

Комбинированная липид-корректирующая терапия: выбор стратегии и тактики

Н.А. Козиолова

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Росздрава». Пермь, Россия

Combined lipid-lowering therapy: choosing strategy and tactics

N.A. Koziołova

E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) при использовании липид-корректирующей терапии — основное направление в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности согласно российским и международным рекомендациям. Холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды рассматриваются как вторичные цели при назначении гиполипидемических препаратов. Монотерапия статинами даже в высоких дозах и назначение других холестерин-снижающих средств позволяют достичь целевого уровня ХС ЛНП лишь в 30–50 % случаев. Анализ ряда опубликованных исследований показал, что для достижения целевых уровней ХС ЛНП более эффективно добавлять к статину дополнительное липид-корректирующее средство или назначать фиксированную комбинированную холестерин-снижающую терапию. Максимальное снижение ХС ЛНП обеспечивается при дополнительном назначении к статину эзетимиба или при использовании фиксированной комбинации — симвастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг в одной таблетке. В зависимости от клинической ситуации рассмотрены особенности назначения комбинированной липид-корректирующей терапии согласно существующим рекомендациям. Для достижения высокой приверженности больных холестерин-снижающим препаратам необходимо с пациентами обсуждать и рассчитывать их сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: комбинированная липид-корректирующая терапия, сердечно-сосудистый риск.

Achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) with lipid-lowering therapy is the main component of the complex cardiovascular risk reduction, according to the Russian and international clinical guidelines. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides are regarded as secondary targets for lipid-lowering therapy. High-dose statin monotherapy and combined therapy could achieve target LDL-CH levels only in 30–50 %. The available evidence demonstrates that to achieve target LDL-CH levels more effectively, statin should be combined with other lipid-lowering drugs, or fixed-dose combined lipid-lowering therapy should be prescribed. In particular, the maximal LDL-CH reduction is achieved when statin is combined with ezetimibe, or when the fixed-dose combination (simvastatin 20 mg and ezetimibe 10 mg) is used. Specific aspects of combined lipid-lowering therapy in various clinical situations are discussed, in accordance with current clinical guidelines. To improve lipid-lowering therapy compliance, patients should be involved into assessing their cardiovascular risk and discussing potential ways of risk reduction.

Key words: Combined lipid-lowering therapy, cardiovascular risk.

Современные рекомендации по предупреждению и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при использовании липид-корректирующей терапии предлагают в качестве основной мишени — холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

В Американской Национальной образовательной программе по холестерину 2004 ХС ЛНП выде-

ляют как первичную, основную мишень антидислипидемической терапии, при этом не преследуются цели в отношении ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ); общий ХС (ОХС) без ХС ЛВП (ХС неХВП) рассматривается как вторичная цель лечения при уровне ТГ > 200 мг/дл [1,2].

© Н. А. Козиолова, 2010
Тел./факс: (342) 221-71-13
e-mail: natasha@perm.raid.ru

[Н. А. Козиолова — зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, главный кардиолог МЗ Пермского края].

Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации и Американской Ассоциации сердца 2007 для больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) главная мишень липид-корректирующей терапии — ХС ЛНП, вторичные — ТГ и ХС ЛВП. При ТГ 200–499 мг/дл целью терапии становится ХС неХВП. Если ТГ >500 мг/дл, то только в этом случае снижение ТГ становится первостепенной задачей [3].

Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации при контроле липидов у взрослых больных СД-2 2008 ХС ЛНП — основная мишень липид-корректирующей терапии, особенно при сочетании с ССЗ [4].

В рекомендациях Американской Диабетологической Ассоциации и Американской Коллегии кардиологов 2008 для больных с высоким и очень высоким кардиометаболическим риском ХС ЛНП также рассматривается основной мишенью для липид-корректирующей терапии наряду с ХС неХВП и аполипопротеином В (Апо-В) [5].

В IV пересмотре Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в реальной клинической практике 2007 для больных с высоким риском сердечно-сосудистой смерти и для больных с низким риском основной целью липид-корректирующей терапии служат ХС ЛНП и ОХС [6]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской Ассоциации по изучению СД “Преддиабет, диабет и сердечно-сосудистые заболевания” первичной мишенью липид-корректирующей терапии является ХС ЛНП наряду с ОХС; ХС ЛВП, ТГ и соотношение ХС/ХС ЛВП — вторичными мишенями [7].

