

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Д-р мед. наук Т. Н. АМБРОСОВА

Харьковский национальный медицинский университет

Представлен обзор современных групп гиполипидемических препаратов, применяемых для медикаментозной коррекции атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме на основе анализа результатов клинических рандомизированных исследований. Рассмотрены перспективные направления комбинации различных групп липидснижающих препаратов на основании данных доказательной медицины.

Ключевые слова: метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, гиполипидемические препараты.

Современная терапевтическая стратегия коррекции сердечно-сосудистых заболеваний базируется на интегрированной мультидисциплинарной идентификации факторов риска, оценке их прогностической значимости и эффективности в контексте прогноза развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений.

Метаболический синдром (МС) является мультифакторным, сочетая факторы, ассоциированные с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Основными компонентами МС являются атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, повышенный уровень глюкозы плазмы, протромботическое и провоспалительное состояния [1].

В клинической практике широкое применение получило определение МС по классификации АТР-III (Национальной образовательной программы по холестерину США) [2].

Согласно этой классификации наличие 3 из 5 компонентов позволяет установить МС (абдоминальное ожирение (АО) – окружность талии для мужчин > 102 см, для женщин > 88 см; гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л; низкий уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): < 1 ммоль /л для мужчин и < 1,3 для женщин; артериальная гипертензия (АГ) > 130/85 мм рт. ст.; гипергликемия > 6,1 ммоль/л). Обращает на себя внимание жесткий подход к уровню артериального давления.

Вместе с тем Международная федерация диабета (IDF) в 2005 г. представила обновленные критерии МС, рассматривая в качестве главного компонента центральное ожирение (для европейцев окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин (дополнительно выделены этнические специфические критерии для других групп) в сочетании с любыми двумя из четырех критериев: гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л или специфическое лечение этого вида дислипидемии; низкий уровень ХС ЛПВП: < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 у женщин или специфическое лечение

этого вида дислипидемии; АГ > 130/85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ; гипергликемия > 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД [3].

Как один из ведущих метаболических факторов в развитии МС рассматриваются липидные нарушения. Термин «атерогенная дислипидемия» обозначает комбинацию нарушений соотношения липидных фракций, что приводит к патоморфологическим изменениям сосудистой стенки в виде атеросклероза и прогрессированию атеросклероз-ассоциированных заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), МС.

Атерогенная дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В (АпоВ), увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем свободных (неэстерифицированных) жирных кислот плазмы и выраженным повышением содержания липопротеидов (ЛП), богатых триглицеридами (ТГ).

Среди всех классов ЛП в генезе атеросклеротического поражения артерий клиницисты акцентируют внимание на ЛПНП и ЛПВП, поскольку именно данные классы ЛП на взаимоотношениях pro и contra играют главную роль в формировании и дестабилизации атеромы.

ЛПНП синтезируются в печени и являются основным транспортером (до 70%) ХС в различные органы и ткани. Функциональным аполипопротеином выступает белок АпоВ-100. Повышение концентрации ЛПНП в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, этилогически связано с атеросклерозом. Способность ЛПНП проникать и кумулироваться в интима артерий присуща в первую очередь модифицированным – окисленным ЛПНП, формирующимся в процессе транспорта через эндотелий. Окисленные ЛПНП участвуют в двух основных патогенетических механизмах формирования дислипидемии: во-первых, нарушается их взаимодействие

с рецепторами печени, во-вторых, они становятся активными хемоаттрактантами (лигандсвязывающими агентами) для моноцитов. В результате активации моноцитов происходит их транспорт в субэндотелиальное пространство сосуда, где они, превращаясь в макрофаги, фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки — основной морфологический субстрат атеромы. Макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате формируется патологический каскад, усиливающий процессы проницаемости эндотелия и роста атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге ведет к сужению просвета сосуда и разрыву бляшки с образованием внутрисосудистого тромба [4].

