

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ В XXI ВЕКЕ

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ATHEROSCLEROSIS: POSSIBILITY OF PREVENTION IN THE 21ST CENTURY

S. G. KANORSKY

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

Представлены новые данные о возможностях диагностики атеросклеротических поражений артерий и профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые осложнения, статины, лечение, профилактика.

New data about the capabilities of arterial atherosclerotic lesions diagnosis and cardiovascular complications prevention are presented.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular complications, statins, treatment, prevention.

ЭПИДЕМИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕОБХОДИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности населения в современном мире. В 2005 г. они унесли около 17,5 миллионов жизней, что составило примерно 30 % всех смертельных исходов на нашей планете. К сожалению, в странах Восточной Европы этот показатель превышает 50 %. Согласно прогнозам к 2015 г. уже 20 миллионов человек будут ежегодно умирать от ССЗ, которые останутся наиболее частой причиной смерти [1]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения ССЗ и сахарный диабет 2-го типа, как их эквивалент, способны уменьшить возможные темпы экономического роста в развивающихся странах на 1–5 % в год [2].

Факторы риска ССЗ хорошо изучены. Крупные международные проекты, включая наблюдательное исследование развития инфаркта миокарда INTERHEART и регистр пациентов с атеротромбозом REACH, продемонстрировали негативную роль курения, ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии во всех регионах мира [3, 4]. Необходимо подчеркнуть, что все эти факторы риска поддаются коррекции. Первый важный шаг на пути к снижению риска ССЗ — изменение образа жизни: отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение антиатерогенной диеты [5, 6]. Наиболее доступный вид аэробных физических упражнений — энергичная ходьба, которая дозируется по 30–40 минут 4–5 раз в неделю. Основные принципы диетических мероприятий — ограничение потребления животных жиров, холестерина, соли и алкоголя (до 30 г этанола в сутки для мужчин и не более 20 г — для женщин), обогащение рациона овощами и фруктами.

Эффективная антигипертензивная терапия существенно снижает риск осложнений, а большой выбор доступных препаратов открывает широкие возможности для индивидуализации лечения. При этом целевой уровень артериального давления для больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленным наличием сахарного диабета, нарушением функции почек, инсультом или инфарктом миокарда в анамнезе — ниже 130 и 80 мм рт. ст. [7].

Метаанализ 14 исследований статинов ($n=90\,056$) показал уменьшение риска коронарных осложнений на 23 % при снижении уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л в течение 5 лет [8]. Более того, оценка интенсивной липидснижающей терапии подтверждает правомерность принципа «чем ниже, тем лучше» для ЛПНП у больных с высоким риском осложнений. Достижение уровня этого показателя липидного обмена менее 1,8 ммоль/л еще эффективнее предупреждает ССО — риск коронарной смерти и инфаркта миокарда дополнительно снижается еще на 16 % [9].

Все перечисленные выше современные стандарты профилактической кардиологии подробно изложены в текстах международных рекомендаций [5, 7, 10].

ЭФФЕКТИВНЫ ЛИ СТАТИНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ?

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, особенно в случае развития инфаркта миокарда, приводят к хронической сердечной недостаточности, распространенность которой увеличивается с возрастом. Кардиопротективное

действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и некоторых бета-адреноблокаторов (бисопролола, карведилола, метопролола сукцината и небиволола) обеспечивает улучшение выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью [11]. До недавнего времени предполагалось, что и статины способны улучшать прогноз таких больных. Данная гипотеза проверялась в исследованиях CORONA и GISSI-HF.

В исследовании CORONA участвовали 5011 пациентов (средний возраст — 73 года) с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии II–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. К стандартной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, дигоксин) добавляли розувастатин в дозе 10 мг/сутки ($n=2514$) или плацебо ($n=2497$). Средняя продолжительность наблюдения составляла 32,8 мес. В группе розувастатина зарегистрировано несущественно меньше (на 8%; $p=0,12$) случаев смерти от ССО, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов. При этом статин снижал частоту госпитализаций по поводу ССЗ, а его переносимость оказалась даже лучше по сравнению с плацебо [12]. Ожидаемое выраженное снижение ЛПНП на 44% и высокочувствительного С-реактивного белка на 32% сопровождалось достоверным уменьшением частоты развития инфаркта миокарда и инсульта. Однако основными причинами фатальных исходов являлись прогрессирование хронической сердечной недостаточности и внезапная сердечная смерть, на которые розувастатин не оказывал влияния.