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) IV пересмотра “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” 2009 проведен анализ эпидемиологических исследований, рассматривающих связь липидных факторов с атеросклерозом и его осложнениями, и определены три принципиальные детерминанты высокого риска развития атеросклероза: прежде всего высокие уровни ХС ЛНП, а также апо-В, преобладание в спектре ЛНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС ЛВП (апо А-I) [8].

Результаты изучения исходов в ряде клинических исследованиях в настоящее время не рассматривают цели лечения относительно ХС ЛВП и ТГ.

Результаты недавнего систематического обзора и мета-анализа свидетельствуют о том, что терапия, направленная на повышение ХС ЛВП, не приводит к достоверному снижению заболеваемости и смертности, обусловленных ишемической болезнью сердца (ИБС). В анализ были включены 108 рандомизированных исследований с участием 299310 пациентов. Было показано, что в целом повышение ХС ЛВП сопровождается снижением

частоты ССЗ и смертности, однако это опосредовано сопутствующими изменениями уровней ХС ЛНП. При снижении ХС ЛНП на каждые 0,26 ммоль/л смертность от ИБС снижается на 7,2 %, риск событий ИБС — на 7,1 % и риск смерти от всех причин — на 4,4 %. Таким образом, увеличение ХС ЛВП не обязательно сопровождается положительными эффектами в отношении заболеваемости и смертности от ССЗ [9].

В исследовании MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) при обследовании 6814 здоровых мужчин и женщин 45–84 лет различной этнической принадлежности, в котором атеросклероз диагностировали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) СА и оценки коленно-плечевого индекса, эластичность артерий изучали по динамике диаметра СА во время сердечного цикла, было продемонстрировано, что для умеренного и выраженного атеросклероза по сравнению с минимальными атеросклеротическими изменениями, отношения шансов (ОШ) были положительными и достоверными для ХС ЛНП, но не для ХС ЛВП или ТГ [10].

Анализ результатов исследований TNT (Treating to New Targets) и IDEAL (Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering) с продолжительностью ~ 5 лет показал, что повышение уровней ТГ является чувствительным маркером риска рецидива сердечно-сосудистых событий (ССС) только у пациентов, принимающих статины, и особенно достигших целевых уровней ХС ЛНП [11].

В отношении ТГ также высказывают противоречивые мнения. Была выявлена достоверная ассоциация только между нетощаковыми уровнями ТГ и риском инфаркта миокарда (ИМ), ИБС, смерти у 7587 женщин и 6394 мужчин, наблюдавшихся с 1976–78 по 2004 гг. [12] При сравнении прогностической ценности тощаковых и нетощаковых уровней ТГ у 26509 участниц WHI (Women’s Health Initiative) тощаковые уровни ТГ не прогнозировали риск ССС в течение 11,4 лет наблюдения: отношения рисков 1,21 и 1,09, соответственно [12,13].

В 2009г в Японии предложена новая более эффективная модель прогнозирования риска ССЗ. Было выполнено исследование с участием 2634 человек в возрасте ≥ 40 лет. За когортой наблюдали в течение 14 лет и фиксировали частоту таких событий как инсульт, ИБС, ИМ, коронарную реваскуляризацию и внезапную смерть (ВС). Новая модель включала ХС ЛНП, ХС ЛВП, возраст, пол, систолическое артериальное давление (САД), СД-2 и курение, но не ТГ. Для этой модели характерна высокая точность прогнозирования риска [14].

Коррекция уровня ХС ЛНП, представленного в многочисленных рекомендациях, как основной мишени липид-корректирующей терапии, обеспечивающая снижение риска ССС, осуществляется согласно известной концепции по принципу “чем ниже, тем лучше” [15].

Эволюция назначения статинов показала необходимость достижения довольно низких целевых концентраций ХС ЛНП в зависимости от уровня риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Целевые уровни ХС ЛНП в программе NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) для больных очень высокого риска, больных СД в Европейских рекомендациях установлены < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), в Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена — < 100 мг/дл (2,0 ммоль/л) [2]. Но для больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, в рекомендациях ВНОК 2008 целевой уровень ХС ЛНП составляет 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) при оптимальном значении < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [16].

