнь	307
Сердечная недостаточность	310
Другие заболевания и состояния	313
Беременность и лактация	313
Ожирение	315
Хроническая болезнь почек	316
Глава 13. Инфекция бактериальная	321
Беременность и лактация	323
Хроническая болезнь почек	327
Цирроз печени	330
Глава 14. Кислотозависимые заболевания	332
Беременность и лактация	333
Хроническая болезнь почек	335
Цирроз печени	336
Глава 15. Остеопороз	338
Коронарная болезнь	338
Хроническая болезнь почек	340
Глава 16. Психические расстройства	342
Желудочно-кишечные заболевания	343
Желудочно-пищеводный рефлюкс	343
Запоры	344
Цирроз печени	345
Сердечно-сосудистые заболевания	347
Коронарная болезнь	347
Сердечная недостаточность	349
Синдром удлиненного интервала Q-T	350
Эндокринные заболевания	353
Диабет	353

Гипотиреоз	354
Ожирение	355
Другие заболевания и состояния	356
Беременность и лактация	356
Бронхиальная астма	361
Остеопороз и переломы	362
Хроническая болезнь почек	364
Литература	366

*Никто не обнимет необъятного,
но можно попытаться*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Очевидно, что терапия, учитывающая особенности пациента и окружающей среды, позволяет более эффективно лечить пациентов.

В медицинской практике врачам часто приходится лечить пациентов с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов. Такие ситуации обусловлены высокой распространенностью заболеваний и их тесными взаимосвязями. Например, с одной стороны, повышение артериального давления приводит к дисфункции почек, с другой — снижение функции почек способствует развитию артериальной гипертензии.

Сочетанные заболевания создают новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе лекарственных средств. Препарат, эффективный при одном заболевании, может привести к существенному ухудшению сопутствующей болезни или, наоборот, хорошо помогает при обоих заболеваниях. Сочетанные заболевания представляют практически важную и недостаточно изученную область медицины, часто требуют индивидуальных клинических решений.

Потребность в оперативной информации по лечению часто встречающихся коморбидных заболеваний привела автора к разработке классификации выбора лекарств и систематизации исследований в одной книге.

Принятию оптимальных врачебных решений, особенно при наличии коморбидных заболеваний, помогают компьютерные программы.

Для использования классификации препаратов в практической работе автором в программу КардиоЭксперт III для мобильных устройств включен выбор препаратов при коморбидности.

Известные исследования и кокрейновские обзоры, представленные в виде ссылок в тексте книги, можно легко найти при поиске в сети Интернет, поэтому они не приводятся в библиографии. Также использованные результаты исследований читатели могут найти в программе MedCatalog для настольных компьютеров и мобильных устройств, которую можно без ограничений скачать на Кардиосайте со страницы, посвященной компьютерным программам (<https://therapy.irkutsk.ru/prog1.htm>) вместе с ежемесячно обновляемой базой ссылок. С целью уменьшения возрастающего объема печатного издания и сокращения затрат библиографические ссылки, занимающие более 100 страниц, решено разместить

в электронном приложении, доступном по QR-коду, что позволило убрать ограничения и представить полный список публикаций.

Первое издание было напечатано в 1998 г., и с тех пор аналитическая работа по совершенствованию книги продолжается до настоящего времени. Издание дополнено информацией по эпидемиологии коморбидности, данными более 500 научных исследований, уточняющими классификацию лекарств, новыми препаратами и сочетаниями болезней. Также исключены результаты исследований, не выдержавших проверку временем, и малоинформативные разделы, существенно улучшена доказательная база.

В связи со сложностью анализа большого объема постоянно обновляющихся, часто недостаточно надежных и порой весьма противоречивых данных автор будет благодарен коллегам за присланные советы и критические замечания, способствующие повышению качества информации. Сообщения можно направлять электронной почтой по адресу: fbelyalov@yandex.ru.

Глава 2

Дислипидемии

Дислипидемия как один из важных факторов риска атеросклеротических ССЗ может также влиять на развитие коморбидных заболеваний и смертность (Staimez L. et al., 2017; Johannesen C. et al., 2020).

При нарушениях липидного обмена у пациентов с повышенным риском ССЗ, являющихся основной причиной смертности населения, рекомендуют назначать липиднормализующие лекарственные препараты (**табл. 2.1**). В случае уже имеющих атеросклеротических заболеваний препараты, корригирующие липидный обмен, применяют даже при отсутствии гиперхолестеринемии.

Таблица 2.1. Липиднормализующие препараты

Группа препаратов	Препараты
Ингибиторы абсорбции холестерина	Эзетимиб
Статины	Аторвастатин, розувастатин, питавастатин, права-статин, симвастатин
Фибраты	Гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат
Ингибиторы PCSK9	Алирокумаб, эволокумаб, инклисиран
Другие препараты	СЕТР-ингибиторы, бемпедоевая кислота, ломита-пид [®] , мипомерсен [®] , ω-3 полиненасыщенные жир-ные кислоты (ПНЖК), этил-эйкозопентаеновая кислота [®]

Использование статинов при иных коморбидных ситуациях также рассмотрено в разделе, посвященном хроническим коронарным синдромам.