В проект GISSI-HF были включены 7046 пациентов (средний возраст — 67 лет) с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов различной этиологии. В дополнение к стандартной терапии применяли омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г/сут ($n=3494$) или плацебо ($n=3481$). Наблюдение за больными продолжалось в среднем 3,9 года. В группе лечения омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами зарегистрировано небольшое, но статистически значимое снижение смертности (на 9%; $p=0,041$), а также числа смертельных исходов и госпитализаций по поводу ССЗ (на 8%; $p=0,009$). Вопреки имевшимся предположениям, достоверного снижения частоты внезапной сердечной смерти при лечении омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами не отмечалось [13].

Больных, участвовавших в проекте GISSI-HF, дополнительно рандомизировали для сравнительной оценки лечения розувастатином в дозе 10 мг/сут ($n=2285$) или плацебо ($n=2289$). Не получено различий в смертности ($p=0,943$), а также числе смертельных исходов и госпитализаций по поводу ССЗ ($p=0,903$) [14].

Эти результаты наглядно продемонстрировали, что статины не улучшают прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, однако хорошо переносятся такими пациентами. По-видимому, более перспективным может оказаться раннее назначение статинов — еще до развития тяжелого поражения сердца. Подтверждением этого представления могут служить результаты исследования JUPITER.

СТАТИНЫ ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ РАНЬШЕ

В проект JUPITER были включены 17 802 человека без сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний (мужчины в возрасте 50 лет и старше, женщины — 60 лет и старше) с концентрацией ЛПНП в плазме крови менее 3,4 ммоль/л, но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (2 мг/л и более). Критериям метаболического синдрома соответствовали 42% обследованных (лица с повышением концентрации триглицеридов до 5,6 ммоль/л и более в работу не включались), средний уровень высокочувствительного С-реактивного белка составлял 4,2 мг/л. В двух группах по 8901 пациенту в каждой проводилось лечение розувастатином в дозе 20 мг/сут или плацебо. Исследование было остановлено досрочно из-за явного превосходства розувастатина, когда средняя продолжительность лечения составляла 1,9 года.

Под влиянием розувастатина концентрация высокочувствительного С-реактивного белка снижалась на 37%, а уровень ЛПНП — на 50% (с 2,8 до 1,4 ммоль/л). В итоге статин уменьшал сумму осложнений — инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и смерть от сердечно-сосудистых причин — на 44% ($p<0,00001$), частоту инфаркта миокарда — на 54% ($p=0,0002$), инсульта — на 48% ($p=0,002$), реваскуляризации артерий — на 46% ($p<0,0001$) и общую смертность — на 20% ($p=0,02$). В группах розувастатина и плацебо существенно не различались частота любых побочных эффектов — 15,2 и 15,5% ($p=0,60$), миопатии — 0,1 и 0,1% ($p=0,82$), рабдомиолиза — 1 случай и 0 случаев, уровень гликозилированного гемоглобина A1c — 5,9 и 5,8% ($p=0,79$). Смертность от рака оказалась достоверно ниже при применении статина по сравнению с плацебо — 0,4 и 0,7% ($p=0,02$) [15].

Таким образом, длительное и выраженное снижение уровня ЛПНП — чрезвычайно эффективное и безопасное мероприятие первичной профилактики ССО. Не следует ждать развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, людям с высоким риском ССО целесообразно назначать статин по возможности раньше — с целью первичной профилактики.

Так, больные артериальной гипертензией без других ССЗ, но с высоким суммарным риском ССО (например, курящие, с отягощенной наследственностью, дислипидемией и др.) должны рассматриваться в качестве кандидатов для лечения статинами даже при отсутствии повышения уровней общего холестерина и ЛПНП [5]. Данные крупных современных метаанализов подтверждают, что у больных сахарным диабетом статины влияют на прогноз столь же эффективно, как и при отсутствии диабета, а у пожилых людей (до 80 лет) снижают смертность не хуже, чем у лиц среднего возраста [16].