Достижение низких уровней ХС ЛНП возможно в условиях контрольных испытаний с участием не многих пациентов реальной клинической практики, в т.ч. больных с очень высоким исходным содержанием липидов, с комбинированными дислипидемиями (ДЛП), с сопутствующими заболеваниями, с побочными эффектами при назначении высоких доз статинов. У больных в реальной клинической практике на эффективность холестерин-снижающей терапии влияют многие факторы, так или иначе затрудняющие достижение современных терапевтических целей.

В исследовании REALITY (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) было показано, что среди больных, получавших статины, лишь 40,5 % достигали целевых уровней ХС ЛНП независимо от риска [17]. В исследовании, проведенном в Москве, только 29,8 % больных, лечившихся статинами, достигли целевых значений ХС ЛНП [18].

В США спустя 3 года после выпуска рекомендаций NCEP ATP III 2004 были получены данные о том, что сохраняется существенный разрыв между фактическими и оптимальными для профилактики ИБС уровнями липидов. После анализа данных 44052 лиц, исходно без ИБС, 877 из которых имели факторы риска (ФР) ИБС, лишь у 59 % участников был достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Препятствиями для более активной профилактики ИБС служили недостаточные информированность и приверженность врачей клиническим рекомендациям, неудовлетворительная приверженность пациентов назначенной терапии, непереносимость препаратов [19].

В исследовании MESA с участием 6814 человек без клинически выраженных ССЗ контроль липидного профиля по критериям NCEP ATP III осуществлялся у 75,2 % леченных лиц с ДЛП, и у 40,6 % — с нелеченной ДЛП. ДЛП реже контролировали у лиц с высоким или средним риском ССЗ, по сравнению с лицами из группы низкого риска [20].

При анализе результатов 46 коммерческих программ медстрахования и 148 программ Medicare

у женщин с недавно перенесенным острым коронарным событием вероятность достижения уровня ХС ЛНП ≤ 100 мг/дл была достоверно ниже, чем у мужчин: 47 % vs 56 % для коммерческих программ и 44 % vs 52 % для Medicare. У женщин с СД эти показатели составляли 39 % vs 44 % и 38 % vs 44 %, соответственно. Целевые уровни ХС ЛНП у пациентов с СД реже достигали афроамериканцы [21].

В исследовании DYSIS (DYSlipidemia International Study) было показано, что в Европе и Канаде целевых показателей ХС ЛНП достигают лишь 1/3 больных независимо от уровня ХС ЛВП и ТГ [22].

Каковы пути достижения целевых уровней ХС ЛНП?

Традиционным методом увеличения гиполипидемического эффекта в отношении ХС ЛНП является использование более высоких доз статинов. Однако здесь существуют определенные ограничения.

Хорошо известна закономерность, что удвоение дозы статина может обеспечить дополнительное снижение ХС ЛНП в среднем не более 6 % [23].

В исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) (Rosuvastatin vs Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin Across Dose Ranges) при сравнении эффективности различных доз розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина по снижению уровня ХС ЛНП у 2431 взрослых лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) (ХС ЛНП в среднем 4,9 ммоль/л) в течение 6 нед терапии было показано, что максимальное снижение ХС ЛНП достигается как при приеме минимальной дозы розувастатина 10 мг/сут. — 46 % в сравнении с исследуемыми низкими дозами других статинов, так и при приеме максимально высокой дозы розувастатина — 40 мг/сут. в сравнении с высокими дозами других статинов, но не превышающее в среднем 55 % [24]. При исходном уровне ХС ЛНП — 4,9 ммоль/л у больного с очень высоким риском ССО, даже назначение 40 мг/сут. розувастатина не обеспечит достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, т. к. требуется снизить этот показатель не на 55 %, а не менее чем на 63,3 %.

Более того, увеличение дозы статина ассоциируется с увеличением риска развития побочных эффектов при их приеме. Было показано, что увеличение дозы статинов у 6626 мужчин и 5943 женщин (925 человек из которых были в возрасте > 75 лет) повышало уровень креатинфосфокиназы (КФК) в 10 раз выше верхней границы нормы (ВГН) с 0,01–0,25 % до 0,3–2,2 % случаев по мере снижения ХС ЛНП [25].