Ингибиторы PCSK9 (иPCSK9) существенно сильнее статинов снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), однако весьма дороги и меньше изучены.

В исследованиях отмечено различие влияния на сердечно-сосудистые риски разных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Последние не оказали значительного эффекта, в то время как этил-эйкозопентаеновая кислота[®] в достаточной дозе снизила риск ССЗ при гипертриглицеридемии, неконтролируемой статинами (Cochrane Reviews; Aung T. et al., 2018; REDUCE-IT).

Добавление бемпедоевой кислоты к максимальным дозам статинов позволяет существенно снизить уровень холестерина ЛНП (CLEAR).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аритмии

Атеросклероз коронарных сосудов и дислипидемии предрасполагают к возникновению ишемии и повреждению миокарда, увеличению риска аритмий.

В то же время в наблюдательных исследованиях выявлена обратная связь уровня холестерина ЛНП с риском появления ФП (Guan B. et al., 2020).

Возможный эффект: статины.

В группах пациентов с коронарной болезнью и ишемиической кардиомиопатией, принимавших статины, частота фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии (ЖТ) была ниже (Wanahita N. et al., 2012; Jacob S. et al., 2012; Rusnak J. et al., 2019).

Возможно, статины уменьшают частоту ФП в определенных группах пациентов, особенно периоперационных (Fauchier L. et al., 2013; Yuan X. et al., 2017).

Нейтральный эффект: иPCSK, фибраты.

Нежелательный эффект: ω -3 ПНЖК, этил-эйкозопентаеновая кислота[®].

В рандомизированном исследовании REDUCE-IT прием этил-эйкозопентаеновой кислоты[®] в дозе 4 г/сут увеличил частоту ФП (5,3 против 3,9%), но без возрастания числа инсультов.

Метаанализ 4 исследований пациентов не показал снижения частоты разрядов имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, связанных с желудочковыми аритмиями, у принимавших ω -3 ПНЖК (Kohansal E. et al., 2024).

Более того, выявлено повышение риска ФП на 25%, особенно в дозе >1 г/сут, что побудило ЕМА рекомендовать внести соответствующее предупреждение в инструкции для препаратов ω -3 ПНЖК (Gencer B. et al., 2021).

Комбинированная терапия

Клинические особенности комбинированного лечения рассматриваемых заболеваний представлены в **табл. 2.2**. Прием статинов может немного повысить МНО (на 0,15–0,65), что необходимо учитывать при пограничных значениях показателя (Engell A. et al., 2021). Усиление действия статинов включает также повышение риска миопатии.

Таблица 2.2. Эффекты комбинированного применения препаратов

Препарат	Препарат	Эффект
Статины	Амиодарон	Усиление действия статинов, риска миопатии (<CYP3A4, CYP2C9)
	Верапамил, дилтиазем, ранолазин	Усиление действия статинов, риска миопатии (<CYP3A4)
	Оральные антикоагулянты	Повышение риска внутримозговых кровоизлияний
Симвастатин, гемфиброзил	Варфарин	Усиление действия варфарина

Болезнь артерий нижних конечностей

В наблюдательных исследованиях найдена независимая связь между повышением уровня и накопительной экспозицией холестерина ЛНП с болезнью артерий нижних конечностей (Liu X. et al., 2021; Bertrand S. et al., 2021).

В группах пациентов с атеросклеротическим поражением одного, двух или всех трех (периферических, коронарных и церебральных) сосудистых бассейнов 3-летняя частота ССЗ составила 10, 22 и 40% соответственно, по данным исследования ODYSSEY OUTCOMES (Jukema J. et al., 2019).

При симптомных атеросклеротических заболеваниях рекомендуют снизить уровень холестерина ЛНП ниже 1,4 ммоль/л или более 50% от исходного (ESC; ACC/АНА).

Хороший эффект: статины.

У пациентов с болезнью периферических артерий, независимо от наличия коронарной болезни, статины снизили сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, включая пациентов с критической ишемией нижних конечностей (Cochrane Reviews).

По данным наблюдательных исследований, интенсивная терапия статинами может снизить частоту ампутации конечности (Arya S. et al., 2018; Hsu C. et al., 2017).

Следует учитывать, что статины могут вызывать в 1–5% случаев миопатии (токсические, аутоиммунные) с болями в больших группах мышц, а также слабостью, напряжением и повышением креатинкиназы.

В то же время метаанализ рандомизированных исследований показал небольшое (на 7%, или 11 событий на 1000 пациенто-лет) повышение риска миалгий или слабости, а более 90% всех случаев не были связаны со статинами (Blazing M. et al., 2022).

Возможный эффект: иPCSK9.

Анализ данных исследования FOURIER показал, что лечение эволокумабом снизило риск не только ССЗ, но и неблагоприятных событий нижних конечностей (острая ишемия, ампутация, неотложная реваскуляризация) (Вопаса М. et al., 2018).

Нейтральный эффект: фибраты, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота[®], ω-3 ПНЖК.