ЛПВП синтезируются преимущественно в печени и являются единственной антиатерогенной фракцией. Это свойство ЛПВП связано с их способностью эвакуировать ХС из сосудистой стенки («обратный транспорт ХС»), тканей (ЛПВП транспортируют 20–30 % ХС) [4]. Считается, что ЛПВП снижают скорость окисления ЛПНП, уменьшают проявления эндотелиальной дисфункции. Уровень ХС ЛПВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза: чем ниже содержание ЛПВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.

Комбинация липидных нарушений способствует высокому риску развития атеросклероза. Модификация образа жизни (немедикаментозная коррекция — диета, физическая нагрузка, отказ от вредных привычек) способствует коррекции дислипидемии и, соответственно, снижает риск развития атеросклероза и его осложнений. Однако если модификация образа жизни не приводит к нормализации метаболических параметров, то возникает необходимость применения медикаментозных методов коррекции — гиполипидемических препаратов.

С позиций доказательной медицины в современной клинической практике применяют четыре основных класса гиполипидемических препаратов, поскольку только у данных групп препаратов доказана их способность улучшать прогноз течения ИБС, т. е. позитивно влиять на конечные точки — снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития фатальных и нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. Основными препаратами для коррекции повышенных уровней АпоВ, который тесно связан с ЛПНП, и/или лечения атерогенной дислипидемии являются: ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и агонисты PPAR- α (фибраты). Следует заметить, что пока не установлено влияния гиполипидемических препаратов на другие метаболические факторы при МС,

Основные свойства гиполипидемических препаратов и прогноз развития сердечно-сосудистых событий

Группы препаратов	Действие на липиды	Побочные эффекты	Противопоказания	Влияние на прогноз
Статины	Снижают ЛПНП на 18–55 % Повышают ЛПВП на 5–15 % Снижают ТГ на 7–30 %	Миопатия, повышение трансаминаз	Острые и хронические заболевания печени	Снижение общей смертности, частоты ИБС, инсульта
Секвестранты жирных кислот	Снижают ЛПНП на 15–30 % Повышают ЛПВП на 3–5 % ТГ не изменяются	Диспепсия, снижение реабсорбции других препаратов	Гипертриглицеридемия	Снижение смертности от ИБС
Никотиновая кислота	Снижают ЛПНП на 5–25 % Повышают ЛПВП на 15–35 % Снижают ТГ на 20–50 %	Чувство жара, гипергликемия, подагра, гепатотоксичность	Хронические заболевания печени, подагра, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Снижение частоты коронарных событий
Фибраты	Снижают ЛПНП на 5–20 % Повышают ЛПВП на 10–20 % Снижают ТГ на 20–50 %	Диспепсия, желчнокаменная болезнь, миопатия		Снижение частоты коронарных событий
Блокаторы обратного всасывания ХС	Снижают ЛПНП на 15 % ЛПВП и ТГ не изменяются	Диспепсия	Неизвестно	Неизвестно
СЕТР-ингибиторы	Снижают ЛПНП на 15 % Повышают ЛПВП на 50–60 %	Повышение АД	Неизвестно	Увеличение(!) общей смертности

Примечание. Обозначения приведены в тексте.

но вместе с тем доказательная база по снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении гиполипидемических препаратов сформирована [5].

В Европейских [6] и Американских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [7] внимание врачей общей практики акцентировано на необходимости жесткого контроля наиболее атерогенной фракции — ХС ЛПНП. На основе клинических исследований было продемонстрировано, что снижение ЛПНП на 1% уменьшает риск ИБС на 1%, а повышение уровня ЛПВП на 1% снижает риск ИБС на 3% [8].

Статины. Механизм действия статинов связан с блокадой фермента ГМГ-КоА редуктазы, блокадой ранней реакции биосинтеза ХС, повышением количества мембранных рецепторов к ЛПНП, понижением концентрации ХС в крови. Они зарегистрированы как препараты, снижающие ЛПНП. В зависимости от применяемой дозы статина вызывают снижение уровня АпоВ на 30–50%, что сопровождается уменьшением риска основных коронарных событий на 30–50% [1], большая часть снижения риска является вторичной по отношению к снижению ЛП, содержащих АпоВ [9].