В исследовании TNT у 18468 больных стабильной стенокардией при сравнении эффективности 10 мг/сут. и 80 мг/сут. аторвастатина было получено достоверно большее снижение ХС ЛНП на более высокой дозе и, соответственно, относительного

Таблица 1

Динамика ХС ЛНП на фоне различных комбинаций статинов с другими липид-корректирующими препаратами

Исследование	Комбинируемые препараты со старта	% снижения ХС ЛНП	Длительность терапии
SAFARI [33]	Симвастатин 20 мг/сут./фенофибрат 160 мг/сут.	31,2	18 нед.
COMBOS [34]	Симвастатин 40 мг/сут./ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты 4,0 г/сут.	37,2	8 нед.
ADVOCATE [35]	Статин/никотиновая кислота SR 2,0 г/сут.	42	16 нед.
HATS [36]	Статин/никотиновая кислота SR 2,4 г/сут.	43,2	36 мес.
ENHANCE [37]	Симвастатин 80 мг/сут./эзетимиб 10 мг/сут.	55,7	24 мес.
SANDS [38]	Симвастатин 20 мг/сут./эзетимиб 10 мг/сут.	58	24 мес.
Davidson MN, et al., 2006 [39]	Симвастатин 80 мг/сут./эзетимиб 10 мг/сут.	62,7	6 нед.
EXPLORER [40]	Розувастатин 40 мг/сут./эзетимиб 10 мг/сут.	69,8	6 нед.

Примечание: SAFARI (Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia), COMBOS (COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin); ADVOCATE (the ADVicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation), HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study), EXPLORER (Examination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone).

риска (ОР) развития ИМ в течение 5 лет наблюдения, но эти позитивные результаты ассоциировались с 6-кратным увеличением уровня печеночных трансаминаз [26].

Увеличение дозы статина также повышало риск развития побочных эффектов других препаратов за счет формирования лекарственных взаимодействий. Food and Drug Administration в феврале 2009г рекомендовала использовать дозу симвастатина, в т.ч. в комбинированных препаратах, не превышающую 20 мг/сут. при совместном назначении с амиодароном [27].

Анализ ряда опубликованных исследований показал, что для достижения целевых уровней ХС ЛНП можно использовать не только увеличение дозы статина или переход на более эффективный препарат в плане снижения ХС ЛНП — розувастатин 10 мг/сут., но и добавление к статину дополнительного липид-корректирующего агента или назначение фиксированной комбинированной холестерин-снижающей терапии. Использование таких режимов лечения для достижения целевого значения ХС ЛНП значительно отличается.

Назначение эзетимиба в дозе 10 мг/сут. к ранее применяемой терапии статинами обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП в среднем на 21,3 % у больных с первичной ГХС независимо от пола, возраста, расы и имеющих ФР ИБС [28]. В исследовании COMETS (COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome): удвоение дозы аторвастатина с 10 мг/сут. до 20 мг/сут. через 6 нед. лечения у 402 мужчин и женщин без СД и клинически значимого проявления атеросклероза с метаболическим синдромом (МС) с исходным содержанием ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л; при отсутствии достижения его целевых уровней привело к дополнительному снижению показателя только на 5,9 % [29].

В другом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах в течение 6 нед. с участием 435 паци-

ентов в возрасте ≥ 18 лет с ГХС и атеросклерозом или ИБС при ХС ЛНП 2,5–4,2 ммоль/л перевод пациентов на фиксированную комбинацию эзетимиб/симвастатин (Инеджи, МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк., Швейцария) 10/20 мг один раз в сут. способствовал более эффективному снижению ХС ЛНП, чем удвоение дозы аторвастатина с 10 мг/сут. до 20 мг/сут.: 33 % vs 20 % ($p \leq 0,001$) [30]. Аналогичные данные были получены у больных СД-2, лечившихся аторвастатином в дозе 10 мг/сут. без достижения целевых значений ХС ЛНП [31]. Переключение больных на комбинацию эзетимиб/симвастатин в дозе 10/20 мг/сут. позволило дополнительно снизить ХС ЛНП на 26 %, при удвоении дозы аторвастатина — только на 8 %.