Прием ω-3 ПНЖК не повлиял существенно на перемежающуюся хромоту (Cochrane Reviews).

Коронарная болезнь

В большом международном исследовании более 2 млн пациентов со стабильной коронарной болезнью частота дислипидемии с уровнем холестерина ЛНП <1,4, 1,4–1,8, 1,8–2,6 и >2,6 ммоль/л составила 14, 24, 32, 30% соответственно (Scudeler T. et al., 2024).

Дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня холестерина ЛНП, способствует увеличению размеров, усилению локального воспаления и разрывам атеросклеротической бляшки.

Пациентам с коронарной болезнью рекомендуется интенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг) с целью достижения уровня холестерина ЛНП 1,4 ммоль/л и ниже или более 50% от исходного (ESC; ACC/AHA).

Хороший эффект: статины.

Статины у пациентов с коронарной болезнью, независимо от уровня общего холестерина или холестерина ЛНП, снизили общую и сердечно-сосудистую смертность, риск ИМ в нескольких рандомизированных исследованиях (LIPID, CARE, 4S). Метаанализ исследований показал, что риск коронарной смерти статины снижали на 31%, а общую смертность — на 16% (Lu Y. et al., 2016).

Интенсивная терапия высокими дозами статинов и тактика достижения целевого уровня $<1,4-1,8$ ммоль/л показали сопоставимые результаты в рандомизированном исследовании LODESTAR.

Эффективность статинов связывают не только со снижением уровня холестерина, но и с подавлением воспаления и укреплением фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки.

Возможный эффект: бемпедоевая кислота, иPCSK, фибраты, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота[®].

Когда не достигнуты целевые уровни холестерина ЛНП с помощью интенсивной терапии статинами или сложно увеличить дозу статина, рекомендуют добавить эзетимиб.

У пациентов с коронарной болезнью и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП) гемфиброзил снизил частоту нефатального ИМ и коронарной смерти в исследовании VA-NIT. Позитивный эффект не был подтвержден в других исследованиях (BIP; FIELD; Jun M. et al., 2010).

Если не удастся добиться цели с помощью интенсивной терапии статинами и эзетимибом, можно рассмотреть иPCSK, снизившие смертность и риски ССЗ у пациентов после ИМ (ODYSSEY OUTCOMES; FOURIER). Однако повторный тщательный анализ причин смерти пациентов с ССЗ в исследовании FOURIER показал, что число сердечно-сосудистых смертей в группе эволюкумаба было выше, чем в группе плацебо (Erviti J. et al., 2022).

Достижение уровня холестерина ЛНП $<0,6$ ммоль/л не уменьшило сердечно-сосудистых рисков по сравнению с уровнем $<1,3$ ммоль/л в исследовании ODYSSEY OUTCOMES.

Использование этил-эйкозопентаеновой кислоты[®] при гипертриглицеридемии снизило риск ишемических событий у пациентов с перенесенным ИМ, реваскуляризацией в анамнезе (Gaba P. et al., 2022; REDUCE-IT PCI; REDUCE-IT CABG; EVAPORATE). Добавление этил-эйкозопентаеновой кислоты[®] к статинам снизило риск ССЗ преимущественно за счет ИМ (Doshi R. et al., 2020).

Прием бемпедоевой кислоты пациентами с ССЗ, почти половину которых составляла коронарная болезнь, ассоциировался со снижением частоты сердечно-сосудистых событий на 13%, а также риска ИМ и реваскуляризации на 23 и 19% соответственно (CLEAR).

Нейтральный эффект: ω -3 ПНЖК.

Назначение ω -3 ПНЖК не улучшило прогноз у пациентов с коронарной болезнью, включая перенесших ИМ (ALPHA OMEGA; OMEGA). Предположение, что эффективны большие дозы, также не нашло подтверждения в рандомизированном исследовании OMEMI, где доза составила 1,8 г/сут.

Реваскуляризация миокарда

Лечение высокими дозами статинов может существенно снизить риск контраст-индуцированной нефропатии (Zhou X. et al., 2019; Zhang J. et al., 2018).

Интенсивная гиполипидемическая терапия также обладает потенциалом по снижению перипроцедурных сердечно-сосудистых событий у пациентов, которым выполняется плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (Pan Y. et al., 2015; Borovac J. et al., 2022).

Комбинированная терапия

Верапамил, дилтиазем и ранолазин подавляют активность СYP3A4 и увеличивают риск миопатии, индуцированной статинами.

Добавление статинов к БКК существенно снижает частоту коронарного спазма, индуцированного ацетилхолином, по сравнению с лечением одними БКК.

Наличие общего пути активации и метаболизма через фермент СYP3A4 не снижает положительного влияния статинов при сочетании с клопидогрелом и не увеличивает активацию и агрегацию тромбоцитов (An K. et al., 2019).

Ишемический инсульт

Транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты чаще всего связаны с атеросклерозом церебральных сосудов. Почти 45% ишемических инсультов обусловлены атеротромбозом крупных или окклюзией малых церебральных сосудов (Ornello R. et al., 2018).