Выраженное снижение уровня ЛПНП (менее 1,7 ммоль/л) не только останавливает прогрессирование атеросклероза, но и способствует обратному его развитию по данным ультразвукового исследования сонных артерий, внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий и количественной коронарной ангиографии [17–19]. При этом степень увеличения просвета коронарных артерий оказалась небольшой — в среднем всего 1,3%. Между тем статины влияют не только на объем, но и на состав атеросклеротической бляшки [20]. По данным магниторезонансной томографии высокого разрешения, двухлетнее применение розувастатина даже в минимальной терапевтической дозе 5 мг/сут сопровождалось уменьшением объема некротического ядра атеросклеротических бляшек с высоким содержанием липидов. Одновременно в них происходило существенное увеличение количества фиброзной ткани [21]. Можно полагать, что такие изменения в структуре атеросклеротических бляшек должны обеспечивать большую их стабильность, снижая риск атеротромботических осложнений.

У больных с сахарным диабетом или метаболическим синдромом обычно выявляется близкий к нормальному уровень ЛПНП при высокой концентрации атерогенных мелких плотных частиц этой фракции липопротеидов, а также повышение уровня триглицеридов в сочетании со снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [22]. Для данной категории пациентов характерно увеличение апоВ-содержащих ЛПНП, являющихся основными транспортерами холестерина в периферические ткани, в том числе в артериальную стенку. АпоВ — более точный маркер развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, чем уровень ЛПНП, если концентрация последних близка к норме [23, 24]. Это положение нашло подтверждение при анализе результатов исследования INTERHEART, причем лучшим предиктором инфаркта миокарда оказалось соотношение апоВ/аполипопротеид А-I [25]. Добиться снижения апоВ менее 2,3 ммоль/л часто сложнее, чем уровня ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, однако интенсивная терапия статинами позволяет достичь обеих этих целей [26].

ХОТЕЛИ КАК ЛУЧШЕ, А ПОЛУЧИЛОСЬ...

Еще одна задача, которую следует решать в ходе профилактики и лечения атеросклероза — повышение уровня ЛПВП более 1 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л — у женщин [27, 28]. Лучший способ достижения желаемого изменения этого показателя — модификация образа жизни, включающая снижение массы тела, особенно с помощью физической нагрузки [29], и отказ от курения [30]. Уровень антиатерогенных ЛПВП повышается при лечении фибратами, никотиновой кислотой или статинами. У пациентов с так называемой «диабетической дислипидемией» (сочетание близкого к нормальному уровня ЛПНП с повышением концентрации триглицеридов и снижением ЛПВП) терапия фибратами позволяет достичь снижения частоты ССО [31]. Однако доказательная база в отношении улучшения прогноза больных сахарным диабетом с помощью статинов несопоставимо весомее, поэтому им должно отдаваться предпочтение [22, 32]. Только при уровне триглицеридов более 5,6 ммоль/л из-за высокого риска панкреатита рекомендуется начинать липид-снижающую терапию с фибратов [33].

Применение по-настоящему эффективных доз никотиновой кислоты (2–8 г/сут) крайне затруднительно вследствие развития хорошо известных побочных эффектов. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на липидный обмен ограничивается сравнительно слабым снижением уровня триглицеридов.

Неудачей закончилась попытка улучшить прогноз пациентов с высоким риском развития ССО (с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, инсультом, заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом в анамнезе) при помощи торцетрапиба в исследовании ILLUMINATE. Торцетрапиб подавляет активность белка — переносчика эфиров холестерина, в результате чего отмечается повышение концентрации ЛПВП на 60–100% и снижение ЛПНП на 20%. Всем 15 067 лицам, включенным в исследование, подбирали дозу аторвастатина, которая позволяла достигать уровня ЛПНП менее 2,6 ммоль/л. Затем пациентов рандомизировали для дополнительного приема торцетрапиба по 60 мг/сутки ($n=7533$) или плацебо ($n=7534$). В группе торцетрапиба уровень ЛПВП повышался в среднем на 72%, а ЛПНП и триглицеридов снижался на 25 и 9% соответственно. Несмотря на это частота ССО увеличивалась на 25% ($p=0,001$), а общая смертность — на 58% ($p=0,006$). Отмечалось повышение смертности как от сердечно-сосудистых, так и других причин, но число онкологических и инфекционных заболеваний в сравнивавшихся группах существенно не различалось. По неизвестной причине у больных, получавших торцетрапиб, повышались уровни альдостерона и систолического артериального давления в среднем на 5,4 мм рт. ст. [34].