В исследовании IN-CROSS (Randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to assess the LDL-C lowering of switchINg to a combo tab Ezetimibe/Simvastatin (10 mg/20 mg) Compared to ROSuvastatin 10 mg in patients with primary high cholesterol and high cardiovascular risk not controlled with a prior Statin treatment) были включены 618 пациентов с высоким риском ССО, не достигших целевых уровней ХС ЛНП на предшествующей терапии статинами. При использовании режима смены статина на розувастатин 10 мг/сут. ХС ЛНП снизился дополнительно на 16,9 %, при переключении на фиксированную комбинацию эзетимиб/симвастатин 10/20 мг/сут. достоверно больше — на 27,7 % ($p < 0,001$) [32].

Сравнение эффективности различных комбинаций статинов с другими липид-корректирующими препаратами в плане возможности снижения ХС ЛНП представлено в таблице 1.

Максимальное снижение ХС ЛНП достигается при сочетании статинов с эзетимибом, в т.ч. в фиксированной комбинации.

Такую высокую эффективность статинов и эзетимиба, особенно в фиксированной комбинации, можно объяснить за счет двух различных механиз-

Таблица 2

Динамика ХС ЛНП при добавлении к терапии статинами дополнительных липид-корректирующих препаратов

Исследование	Статин/доза	Второй липид-корректирующий препарат/доза	Дополнительный % снижения ХС ЛНП	Длительность терапии
SEACOAST 1 [41]	Симвастатин 20-40 мг/сут.	Никотиновая кислота SR 1,0 г/сут. Никотиновая кислота SR 2,0 г/сут.	13,1 14,2	6 мес.
ARBITER 6- HALTS [42]	Аторвастатин (88-96 % больных) Симвастатин (70-78 % больных)	Никотиновая кислота SR 2,0 г/сут. Эзетимиб 10 мг/сут.	12,4 20,0	14 мес.
Farnier M, et al., 2006 [43]	Симвастатин 20 мг/сут.	Эзетимиб 10 мг/сут. фенофибрат 160 мг/сут.	45,8	12 нед.

Примечание: SEACOAST — Safety & Efficacy of a Combination Niacin ER/Simvastatin in Patients With Dyslipidemia: A Dose-Ranging Study.

мов действия этих препаратов для снижения уровня ОХС. С одной стороны, статины снижают синтез ХС в печени. С другой стороны, эзетимиб при поступлении в организм, локализуясь в щеточной каемке тонкой кишки, препятствует всасыванию ХС в среднем на 54 % в сравнении с плацебо, что уменьшает поступление ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и увеличивается выведение ХС из крови. Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Аналогичные данные были получены в исследованиях, когда к предшествующей терапии статинами, которая оказалась недостаточной для достижения целевых уровней ХС ЛНП, добавляли второй липид-корректирующий препарат (таблица 2).

Вначале кажется, что результаты исследования SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) аргументированы значительным снижением ХС ЛНП на фоне добавления эзетимиба к терапии статинами. В исследовании SANDS оценивали влияние статинов в монотерапии и в комбинации с эзетимибом в течение 36 мес. лечения на толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) у больных СД-2 > 40 лет без предшествующих ССЗ [38]. В зависимости от достигнутых значений ХС ЛНП и ХС неХВП больных разделили на 2 подгруппы: в I подгруппе ХС ЛНП ≤ 70 мг/дл, ХС неХВП ≤ 100 мг/дл; во II подгруппе ХС ЛНП ≤ 100 мг/дл, ХС неХВП ≤ 130 мг/дл. В I подгруппе ТИМ на фоне приема статина и эзетимиба уменьшилась на 0,025 [-0,05 to 0,003] мм, а при приеме статина в монотерапии на 0,012 [-0,03 to 0,008] мм ($p < 0,0001$) при одинаковом снижении ХС ЛНП: 31 и 32 (23-37) мг/дл в среднем, соответственно. Во II подгруппе отмечено увеличение ТИМ на 0,039 [0,02-0,06] мм при снижении ХС ЛНП в среднем на 1 (-3 to 6) мг/дл. Различия между подгруппами были высокодостоверны ($p < 0,0001$). По завершении исследования был сделан вывод, что агрессивное снижение ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами или в комбинации с эзетимибом обеспечивает эквивалентное снижение ХС ЛНП уменьшению ТИМ СА.