Некоторые исследователи [10] рассматривают и противовоспалительное действие статинов, которое является дополнительным и не зависит от их влияния на общую концентрацию АпоВ. Данные утверждения связаны со снижением С-реактивного белка, являющегося маркером воспалительных процессов, что может рассматриваться дополнительным критерием при назначении при МС для коррекции провоспалительных состояний.

Уменьшение содержания ЛП, в состав которых входит АпоВ, при применении умеренных (стандартных) доз статинов снижает риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на 30–40%. У пациентов с МС и СД 2-го типа эффективность снижения ЛП, содержащих АпоВ на фоне приема статинов значительно уменьшает риск развития осложнений диабета [11], а в когорте пациентов с ИБС статистически значимое снижение АпоВ способствует минимизации риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

В настоящее время предпринимаются усилия для повышения эффективности статинов без увеличения частоты их побочных эффектов при разработке более эффективных препаратов. Другое направление разработки новых препаратов и схем терапии — комбинирование статина с другим гиполипидемическим препаратом, например секвестрантом желчных кислот или блокатором абсорбции ХС — эзетимибом.

Сегодня доступен препарат, который представляет собой комбинацию статина и эзетимиба, что соответствует принципу уменьшения количества препаратов для коррекции отдельного фактора риска за счет совмещения нескольких препаратов в одной лекарственной форме. Недавно было показано, что комбинация эзетимиба со статином

в стандартной дозе снижает уровень С-реактивного белка в той же степени, что и статины в высокой дозе [13, 14].

Имеется много доказательств, полученных в тщательно проведенных рандомизированных клинических исследованиях и обосновывающих назначение статинов в качестве основной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с данными мета-анализа независимых исследований (4S, HPS, ASCOT-LLA, CARDS, 4D), опубликованного в 2005 г., снижение риска ИБС на фоне приема статинов в среднем составило 23% (от 11 до 51%). Тем не менее статины не устраняют риск, связанный с низким уровнем ЛПВП или другими проявлениями МС, не было также достоверно установлено значимое снижение риска у пациентов с СД 2-го типа.

Активно обсуждается проблема раннего применения гиполипидемических препаратов жизни для замедления прогрессирования атеросклероза. Научное обоснование данной стратегии основано на предположении о том, что чем раньше начнется гиполипидемическая терапия, тем больше будет снижение риска в отдаленном периоде. Это особенно актуально для больных с МС, у которых высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочном периоде. Вместе с тем данная концепция требует уточнения и проведения масштабных клинических исследований.

Секвестранты или сорбенты желчных кислот (СЖК) — холестирамин и колестипол применяются для лечения дислипидемии более 30 лет и представляют собой анионообменные смолы (полимеры), не растворимые в воде и не всасывающиеся в кишечнике. Основной механизм действия СЖК заключается в связывании ХС и желчных кислот, которые синтезируются из ХС в печени. Около 97% желчных кислот реабсорбируются из просвета кишечника и по системе портальной вены попадают в печень, а затем вновь выделяются с желчью. Этот процесс называется энтерогепатической циркуляцией, СЖК ее «разрывают», что приводит к дополнительному образованию желчных кислот и обеднению печени ХС. Следствием этого является компенсаторное повышение активности В/Е-рецепторов, захватывающих ЛПНП, и понижение уровня ХС в крови.

При терапии СЖК уровень общего ХС понижается на 10–15%, а ХС ЛПНП — на 15–20%. Одновременно наблюдается небольшое (на 3–5%) повышение уровня ХС ЛПВП. Содержание ТГ либо не изменяется, либо увеличивается, что объясняется компенсаторным увеличением синтеза ЛПОНП. Это вынуждает с большой осторожностью подходить к назначению холестирамина и колестипола больным с сопутствующей гипертриглицеридемией. Идеальными кандидатами для лечения СЖК являются пациенты с «чистой» гиперхолестеринемией, т. е. с гиперлипидемией IIa типа, которая встречается нечасто (примерно у 10% больных). Умеренная

гипертриглицеридемия (ТГ > 200 мг/дл) является относительным, а выраженная (ТГ > 400 мг/дл) — абсолютным противопоказанием к их назначению.