Значительная часть эмболических инсультов с неустановленным источником может быть вызвана атеросклерозом каротидных, вертебробазиллярных и внутрочерепных артерий (Ntaios G. et al., 2021). Чем выше уровень холестерина не-ЛВП, тем чаще развивается ишемический инсульт (Vanach M. et al., 2022).

Кроме того, коронарная болезнь сердца является частой причиной смерти пациентов после ишемического инсульта.

В большом рандомизированном исследовании TST у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки интенсивная терапия с целевым уровнем холестерина ЛНП $<1,8$ ммоль/л позволила на 22% снизить риск ССЗ (Amarenco P. et al., 2020). В группе снижения холестерина ЛНП $>50\%$ у пациентов с уровнем последнего $<1,8$ ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий был на 39% ниже по сравнению с уровнем $<2,6$ ммоль/л (Amarenco P. et al., 2023).

Лечение дислипидемии включено в программы первичной терапии пациентов высокого риска с холестерином ЛНП $\geq 1,4$ – $2,6$ ммоль/л и вторичной профилактики инсультов (AHA/ASA).

Хороший эффект: статины.

Прием статинов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки снизил риск ССЗ и повторного ишемического инсульта (Yin Y. et al., 2022; Tramacere I. et al., 2019).

В рандомизированном исследовании TNT снижение уровня холестерина ЛНП $<1,8$ ммоль/л с помощью статинов в виде монотерапии или сочетания с эзетимибом (25%) позволило на 22% снизить риск ССЗ (но не инфаркта мозга или транзиторной ишемической атаки) по сравнению с менее интенсивной терапией (Amarenco P. et al., 2020).

Позитивное влияние статинов после ишемического инсульта можно ожидать даже среди пациентов старше 80 лет (Lefebvre G. et al., 2021).

Результаты исследований не позволяют исключить негативного влияния лечения высокими дозами статинов и снижения холестерина ЛНП на риск внутричерепных кровоизлияний (Sanz-Cuesta B. et al., 2021; Lioutas V. et al., 2020; Mayerhofer E. et al., 2022). Риск геморрагического инсульта на фоне лечения статинами может быть выше у пациентов, перенесших ишемический инсульт (Bétrisey S. et al., 2024). Вместе с тем польза предупреждения повторного ишемического инсульта и коронарной болезни заметно выше.

Возможный эффект: иPCSK9, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота[®].

Последний метаанализ рандомизированных исследований показал, что у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, принимавших ингибиторы PCSK9, риск инсульта был ниже на 20–23% и не было значимых нейрокогнитивных побочных эффектов (Karatasakis A. et al., 2019; Bajaj N. et al., 2018).

В исследовании FOURIER прием эволокумаба у пациентов с атеросклерозом ассоциировался со снижением риска ишемических инсультов на 25%, включая пациентов с перенесенным ишемическим инсультом, без возрастания риска мозговых кровоизлияний.

Анализ исследования ODYSSEY OUTCOMES показал, что у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) прием алирокумаба сопровождался снижением риска ишемического инсульта на 27% без увеличения риска внутричерепных кровоизлияний независимо от наличия предшествующего цереброваскулярного заболевания (Jukema J. et al., 2019).

В исследовании REDUCE-IT у пациентов с гипертриглицеридемией $\geq 1,7$ ммоль/л прием 4 г этил-эйкозопентаеновой кислоты[®] снизил на 36% риск ишемического инсульта, при этом частота геморрагического инсульта не изменилась.

Добавление эзетимиба к симвастатину у пациентов с перенесенным ОКС снизило на 21% риск ишемического инсульта, а повторного ишемического инсульта — на 48% (Bohula E. et al., 2017).

Нейтральный эффект: ω -3 ПНЖК, фибраты.

Гемфиброзил снизил частоту инсультов у пациентов с коронарной болезнью и низким уровнем холестерина ЛВП, но после коррекции других факторов риска результаты оказались недостоверными (VA-HIT).

Употребление ω -3 ПНЖК не понизило риска инсультов (Cochrane Reviews).

Сердечная недостаточность

При СН снижается уровень общего холестерина и холестерина ЛНП по сравнению с пациентами без СН. Низкий уровень общего холестерина ассоциируется с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций в связи с декомпенсацией СН (Greene S. et al., 2013).

Снижение холестерина с помощью статинов уменьшало на 9–45% риск развития СН у пациентов с коронарной болезнью, а также частоту госпитализации по поводу СН, независимо от перенесенного ИМ (Preiss D. et al., 2015).

Рандомизированные контролируемые исследования CORONA и GISSI-HF не подтвердили эффективность лечения розувастатином пациентов с систолической СН класса NYHA II–IV, в том числе при ишемической кардиомиопатии.

В то же время метаанализы рандомизированных и наблюдательных исследований свидетельствуют о возможном снижении сердечно-сосудистых рисков (Bielecka-Dabrowa A. et al., 2019; Feinstein M. et al., 2015; Kaur G. et al., 2023).

Возможно, что липофильные статины (аторвастатин, питавастатин) более эффективны при СН, чем более гидрофильные (розувастатин, правастатин) (Liu G. et al., 2014; Bonsu K. et al., 2016).