Однако полученные в исследовании SANDS данные противоречат результатам исследования ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia **Enhances** atherosclerosis regression), в котором не было получено статистически значимых различий по динамике ТИМ СА в течение 24 мес. терапии, несмотря на большее снижение ХС ЛНП на фоне лечения статинами в сочетании с эзетимибом в сравнении с монотерапией статинами: 58 % vs 41 % [44].

Противоречивые данные в указанных исследованиях можно объяснить тем, что использование ТИМ СА в качестве суррогатного маркера каротидного и коронарного атеросклероза некорректно [45]. Хотя в обсервационных исследованиях показатель ТИМ СА был представлен как предиктор ССС, но этот вывод лишен достаточной доказательной базы, т. к. в основе атеросклеротического процесса в коронарном и каротидном бассейнах лежат многоплановые патогенетические механизмы. Например, аномалия локуса хромосомы 9p является строгим генетическим ФР коронарной болезни сердца (КБС), но не каротидного атеросклероза [46]. Другие терапевтические вмешательства, помимо ниацина, замедляющие прогрессирование каротидного атеросклероза (эстрогены, тиазолидиндионы), не снижают частоту коронарных событий. Также остается неизвестным, замедление ли развития или регресс ТИМ СА после фармакологического лечения ассоциируется со снижением риска коронарного атеросклероза и ССС. Существует мнение, что объем каротидной атеросклеротической бляшки или ее площадь являются лучшими предикторами нестабильности бляшки, чем ТИМ СА [46,47], а показатели со стороны внутренней сонной артерии более точно отражают изменения в атеросклеротическом процессе, чем показатели со стороны общей сонной артерии [48]. Поэтому, и в силу ряда других причин, считают результаты недавно завершеного исследования ARBITER 6—HALTS (ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 — HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS) “провокационными” [45].

В исследовании ARBITER 6—HALTS сравнивали никотиновую кислоту SR и эзетимиб дополнительно к предшествующей терапии статинами у больных атеросклерозом или высоким риском его развития при ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и умеренно низком уровне ХС ЛВП — в среднем 42 мг/дл (1,1 ммоль/л) [42].

Это исследование было открытым, рандомизированным, продолжающимся относительно короткий промежуток времени — 14 мес. Для оценки прогрессирования атеросклероза использовали сурrogатный маркер — ТИМ в общей СА, который также являлся первичной конечной точкой.

Исследование было остановлено досрочно. Несмотря на то, что в исследование были включены 363 больных, в промежуточном анализе оценивались данные только 208 больных; анализ показал, что ниацин более эффективен, чем эзетимиб в плане регресса ТИМ СА. Хотя авторы исследования ARBITER 6—HALTS принципиально объясняют преимущество ниацина за счет роста содержания ХС ЛВП, но в предшествующих исследованиях при использовании препаратов, повышающих уровень ХС ЛВП, не было продемонстрировано клинического преимущества в выборе такой стратегии, а в некоторых случаях такая стратегия была даже опасной [49].

Исследование ARBITER 6—HALTS содержит ряд других принципиальных ограничений.

Во-первых, досрочное завершение исследования было некорректным, т. к. это, возможно, могло привести к преувеличению потенциальных преимуществ никотиновой кислоты SR, поскольку 40 % больным не было проведено измерение ТИМ СА по завершению 14 мес., а этот параметр является первичной конечной точкой. Для более объективного вывода необходимо было представить анализ данных всех участников за 8 мес., что предпочтительней, чем только тех больных, которые завершили исследования полностью (14 мес.). Большой объем участников в анализе мог указать как на увеличение значимости полученных результатов в отношении больших ССС на фоне никотиновой кислоты SR, так и альтернативно устранить значимые клинические различия между двумя медикаментозными вмешательствами.

Во-вторых, предполагаемые негативные эффекты эзетимиба (т. е. увеличение ТИМ), не доказаны. У 111 больных в группе эзетимиба, согласно результатам исследования, ТИМ в течение 14 мес. не имела достоверных различий в сравнении с исходными показателями. Выводы относительно эффекта эзетимиба в отношении ССС не могут быть экстраполированы через определение ТИМ СА. Примером могут быть данные по розувастатину в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), применение которого связано со сни-

жением частоты ССС, несмотря на отсутствие регресса ТИМ СА в масштабном исследовании METEOR (Study Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin 40 mg) [50,51].