СЖК не всасываются в кишечнике и поэтому не вызывают системных токсических эффектов, что позволяет назначать их молодым пациентам, детям и беременным женщинам. В связи с абсорбцией желчных кислот и пищеварительных ферментов СЖК могут вызывать такие побочные эффекты, как запор, метеоризм, тяжесть в эпигастральной области. Желудочно-кишечный дискомфорт становится основным фактором, ограничивающим прием СЖК в высоких дозах.

Никотиновая кислота является традиционным гиполипидемическим средством, снижающим все липопротеины, содержащие АпоВ, и повышающим уровни ХС ЛПВП. Есть данные, что у пациентов с МС и СД 2-го типа никотиновая кислота снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [15], вместе с тем данный препарат не оказывает терапевтического эффекта на другие компоненты МС и поэтому используется как дополнительный в комбинации со статинами, поскольку эффективно повышает ЛПВП и снижает уровень ТГ в крови. Применение никотиновой кислоты усугубляет инсулинорезистентность и может усиливать гипергликемию у пациентов с СД 2-го типа, поэтому она не рассматривается как потенциальный препарат для модификации нелипидных факторов риска МС [15]. Недавнее внедрение комбинации статина и никотиновой кислоты в одном препарате, применяемом однократно, расширяет возможности коррекции множественных аномалий уровней ЛП при атерогенной дислипидемии без риска развития полипрагмазии [16].

Фиброевые кислоты (фибраты) являются антагонистами PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) — одного из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом, который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы. Выступая в качестве молекулярного сенсора эндогенных жирных кислот (ЖК) и их производных, этот лигандактивируемый фактор транскрипции регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, контролирующие гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма ЛП. Рецептор PPAR α также обладает плеiotропным противовоспалительным и антипролиферативным действием, а также подавляет проатерогенные эффекты накопления ХС в макрофагах путем стимуляции его выхода из клетки.

Активация PPAR α оказывает влияние на метаболизм липидов в печени посредством нескольких механизмов: стимулирует активность липопротеинлипазы, увеличивает окисление ЖК в печени и мышцах, увеличивает скорость катаболизма ЛПОНП и содержания ЛПВП, АпоАI и АII в крови, снижает секрецию ЛП с высоким содержанием ТГ.

В клинической практике для лечения атерогенной дислипидемии применяют гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, которые снижают уровень ТГ, трансформируют мелкие частицы в крупные и умеренно повышают уровень ХС ЛПВП. Фенофибрат также вызывает умеренное повышение уровня общего АпоВ.

Во многих клинических исследованиях доказано, что фибраты снижают риск основных коронарных событий, но их эффективность по уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий менее выражена, чем у статинов (в среднем риск развития сердечно-сосудистых событий снижается на 10–20%).

В последнее десятилетие проведен ряд крупных проспективных исследований (HHS, VIP, VANIT) [17], среди которых ведущее FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) с участием 9795 пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена. Эти исследования были посвящены сравнительному изучению влияния гиполипидемической терапии (статинами или фибратами) на уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Оказалось, что фибраты особенно эффективны у пациентов с СД 2-го типа и/или признаками МС и достоверно снижают высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [18].

Вследствие меньшей эффективности фибратов по сравнению со статинами их применение в качестве монотерапии у пациентов с МС считается нерациональным. Вместе с тем комбинированное применение фибратов со статинами более эффективно корригирует атерогенную дислипидемию при МС [19], но комбинированный препарат фибрата и статина пока не разработан.