Статины могут вызывать мышечную утомляемость, которая характерна для СН, а также хронического кашля (Golomb B. et al., 2012; Psaila M. et al., 2012).

Прием иPCSK9 хотя снижает риск ССЗ, но не влияет существенно на риск и частоту госпитализаций с СН (Karatasakis A. et al., 2019; White H. et al., 2021). В исследовании ODYSSEY OUTCOMES у пациентов после ОКС алирокумаб снизил риск ССЗ только при отсутствии анамнеза СН (White H. et al., 2022).

Скромный позитивный эффект ω -3 ПНЖК в исследовании GISSI-HF нуждается в подтверждении. У пациентов с ССЗ и гипертриглицеридемией, принимавших этил-эйкозопентаеновую кислоту[®], увеличилась частота периферических отеков (REDUCE-IT).

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ

Беременность и лактация

Беременность

У беременных во II–III триместрах возрастает уровень общего холестерина, включая холестерин ЛВП, и особенно триглицеридов (до 2–3 раз в III триместре) (Mulder J. et al., 2024).

Несмотря на важную роль холестерина, в том числе материнского, для развития плода, гиперхолестеринемия матери может увеличить риск раннего развития атеросклероза у ребенка (FELIC).

Атерогенная дислипидемия во время беременности повышает риск АГ и метаболического синдрома у матери в будущем (Adank M. et al., 2019, 2020).

Гипертриглицеридемия в ранний период беременности ассоциируется с преждевременными родами, преэклампсией, гестационным диабетом (Хие R. et al., 2021).

Прием липиднормализующих препаратов во время беременности ограничивают состояниями очень высокого риска, включая атеросклеротические заболевания и семейную гомозиготную гиперхолестеринемию. В последнем случае также рекомендуют аферез липопротеинов, который не везде доступен и весьма затратен.

У беременных с выраженной гипертриглицеридемией (>11,3 ммоль/л или >5,6 ммоль/л в сочетании с панкреатитом) используют плазмаферез.

Возможный эффект: ω -3 ПНЖК.

Прием ω -3 ПНЖК, используемых при гипертриглицеридемии, в продуктах или препаратах может снизить риск преждевременных родов (Cochrane Reviews; Carlson S. et al., 2021).

Нежелательный эффект: бемпедоевая кислота, статины, фибраты, эзетимиб, мипомерсен[®], иРССК9, этил-эйкозопентаеновая кислота[®].

Фибраты, эзетимиб, бемпедоевая кислота, этил-эйкозопентаеновая кислота[®] не изучены у беременных.

Проведенные исследования не выявили негативного влияния статинов на риск врожденных аномалий плода, поэтому эксперты FDA рекомендовали удалить беременность из противопоказаний к применению статинов, чтобы продолжить лечение пациенток с очень высоким риском ССЗ (Hirsch A. et al., 2022; Döbert M. et al., 2021; Chang J. et al., 2021).

Негативный эффект: ломитапид[®].

У ломитапида[®] выявлен тератогенный эффект в терапевтических дозах.

Лактация

Учитывая потенциальную опасность вмешательства в липидный обмен плода, недостаточную изученность статинов и отсутствие исследований по фибратам, эзетимибу и новым липидснижающим препаратам, женщинам рекомендуется воздержаться от приема препаратов на период кормления или отказаться от грудного вскармливания (АНА).

В небольшом исследовании показана безопасность для ребенка приема статинов в период грудного вскармливания (Botha T. et al., 2018).

Диабет

Пациенты с диабетом имеют значительно повышенный риск развития атеросклеротических заболеваний по сравнению с людьми без диабета: болезни периферических артерий — в 3 раза, стенокардии — в 1,6 раза, нефатального ИМ — в 1,5 раза (Shah A. et al., 2015). Эти заболевания рассматриваются как макрососудистые осложнения диабета и ассоциируются с частыми нарушениями липидного обмена.

У пациентов с диабетом 2-го типа дислипидемия выявляется в 45% случаев, что почти в 2 раза превышает частоту среди населения (DIAB-CORE Consortium).

У пациентов с диабетом и факторами высокого риска атеросклеротических ССЗ рекомендуется интенсивная терапия статинами для снижения уровня холестерина ЛНП $\geq 50\%$ от исходного и $< 1,8$ ммоль/л (ADA).

Хороший эффект: иPCSK9, статины.

Статины у пациентов с диабетом снижали риск ССЗ при использовании препаратов для первичной (-20%) и вторичной (-25%) профилактики (Yang X. et al., 2022).

Лечение статинами может уменьшить риск диабетической ретинопатии и необходимость в терапии болезни сетчатки, угрожающей потерей зрения (Kang E. et al., 2019).

В то же время статины на 10% повышали риск развития диабета, особенно в старшей возрастной группе, в период менопаузы, при употреблении более активных препаратов и высоких дозах (Reith C. et al., 2024). Кроме того, низкоинтенсивная терапия статинами повышала частоту усиления гликемии на 10%, а высокоинтенсивная — на 24%.