В-третьих, исследование ARBITER 6—HALTS не дает информации о том, что модификация липидных параметров, отличных от ХС ЛПН, имеет большие преимущества, чем агрессивное снижение ХС ЛНП с помощью высоких доз статинов и при назначении второго липид-корректирующего препарата. В исследовании ARBITER 6—HALTS средний уровень ХС ЛНП был достигнут 82 мг/дл (2,1 ммоль/л), в то время, согласно многим рекомендациям, рекомендуемое целевое значение ХС ЛНП для больных с клиническими проявлениями атеросклероза составляет < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), и он не был получен в исследовании. В предшествующих небольших работах у больных с высоким риском ССС, принимающих большие дозы статинов или в комбинации с эзетимибом, была достигнута регрессия ТИМ СА при достижении целевого уровня ХС ЛНП < 70 мг/дл [38,52]. А в исследовании ARBITER 6—HALTS, согласно дизайну, не требовалось увеличение дозы статина или дополнительного липид-корректирующего препарата для достижения целевого показателя ХС ЛНП.

В связи со всем вышесказанным результаты исследования ARBITER 6—HALTS не позволяют сделать однозначные выводы и внести какие-либо изменения в существующие рекомендации.

В настоящее время несколько больших работ по влиянию на прогноз заболевания комбинации статина с ниацином или эзетимибом продолжают: AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), которые, возможно, дадут более убедительные ответы на вопросы о преимуществах той или иной комбинированной липид-корректирующей терапии в плане регресса атеросклеротического процесса и снижения риска ССС.

Согласно существующим рекомендациям, тактика в отношении использования комбинированной липид-корректирующей терапии представлена в таблице 3.

В исследовании было показано, что комбинация фенофибрата и эзетимиба является альтернативой статинам у пациентов с непереносимостью последних. В рандомизированном, неслепом, кросс-секционном исследовании с участием 43 пациентов сравнили эффективность монотерапии 10 мг/сут. аторвастатина и комбинированной терапии 10 мг/сут. эзетимиба

Таблица 3

Тактика назначения комбинированной липид-корректирующей терапии

Рекомендации	Тактика назначения комбинированной липид-корректирующей терапии
НЦЕР АТР III (2004) [2]	• Для обеспечения дополнительного снижения ХС ЛНП; • Для достижения цели ХС неХС ЛВП; • Для лечения тяжелой ГТГ; • Если необходимо, для увеличения ХС ЛВП. Препаратом выбора может быть любой липид-корректирующий препарат: фибраты, никотиновая кислота SR, секвестранты желчных кислот, ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3-ПНЖК) или эзетимиб.
Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета “Предиабет, диабет и сердечно-сосудистые заболевания” (2007) [5]	• Статины первая линия для коррекции ДЛП у больных СД-2. • У больных СД-2 в сочетании с ИБС терапия статинами должна быть инициирована независимо от уровня ХС ЛНП. • У больных СД-2 без ИБС терапия статинами должна быть инициирована при ОХС > 3,5 ммоль/л со снижением ХС ЛНП на 30-40 %. • Все больные СД-1 > 40 лет должны получать терапию статинами. • Все больные СД-1 и СД-2 в возрасте 18-39 лет должны получать терапию статинами при наличии других ФР: нефропатия, неадекватный гликемический контроль, ретинопатия, АГ, ГХС, МС, отягощенная наследственность по ССЗ. • У больных СД-2 при ТГ > 2 ммоль/л при достижении целевого уровня ХС ЛНП на статинах, доза их может быть увеличена для снижения ТГ, или статины могут быть назначены в комбинации с эзетимибом, никотиновой кислотой SR или фибратами.
Рекомендации ВНОК “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (2009)[8]	• Назначается, когда монотерапия не позволяет достичь целевых значений уровня ХС-ЛНП или ТГ. • Назначается для снижения ТГ у лиц с комбинированной гиперлипидемией (ГЛП) и выраженной ГТГ. • Назначается для уменьшения частоты побочных эффектов при монотерапии гиполипидемическими препаратами в высоких дозах. • Назначается для оптимизации гиполипидемической терапии в отношении ее стоимости/эффективности. Выбор липид-корректирующего вмешательства при ГЛП I-V типов: • либо механическое удаление хиломикронов из плазмы посредством плазмафереза; • либо применение двух-трех препаратов (фибрата, никотиновая кислота, ω-3-ПНЖК). Выбор липид-корректирующего вмешательства при выраженной ГТГ: • применение статинов и фибратов. При решении вопроса о назначении комбинированной терапии статинами с фибратами важно учитывать следующие практические моменты: • монотерапия статинами неэффективна, если уровень ТГ > 5,6 ммоль/л; • во избежание возникновения тяжелых осложнений (миопатия и рабдомиолиз) не рекомендуется сочетать гемфиброзил со статинами; • с учетом особенностей фармакокинетики, предпочтительнее для комбинированной терапии назначать безафибрат и фенофибрат. Выбор комбинации статина с эзетимибом: • для достижения целевого ХС ЛНП при недостаточном эффекте статина; • у больных гетерозиготной формой семейной ГХС, если уровень ХС ЛНП остается высоким (> 2,5 ммоль/л) на фоне максимально высоких доз статинов; • при плохой переносимости высоких доз статинов.