Антагонисты PPAR α могут обладать противовоспалительными и атерогенными эффектами, не зависящими от снижения уровня липидов [19–21]. Пока не ясно, обуславливают ли эти эффекты снижение риска развития ИБС. Результаты клинических исследований указывают на то, что применение фибратов в основном эффективно у пациентов с МС и/или СД 2-го типа. Кроме того, снижение риска, наблюдаемое у пациентов с СД 2-го типа, трудно объяснить только изменениями уровня АпоВ. В настоящее время изучается вопрос о том, ведут ли фибраты к дополнительному снижению риска у пациентов с МС, превышающему возможное снижение риска на фоне лечения статинами.

В настоящее время активно изучаются новые препараты, разработанные с целью модификации уровней ЛП плазмы крови. Одним из самых перспективных классов являются препараты, которые повышают ХС ЛПВП за счет ингибирования белка — транспортера эфиров ХС, — ингибиторы протеина, переносящего эфиры ХС (ингибиторы ППЭХ). Его представитель торцетрапид был разработан для сочетанного применения со статинами. Ключевой вопрос при назначении комбинации

двух гиполипидемических препаратов: будет ли эта комбинация снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний более значимо, чем монотерапия статинами? **В настоящее время** проводятся клинические исследования этой комбинации с целью оценки ее эффективности в отношении замедления прогрессирования атеросклероза и снижения частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты клинического исследования ILLUSTRATE [22], проведенного в 2008 г., основаны на обследовании 910 пациентов, рандомизированных к торцетрапибу/аторвастатину или монотерапии аторвастатином. Изучалось соотношение между изменениями уровней ЛП и первичной конечной точкой ультразвукового исследования — изменением процентного объема атеромы. **В сравнении с монотерапией аторвастатином торцетрапиб повысил ХС ЛПВП на 61%, снизил ХС ЛПНП на 20%, повысил натрий сыворотки ($0,44 \pm 0,14$ ммоль/л, $p = 0,02$) и снизил калий ($0,11 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,0001$) сыворотки крови.** Несмотря на существенное увеличение ХС ЛПВП, не было обнаружено действия торцетрапиба на процентный объем атеромы. Результаты исследования позволили сделать вывод: у большинства леченных торцетрапибом пациентов не отмечена регрессия коронарного атеросклероза. Регрессия была обнаружена при наиболее высоких уровнях ХС ЛПВП. Торцетрапиб повышал

натрий сыворотки и снижал калий, что согласуется с альдостероноподобным действием, которое может объяснить отсутствие благоприятного эффекта во всей изучаемой когорте.

В исследовании RADIANCE [23] приняты участие 904 человека с семейной гиперхолестеринемией и 752 — со смешанной дислипидемией. Эти люди были рандомизированы к аторвастатину или к комбинации торцетрапиб — аторвастатин. Несмотря на выраженное повышение ХС ЛПВП, применение торцетрапиба ассоциировалось с неблагоприятными изменениями артериальной стенки. Вызванные торцетрапибом изменения электролитов и их ассоциация с повышением артериального давления и изменениями комплекса интима-медиа сонных артерий являются неблагоприятным сочетанием, негативно влияя на прогноз сердечно-сосудистой патологии.

Другие ингибиторы ППЭХ, находящиеся на стадии клинического изучения (анацетрапиб, дальцетрапиб), не демонстрируют такой побочной реакции, как повышение артериального давления, однако рекомендации относительно применения данных гиполипидемических препаратов еще требуют уточнения.

Таким образом, на основе данных доказательной медицины определяются направления разработки высокоэффективных липидснижающих препаратов, используемых в лечении метаболического синдрома.