С другой стороны, интенсивное лечение статинами пациентов без гипоальбуминемии снизило частоту гипогликемии у госпитализированных пациентов (Khanimov I. et al., 2019).

Представляется, что риск развития диабета повышается в ряду правастатин, питавастатин, аторвастатин, розувастатин (Cui J. et al., 2018; Na E. et al., 2020).

Очевидно, что вероятность развития диабета не должна ограничивать применение статинов. Расчеты показали, что при лечении статинами в течение 4 лет у 1 пациента из 255 развивался диабет, но предупреждалось 9 катастрофических ССЗ (Sattar N. et al., 2010).

Эволокумаб снизил риск ССЗ на 17% у пациентов с диабетом, а без диабета — на 13%, как указано в рандомизированном исследовании FOURIER. Метаанализ исследований показал снижение риска ССЗ на 18% у пациентов с диабетом (Imbalzano E. et al., 2023).

В то же время прием иPCSK9 не повлиял на риск развития диабета и гипергликемии в рандомизированных исследованиях (Karatasakis A. et al., 2017). Однако возможно повышение гликемии и риска диабета при определенной генетической предрасположенности или длительном приеме препаратов (de Carvalho L. et al., 2018; Goldman A. et al., 2022).

Возможный эффект: бемпедоевая кислота, СЕТР-ингибиторы, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота⁹.

У пациентов после ИМ добавление эзетимиба к статинам снизило риск ССЗ в большей степени в группе с диабетом в исследовании IMPROVE-IT. При этом эзетимиб не увеличил риск развития диабета при добавлении к статинам у пациентов с предиабетом (Barkas F. et al., 2016).

Прием этил-эйкозопентаеновой кислоты⁹ пациентами с диабетом и факторами риска ССЗ, когда статины не устранили гипертриглицеридемию, позволил уменьшить сердечно-сосудистую смертность на 20% (REDUCE-IT).

Анализ исследования CLEAR показал, что бемпедоевая кислота снизила риск ССЗ на 17% (абсолютный на 2,4%) у пациентов с диабетом наряду с уровнем холестерина ЛНП и С-реактивного белка (Ray K. et al., 2024).

СЕТР-ингибиторы, повышающие холестерин ЛВП, могут снизить риск диабета и гликемию (dal-OUTCOMES; Dangas K. et al., 2022).

Нейтральный эффект: ω-3 ПНЖК, фибраты.

Фибраты в большей степени снижают уровень триглицеридов и повышают уровень холестерина ЛВП, чем статины. Кроме того, фибраты могут понизить гликемию и инсулинорезистентность (Simental-Mendía L. et al., 2018).

В случае высокой гипертриглицеридемии >4,7 ммоль/л для профилактики панкреатита рекомендуют использовать фибраты.

Фибраты снизили прогрессирование диабетической ретинопатии у пациентов с ранними изменениями сетчатки в рандомизированном исследовании LENS.

Однако не получено убедительных данных по снижению сердечно-сосудистого риска при использовании фибратов для снижения триглицери-

демии (PROMINENT). Скорее всего, обнаруживаемый положительный эффект фибратов на сердечно-сосудистые риски связан с понижением холестерина ЛНП, нежели триглицеридов (Kim K. et al., 2024).

ω-3 ПНЖК не оказывают существенного влияния на возникновение и течение диабета 2-го типа (Brown T. et al., 2019; ASCEND).

Лечение диабета

Липидные аномалии могут быть результатом нарушения метаболизма при диабете, а хороший контроль гликемии способствует снижению диабет-ассоциированной дислипидемии.

Влияние антигипергликемических препаратов на показатели липидного спектра плазмы представлено в **табл. 2.3**.

Таблица 2.3. Влияние антигипергликемических препаратов на липидограмму (Mopani M. et al., 2012; Rigato M. et al., 2020)

Препараты	Холестерин ЛНП	Холестерин ЛВП	Общий холестерин	Триглицериды
Акарбоза	=	=↑	=	↓
Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)	↓	=	↓	↓
Глиниды	=	=	=	=
Глитазоны	↑	↑	↑	↓
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)	=	=	=	=
иНГЛТ-2	↑	↑	↑	↓
Инсулин базальный	=↓	=↑	↓	↓
Метформин	↓	↑=	=	↓
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)	=	=	=	=

Примечание: ↑ — повышение концентрации, ↓ — снижение концентрации, = — отсутствие изменений.

Комбинированная терапия

Фибраты повышают концентрацию и усиливают гипогликемическое действие ПСМ, пиоглитазона.

Комбинированное лечение фибратами и статинами может повысить риск миопатии и рабдомиолиза.

Прием метформина может значительно усилить снижение уровня холестерина ЛНП у пациентов, принимающих статины (Corn G. et al., 2024).

Подагра, гиперурикемия

Дислипидемия значительно чаще, в 1,4 раза (33 против 24%), встречалась у пациентов с подагрой в корейском исследовании (Choi H. et al., 2022).

У пациентов с подагрой значительно повышена частота ССЗ, диабета и ХБП, а смертность от ССЗ увеличилась на 56% (Dehlin M. et al., 2022).