Разочарованием закончилось и исследование ENHANCE, в котором участвовали 720 больных

(средний возраст 46 лет) с семейной гиперхолестеринемией. В работу включались только пациенты с уровнем ЛПНП 5,43 ммоль/л и более. Во всех случаях проводилось лечение симвастатином в дозе 80 мг/сут, к которому добавляли селективный ингибитор всасывания холестерина эзетимиб в дозе 10 мг/сут ($n=357$) или плацебо ($n=363$). В группе комбинированной терапии уровень ЛПНП снижался в среднем на 58%, тогда как при монотерапии — на 41%. Однако в течение 24 мес лечения в первой из групп не отмечалось статистически значимого изменения толщины интимы-медии сонных и бедренных артерий в сравнении с контролем по данным ультразвукового исследования [35].

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Кроме анализа вероятной частоты ССО с помощью оценки известных демографических и клинических признаков сегодня появилась возможность уточнения индивидуального риска у конкретных пациентов путем применения дополнительных методов исследования. Ряд инвазивных методик визуализации позволяет выявлять значительные, но еще бессимптомные атеросклеротические поражения при «умеренном риске» ССО, рассчитанном традиционным способом. Фактически этим больным требуется назначение агрессивной липидснижающей терапии.

С помощью компьютерной томографии сердца можно изучать степень кальцификации коронарных артерий, тесно коррелирующую с атеросклеротическими изменениями. В популяционных исследованиях доказана прогностическая роль отложения кальция в коронарных артериях у бессимптомных людей [36, 37]. Однако современные рекомендации не поддерживают применение компьютерной томографии в качестве рутинного метода скрининга в отсутствие клинических симптомов [5, 38].

Выполняя компьютерную томографию и позитронно-эмиссионную томографию у одного и того же больного, удастся одновременно оценивать выраженность стенозирования коронарной артерии и его физиологическую значимость — региональную перфузию миокарда [39]. Магниторезонансная томография позволяет исследовать строение стенки коронарной артерии, идентифицировать уязвимые атеросклеротические бляшки [40, 41]. Оптическая когерентная томография может применяться с целью дифференцирования особенностей состава и, следовательно, уязвимости бляшки — фиброзная, кальцинированная, богатая липидами [42]. Эти дорогостоящие диагностические технологии используются для уточнения диагноза у пациентов с высоким риском осложнений, серьезной клинической симптоматикой с целью индивидуального выбора лечебной тактики.

Традиционная коронарная ангиография позволяет оценивать только просвет артерий, но не выявляет атеросклеротические бляшки, растущие снаружи от просвета сосуда, что, однако, совсем не

снижает риска разрыва их покрышки и образования окклюзирующего тромба. Напротив, внутрисудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий дает возможность наиболее точно измерять как просвет коронарной артерии, так и всю ее стенку, включая бляшки любой формы [43].

Практически только ультразвуковое исследование сонных артерий в В-режиме с измерением толщины комплекса интима-медиа реально может применяться в качестве метода скрининга пациентов с высоким риском ССО [44]. Таким способом удается диагностировать атеросклеротическое поражение на любой стадии процесса. Толщина интимы-медии сонных артерий увеличивается с возрастом, при артериальной гипертензии, повышенном уровне общего холестерина и снижении концентрации ЛПВП [45]. Длительное наблюдение за бессимптомными людьми в проекте ARIC и Роттердамском исследовании выявило отчетливую прямую зависимость между толщиной интимы-медии и частотой развития инфаркта миокарда или инсульта [45, 46]. Поэтому неинвазивная методика измерения толщины интимы-медии должна внедряться в широкую клиническую практику с целью выявления контингента, нуждающегося в проведении интенсивного терапевтического вмешательства, включая применение статинов [47, 48]. В этом отношении показательны результаты длительного наблюдения за людьми, имевшими с детского возраста (3–18 лет) избыточную массу тела. Уже по достижении 24–39-летнего возраста они демонстрировали значительно более выраженное атеросклеротическое поражение сонных артерий по данным ультразвукового исследования толщины интимы-медии, то есть давно нуждались в проведении активных профилактических мероприятий [49].