Список литературы

1. Eckel R. H. The metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and therapy. Reviews the worldwide epidemiology, pathophysiology and management of the metabolic syndrome / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet // Lancet.— 2005.— Vol. 365.— P. 1415–1428.
2. 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.— Vol. 285.— P. 2486–2497.
3. Alberti K. G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1059–1062.
4. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. П. Никуличева.— СПб.: ПитерПресс, 1995.— 304 с.
5. Буеверова Е. Л. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина // Рос. мед. вестн.— 2008.— Т. XIII, № 4.— С. 3–10.
6. Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.— 2007.— Vol. 14, Suppl. 2.— P. E1–40.
7. Sidney C. S. 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 / C. S. Sidney, A. Jerilyn, N. B. Steven // Circulation.— 2006.— Vol. 113.— P. 2363–2372.
8. Linsel-Nitschke P. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease / P. Linsel-Nitschke, A. R. Tall // Nature. Rev. Drug Discov.— 2005.— Vol. 4.— P. 193–205.
9. 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). Final Report. The 2001 NCEP report sparked increased interest of the medical community in the metabolic syndrome. It led to new research as well as controversy about the clinical utility of the syndrome // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 3143–3421.
10. Ridker P. M. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease / P. M. Ridker // Clin. Cardiol.— 2003.— Vol. 26, Suppl. 3.— P. 39–44.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Documents the benefit of cholesterol lowering in high-risk patients including those with diabetes // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 7–22.
12. LaRosa J. C. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. LaRosa // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1425–1435.

13. *Kastelein J.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia (ENHANCE) / *J. Kastelein, F. Akdim* // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 1431–1443.
14. *Rossebo A. B.* Intensive lipid lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) / *A. B. Rossebo, T. R. Pedersen, K. Boman* // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1343–1356.
15. *Canner P. L.* Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Demonstrates the benefit of nicotinic acid in patients with impaired glucose tolerance and diabetes / **P. L. Canner, C. D. Furberg, M. L. Ter-rin** // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— Vol. 95.— P. 254–257.
16. *Bays H. E.* A Dvicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (ADVOCATE) / *H. E. Bays* // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 91.— P. 667–672.
17. *Rubins H. B.* Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Reports that gemfibrozil is particularly effective in cardiovascular risk reduction in patients with insulin resistance and diabetes / *H. B. Rubins, S. M. Grundy, G. L. Vega* // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 2597–2604.
18. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1849–1861.
19. *Grundy S. M.* Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). Shows the efficacy of the combination of statin and fenofibrate in improving the lipoprotein profile of patients with atherogenic dyslipidaemia / *S. M. Grundy, G. L. Vega, Z. Yuan* // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 98 (3).— P. 427–429.
20. *Fruchart J. C.* Peroxisome proliferator-activated receptor-activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis / *J. C. Fruchart, P. Duriez, B. Staels* // *Curr. Opin. Lipidol.*— 1999.— Vol. 10.— P. 245–257.
21. *Neve B. P.* PPAR agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages / *B. P. Neve* // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 207–212.
22. *Nicholls S. J.* Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition, High-Density Lipoprotein Raising, and Progression of Coronary Atherosclerosis. Insights From ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) / *S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, D. M. Brennan* // *Circulation.*— 2008.— Vol. 118.— P. 121–122.
23. *Vergeer M.* Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Torcetrapib and Off-Target Toxicity. A Pooled Analysis of the Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging With a New CETP Inhibitor (RADIANCE) Trials / *M. Vergeer, M. L. Bots, S. I. van Leuven* // *Circulation.*— 2008.— Vol. 118.— P. 144–145.

ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Т. М. АМБРОСОВА

Подано огляд сучасних груп гіполіпідемічних препаратів, що застосовуються для медикаментозної корекції атерогенної дисліпідемії при метаболічному синдромі на основі аналізу результатів клінічних рандомізованих досліджень. Розглянуто перспективні напрями комбінації різних груп ліпідзнижувальних препаратів на основі даних доказової медицини.

Ключові слова: метаболічний синдром, атерогенна дисліпідемія, гіполіпідемічні препарати.

THERAPEUTIC CORRECTION OF ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA AT METABOLIC SYNDROME

T. N. AMBROSOVA

Updated groups of hypolipidemic drugs used in drug correction of atherogenic dyslipidemia at metabolic syndrome are reviewed based on the analysis of the findings of clinical randomized trials. Prospective directions of combination of various groups of lipid reducing drugs are featured based on the findings of evidence-based medicine.

Key words: metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia, hypolipidemic drugs.

Поступила 25.06.2013