Гиперурикемия ассоциировалась с возрастанием риска на 53% ССЗ, а также АГ на 36%, коронарной болезни на 56%, ХБП на 71%, инсульта на 97% (Zheng L. et al., 2024).

Заметим, что мочевая кислота — сильный антиоксидант, и повышение ее уровня может быть компенсаторным.

Возможный эффект: ω -3 ПНЖК, статины, фенофибрат.

Лечение дислипидемии с помощью статинов ассоциировалось с достоверным снижением урикемии (Akbari A. et al., 2024). По-видимому, аторвастатин более эффективно снижает урикемию.

Прием фенофибрата снизил уровень мочевой кислоты в среднем на 78 мкмоль/л за счет урикозурического действия (Zhang J. et al., 2021).

Показано, что ω -3 ПНЖК в достаточной дозе (>3 г/сут) обладают небольшим противовоспалительным и анальгетическим действием (Zhang M. et al., 2019; Abdulrazaq M. et al., 2017).

Нейтральный эффект: иPCSK9, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота^р.

Прием этил-эйкозопентаеновой кислоты^р пациентами с ССЗ и гипертриглицеридемией увеличил риск артралгий (2,3 против 1%) по данным анализа исследования REDUCE-IT.

Нежелательный эффект: бемпедоевая кислота.

У пациентов, принимавших бемпедоевую кислоту, клинически значимое повышение уровня мочевой кислоты и обострение подагры выявлены в 3,5 и 1,5% случаев, что в 2–4 раза выше, чем в группе плацебо (CLEAR). В другом рандомизированном исследовании прием бемпедоевой кислоты также ассоциировался с возрастанием риска подагры (2,6 против 2%) и гиперурикемии (Nissen S. et al., 2023).

Комбинированная терапия

Сочетанный прием колхицина и статинов не повысил риск миопатии у пациентов с подагрой, хотя имеются единичные сообщения о неблагоприятном взаимодействии (Kwon O. et al., 2017).

Фибраты повышают выделение аллопуринола, поэтому при комбинации этих средств гипоурикемическое действие препарата будет выражено меньше.

Хроническая болезнь почек

Дисфункция почек тесно связана с возрастанием риска атеросклеротических ССЗ и сердечно-сосудистой смерти. Анализ данных регистра Kaiser Permanente Renal Registry показал, что риск сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет составил 4, 11, 22 и 37% у пациентов с рСКФ 45–59, 30–44, 15–29 и <15 мл/мин/1,73 м² соответственно (Go A. et al., 2004).

Повышение уровня холестерина ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л ассоциировалось с возрастанием общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций с атеросклеротическими ССЗ по сравнению с уровнем 1,8–2,6 ммоль/л (Hashemi L. et al., 2022).

Активная терапия статинами с достижением уровня <1,4 ммоль/л не улучшила сердечно-сосудистые и почечные исходы по сравнению с уровнем 1,4–2,6 ммоль/л у пациентов с 3-й стадией ХБП (Yen C. et al., 2022).

Рекомендуемая цель лечения дислипидемии при наличии ХБП, которая рассматривается как большой фактор риска ССЗ, заключается в достижении уровня холестерина ЛНП <2,6 ммоль/л.

Возможный эффект: статины.

Лечение статинами пациентов с ХБП 1–4-й стадий показало снижение риска сердечно-сосудистых событий на 28%, ИМ — на 45%, а сердечно-сосудистой смерти — на 23% (Cochrane Reviews). Однако эффективность статинов была очевидной на 3-й стадии, возможной на 4-й стадии и отсутствовала на 5/5D-стадии (Messow C. et al., 2017).

Прием статинов может замедлить прогрессирование почечной дисфункции, уменьшить протеинурию, но не снижает риск ТПН (Su X. et al., 2016; Esmeijer K. et al., 2019; Zhao L. et al., 2021).

Наличие ХБП повышает риск непереносимости статинов на 25%, включая статин-индуцированную миопатию, при развитии которой можно попробовать уменьшить дозу препарата, перейти на режим приема через день, заменить на эзетимиб (Butycki I. et al., 2022).

Нейтральный эффект: иРСК9, никотиновая кислота, ω-3 ПНЖК, эзетимиб, этил-эйкозопентаеновая кислота⁹.

Способность этил-эйкозопентаеновой кислоты⁹ снижать фатальные и нефатальные ССЗ сохранялась у пациентов с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (REDUCE-IT RENAL).

У пациентов с атеросклеротическими заболеваниями алирокумаб снизил риск ССЗ в большей степени у пациентов с более выраженной дисфункцией почек в исследовании FOURIER (Charytan D. et al., 2019).

Препараты никотиновой кислоты снижали всасывание фосфатов в кишечнике и повышали содержание холестерина ЛВП в крови у пациентов с выраженной дисфункцией почек на диализе (Zhang Y. et al., 2018).

Нежелательный эффект: фибраты.

Прием фибратов приводит к небольшому повышению уровня креатинина плазмы и снижению рСКФ, при этом уменьшается альбуминурия (Nadjivasilis A. et al., 2022). При возрастании уровня креатинина >30% от исходного фибраты рекомендуют отменить и ожидать восстановления креатининемии в период до 2 мес.