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ ИЛИ ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ?

Статины — одно из главных достижений современной медицины. Первоначальные представления об их эффективности ограничивались мнением о стабилизации и уменьшении размеров атеросклеротических бляшек, но они не нашли быстрого подтверждения. При этом было показано, что статины оказывают выраженные эффекты на эндотелиальную функцию и состав атеросклеротических бляшек, включающие уменьшение воспаления, увеличение количества более стабильной фиброзной ткани и уменьшение богатого липидами ядра в составе бляшки. Многие из этих изменений связывались с повышением биодоступности в сосудистой стенке вырабатываемого эндотелием оксида азота [50, 51]. Эндотелий — аутокринный и паракринный орган, регулирующий ряд функций — способен предупреждать развитие атеросклероза. Каково соотношение влияния терапии статинами на размеры и состав атеросклеротических бляшек, а также функцию эндотелия? От ответа на этот вопрос зависит понимание меха-

низмов снижения частоты ССО при коррекции факторов риска.

Трудно исключить, что плеiotропные эффекты статинов обусловлены снижением уровня ЛПНП и/или повышением уровня ЛПВП [52]. Против этого представления свидетельствует отсутствие убедительных данных о снижении риска атеротромботических осложнений при приеме фибратов или эзетимиба, снижающих уровень ЛПНП на 10–20 и 12–19%, повышающих концентрацию ЛПВП на 10–20 и 1–3% соответственно [53]. В пользу этого предположения говорят данные о сходном улучшении поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (показатель эндотелиальной функции) и снижении уровня С-реактивного белка при равном уменьшении ЛПНП на фоне приема 80 мг/сут симвастатина или комбинации 10 мг/сут симвастатина и 10 мг эзетимиба [54].

Еще недавно существовало представление о том, что однажды начатое лечение статинами утрачивает всякий смысл, если не будет продолжаться всю оставшуюся жизнь. Анализ результатов отдаленного наблюдения за пациентами, принимавшими статины в проектах 4S и WOSCOPS в течение 5–6 лет, показал, что и через 10 лет после выхода из исследований у них наблюдалось значительное снижение смертности от ССЗ, тогда как смертность от других причин достоверно не изменялась по сравнению с больными, получавшими плацебо [55]. Следовательно, регулярное применение статинов в течение нескольких лет уже обеспечивает больным устойчивое прогностическое преимущество.

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ДОЛЖНА БЫТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ

В случае возникновения эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки существенное влияние на процесс тромбообразования и прогноз оказывает антитромбоцитарная терапия. Применение аспирина, а также клопидогреля признается обязательным при развитии инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST [56], острых коронарных синдромов без подъемов сегмента ST [57, 58], у больных, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам [59].

Литература

1. World Health Organization. Fact sheet no. 317. Cardiovascular diseases. February 2007 // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>
2. Mathers C. D., Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002–2030: data sources, methods and results // Evidence and Information for Policy Working Paper. World Health Organization, October 2005.
3. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Unpuu et al. // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 937–952.
4. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. C. Steg, E. M. Ohman et al. // *JAMA*.— 2006.— Vol. 295.— P. 180–189.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. // *Atherosclerosis*.— 2007.— Vol. 194.— P. 1–45.
6. 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

Однако попытка применения двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин — 75–162 мг/сут и клопидогрель — 75 мг/сут) с целью первичной профилактики у пациентов с различными факторами риска ССО в исследовании CHARISMA привела к повышению сердечно-сосудистой смертности по сравнению с монотерапией аспирином (3,9 против 2,2%; $p = 0,01$). Только у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных, церебральных или периферических артерий комбинация аспирина с клопидогрелем превзошла аспирин по этому показателю (6,9 против 7,9%; $p=0,046$) [60].