У пациентов с гипертриглицеридемией, холестерином ЛНП <2,6 ммоль/л и умеренной ХБП фибраты могут снизить риск ССЗ (Yen C. et al., 2024).

Дозы препаратов при дисфункции почек

Коррекция дозы препаратов при разной степени почечной дисфункции представлена в **табл. 2.4**.

Статины выводятся преимущественно печенью (аторвастатин, симвастатин) или совместно печенью и почками (розувастатин, питавастатин).

Таблица 2.4. Дозы препаратов при дисфункции почек (UMHS)

Препарат	Доза препарата в зависимости от функции почек		
	30–59 мл/мин	15–29 мл/мин	<15 мл/мин
Гемфиброзил	100%	75–100%	50–100%
Питавастатин	1–2 мг	1–2 мг	1–2 мг
Розувастатин	100%	5–10 мг	Не показан
Симвастатин	100%	100%	5 мг
Фенофибрат	25%	25%	Не показан
Флувастатин	100%	50%	50%

При ХБП 3–5-й стадий рекомендуется ограничить дозы аторвастатина до 20 мг/сут, питавастатина до 2 мг/сут, розувастатина до 10 мг/сут, симвастатина до 40 мг/сут, эзетимиба до 10 мг/сут ввиду повышения риска побочных эффектов, например тяжелой миопатии (KDIGO).

Дозы моноклональных антител к ферменту PCSK9 (алирокумаб, эволюкумаб) не требуют изменений.

Цирроз печени

У пациентов с циррозом печени наблюдают снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛНП и ЛВП, более выраженное при большей тяжести болезни печени (Feng R. et al., 2021).

Гиполипидемические препараты оказывают существенное позитивное влияние на риск атеросклеротических ССЗ, что позволяет игнорировать очень низкую вероятность поражения печени.

Обструкция желчевыводящих путей, иногда сопровождающая диффузные заболевания печени, может привести к выраженной гиперхолестеринемии, резистентной к гиполипидемическим препаратам.

Возможный эффект: статины.

В рандомизированных исследованиях LIPITOR и JUPITER при лечении аторвастатином и розувастатином небольшое повышение уровня трансаминаз (>3 раз) выявили у 0,4 и 2,2% пациентов. Изолированное повышение уровня трансаминаз не указывает на повреждение печени, а мониторингирование их уровня не помогает предупредить редкие случаи гепатотоксичности.

Исследования показывают, что статины могут безопасно применяться при хронических заболеваниях печени и компенсированном циррозе печени и даже оказывать положительное влияние на выраженность и прогрессирование фиброза, портальную гипертензию, частоту декомпенсации цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и даже смертность (Kim R. et al., 2017; Sharma R. et al., 2023; Vell M. et al., 2023). Также показано положительное влияние статинов на выраженность портальной гипертензии и риск варикозных кровотечений (Wan S. et al., 2017).

В ретроспективном наблюдательном исследовании прием статинов у пациентов с циррозом печени на 38% снизил частоту перехода от острой печеночной недостаточности к хронической (Mahmud N. et al., 2022).

По данным исследований, прием липофильных статинов (аторвастатин, симвастатин) ассоциировался с уменьшением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 42% (Wang Y. et al., 2022).

Вместе с тем наличие хронической болезни печени повысило риск непереносимости статинов на 24% (Butuçi I. et al., 2022).

Нейтральный эффект: иPCSK9, ω-3 ПНЖК, фибраты, эзетимиб.

Фибраты облегчали зуд при первичном билиарном и склерозирующем холангите, увеличили эффективность урсодезоксихолевой кислоты (BEZURSO; FITCH; Zhang Y. et al., 2015).

Нежелательный эффект: ломитапид[®], мипомерсен[®].

Ингибитор синтеза аполипопротеина В мипомерсен[®] и ингибитор микросомального белка транспорта триглицеридов ломитапид[®], которые одобрены для лечения семейной гомозиготной гиперхолестеринемии, обладают гепатотоксическим действием и не показаны при умеренном или выраженном поражении печени (класс В–С по Child–Pugh), активной болезни печени, включая необъяснимое стойкое повышение трансаминаз.

Дозы препаратов при дисфункции печени

При печеночной дисфункции следует уменьшить дозу статинов и фибратов. У пациентов с циррозом печени класса В среди статинов рекомендуют розувастатин и правастатин, максимальная концентрация которых повышается меньше (до 2 раз), нежелателен аторвастатин, максимальная концентрация которого значительно возрастает (в 16 раз) (Wright A. et al., 2015).

Эзетимиб противопоказан при печеночной дисфункции (>7 баллов по шкале Child–Pugh).

Дозы моноклональных антител к ферменту PCSK9 (алирокумаб, эволюкумаб) не требуют коррекции при нетяжелой дисфункции печени.

Лечение семейной гомозиготной гиперхолестеринемии

В тяжелых резистентных случаях семейной гомозиготной гиперхолестеринемии может быть проведена трансплантация печени, которая приводит к быстрому снижению уровня холестерина в плазме.