Назначение аспирина в дозе 100 мг/сут с целью первичной профилактики ССО снижает риск развития инфаркта миокарда (но не инсульта) и сопровождается увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений, требующих гемотрансфузии. Эффективность первичной профилактики ССО аспирином выше у мужчин, а также у женщин в возрасте 65 лет и старше [61]. Не следует забывать о соблюдении мер безопасности — назначение аспирина больным артериальной гипертензией, не достигшим устойчивого контроля артериального давления, может повышать риск геморрагического инсульта.

К настоящему времени накоплен большой объем убедительных доказательств возможности предотвращения ССО атеросклероза. На них основываются регулярно обновляемые рекомендации комитетов экспертов авторитетных научных обществ. Проблемой остается внедрение современных эффективных методов диагностики, профилактики и лечения в реальную клиническую практику. Эффективное предупреждение ССО у больных с высоким риском невозможно без установления партнерских взаимоотношений между врачом и пациентом. Необходимо находить время на разъяснение больному последствий наличия у него факторов риска и настойчиво предлагать доступную программу их индивидуальной коррекции. Осознание пациентом предоставляемой врачом информации будет способствовать приверженности больного профилактическим и лечебным мероприятиям, обеспечивающим снижение частоты ССО.

- in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486–2497.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // Eur. Heart. J.— 2007.— Vol. 28.— P. 1462–1536.
 8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1267–1278.
 9. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy / C. P. Cannon, B. A. Steinberg, S. A. Murphy et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 48.— P. 438–445.
 10. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy, J. L. Cleeman, C. N. Merz et al. // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 227–239.
 11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al. // Eur. Heart. J.— 2008.— Vol. 29.— P. 2388–2442.
 12. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios et al. // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 357.— P. 2248–2261.
 13. GISSI-HF investigators. Effect of *n*-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo controlled trial // Lancet.— 2008; published online Aug 31. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
 14. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo controlled trial // Lancet.— 2008; published online Aug 31. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
 15. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. H. Fonseca et al. // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 359.— P. 2195–2207.
 16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // Lancet.— 2008.— Vol. 371.— P. 117–125.
 17. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi et al. // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— P. 1556–1565.
 18. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, I. Sipahi et al. // JAMA.— 2007.— Vol. 297.— P. 499–508.
 19. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden / C. M. Ballantyne, J. S. Raichlen, S. J. Nicholls et al. // Circulation.— 2008.— Vol. 117.— P. 2458–2466.
 20. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound / M. Kawasaki, K. Sano, M. Okubo et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2005.— Vol. 45.— P. 1946–1953.
 21. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial / H. R. Underhill, C. Yuan, X. Q. Zhao et al. // Am. Heart. J.— 2008.— Vol. 155.— P. 584–584.
 22. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart. J.— 2007.— Vol. 28.— P. 88–136.
 23. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel / P. J. Barter, C. M. Ballantyne, R. Carmena et al. // J. Intern. Med.— 2006.— Vol. 259.— P. 247–258.
 24. Sacks F. M. The apolipoprotein story // Atherosclerosis Suppl.— 2006.— Vol. 7.— P. 23–27.
 25. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / M. J. McQueen, S. Hawken, X. Wang et al. // Lancet.— 2008.— Vol. 372.— P. 224–233.
 26. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II / C. M. Ballantyne, M. Bertolami, H. R. Hernandez Garcia et al. // Am. Heart. J.— 2006.— Vol. 151.— P. 975–975.
 27. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events / P. Barter, A. M. Gotto, J. C. LaRosa et al. // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 357.— P. 1301–1310.
 28. Patterns and prognostic implications of low high-density lipoprotein levels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / M. T. Roe, F.-S. Ou, K. P. Alexander et al. // Eur. Heart. J.— 2008.— Vol. 29.— P. 2480–2488.
 29. Rashid S., Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism // Obesity (Silver Spring).— 2007.— Vol. 15.— P. 2875–2888.
 30. Maeda K., Noguchi Y., Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis // Prev. Med.— 2003.— Vol. 37.— P. 283–290.
 31. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes

- mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial / A. Keech, R. J. Simes, P. Barter et al. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366.— P. 1849–1861.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008 // *Diabetes Care*.— 2008.— Vol. 31, Sup. 1.— P. 12–54.
 33. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / S. C. Jr. Smith, J. Allen, S. N. Blair et al. // *Circulation*.— 2006.— Vol. 113.— P. 2363–2372.
 34. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events / P. J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2109–2122.
 35. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia / J. J. P. Kastelein, F. Akdim, E. S. G. Stroes et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 1431–1443.
 36. Brazaitis M., O'Malley P. C. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46.— P. 807–814.
 37. Prognostic value of coronary artery calcium screening in asymptomatic smokers and nonsmokers / L. J. Shaw, P. Raggi, T. Q. Callister et al. // *Eur. Heart. J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 968–975.
 38. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000. Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) / P. Greenland, R. O. Bonow, B. H. Brundage et al. // *Circulat.*— 2007.— Vol. 115.— P. 402–426.
 39. Di Carli M. F., Dorbala S. Integrated PET/CT for cardiac imaging // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*.— 2006.— Vol. 50.— P. 44–52.
 40. Stehning C., Boerner P., Nehrke K. Advances in coronary MRA from vessel wall to whole heart imaging // *Magn. Reson. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 6.— P. 157–170.
 41. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment / T. Saam, T. S. Hatsukami, N. Takaya et al. // *Radiol.*— 2007.— Vol. 244.— P. 64–77.
 42. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status / B. D. MacNeill, H. C. Lowe, M. Takano et al. // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— Vol. 23.— P. 1333–1342.
 43. Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression / C. Berry, P. L., L'Allier, J. Cregoire et al. // *Circulat.*— 2007.— Vol. 115.— P. 1851–1857.
 44. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs et al. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 23.— P. 75–80.
 45. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study / M. L. Bots, A. W. Hoes, P. J. Koudstaal et al. // *Circulat.*— 1997.— Vol. 96.— P. 1432–1437.
 46. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 / L. E. Chambless, G. Heiss, A. R. Folsom, et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 1997.— Vol. 146.— P. 483–494.
 47. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis / Groot E. de, Leuven S. I. van, R. Duivenvoorden et al. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*— 2008.— Vol. 5.— P. 280–288.
 48. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2008.— Vol. 21.— P. 93–111.
 49. Lifetime body mass index and later atherosclerosis risk in young adults: examining causal links using Mendelian randomization in the Cardiovascular Risk in Young Finns study / M. Kivimaki, G. D. Smith, N. J. Timpson et al. // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 2552–2560.
 50. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis / J. G. Robinson, B. Smith, N. Maheshwari, H. Schrott // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46.— P. 1855–1862.
 51. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 49.— P. 2003–2009.
 52. Kinlay S. Potential vascular benefits of statins // *Am. J. Med.*— 2005.— Vol. 118 (Suppl. 12A).— P. 62–67.
 53. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia / M. H. Davidson, T. McGarry, R. Bettis et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 2125–2134.
 54. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease / M. Settergren, F. Bohm, L. Ryden, J. Pernow // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 1753–1760.
 55. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study / I. Ford, H. Murray, C. J. Packard et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 1477–1486.
 56. 2007 focused update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines / E. M. Antman, M. Hand, P. W. Armstrong et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— Vol. 51.— P. 210–247.
57. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology / J.-P. Bassand, C. W. Hamm, D. Adrissino et al. // Eur. Heart J.— 2007.— Vol. 28.— P. 1598–1660.
58. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) / J. L. Anderson, C. D. Adams, E. M. Antman et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2007.— Vol. 50.— P. 157.
59. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines / S. B. King, S. C. Jr. Smith, J. W. Jr. Hirshfeld et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— Vol. 51.— P. 172–209.
60. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D. L. Bhatt, K. A. Fox, W. Hacke et al. // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 1706–1717.
61. Zimarino M., De Caterina R. Long-term treatment strategies for atherothrombotic disease: do platelets define the course? // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 10 (Suppl I).— P. 8–13.

Поступила 12.12.2008