и 160 мг/сут. фенофибрата. Первичной конечной точкой этого исследования являлось снижение ХС ЛНП. На фоне комбинированной терапии ХС ЛНП снизился на 34,6 %, на фоне монотерапии аторвастатином — на 36,7 %. Снижение ОХС (-25,1 % и -24,6 %) и повышение ХС ЛВП (+10,0 % и 8,9 %) было сходным. Выявлена тенденция к более значимому снижению ТГ на фоне комбинированной терапии [53].

Суммируя имеющиеся рекомендации и данные завершенных крупных клинических исследований, ХС ЛНП является первоочередной целью у больных с низким и высоким риском развития ССО.

У больных с высоким риском ССС доказана необходимость первоначального назначения статинов в монотерапии с увеличением дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП. После того, как достигнута максимальная переносимая доза статина, второй липид-корректирующий препарат определяется врачом с учетом имеющихся доказательств

эффективности в отношении того или иного липидного параметра.

В клинической практике врачи используют тактику назначения комбинированной липид-корректирующей терапии, в т.ч. в фиксированной комбинации (симвастатин 20 мг/сут. /эзетимиб 10 мг/сут.), со старта без периода титрования увеличения дозы статина с целью избежать развития побочных эффектов, которые нарастают с увеличением дозы препарата. У больного с очень высоким исходным уровнем ХС ЛНП, зная возможности статинов в отношении коррекции ХС ЛНП, можно рассчитать, насколько может в среднем снизиться этот показатель в зависимости от дозы, и определить поможет ли максимальная доза статина в достижении целевого уровня ХС ЛНП. Такой расчет может стать одним из критериев, когда комбинированная липид-корректирующая терапия показана со старта.

Несмотря на разработанную тактику и стратегию липид-корректирующей терапии, в исследовании SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes) было показано, что значительная доля лиц с ДЛП не знает или неправильно определяет свой риск заболеваний сердца и, соответственно, не принимает липид-корректирующие препараты, прежде всего, статины. При анализе результатов исследования SHIELD, в котором приняли участие 4938 пациентов с ДЛП, 29 % не знали свой риск развития ССЗ [54].

Литература

1. National Cholesterol Education Program. 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. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
3. Buse JB, Nicolucci A, De Berardis G, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association: response to Buse et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
4. Standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S12-54.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies [trunc]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2): S1-113.
7. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. ВНОК. Клинические рекомендации 2009. Формат: DOC. Качество: OCR.
9. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: a3065, b92.
10. Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atheroscler* 2006; 186: 441-7.
11. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104(4): 459-63.
12. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.
13. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298(3): 309-16.
14. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res* 2009; 32(12): 1119-22.
15. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
16. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. П. Г. Оганова. 2-е издание. Москва, изд-во "Силиция-Полиграф" 2009; 528 с.
17. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1389-99.
18. Susekov A, Zubareva M, Deev A, et al. Main results of Moscow Statins Study (Moscow Statin Survey, MSS). *Heart (Serdtse)* 2006; 5(6): 324-8.
19. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, et al. Extent to which accepted serum lipid goals are achieved in a contemporary general medical population with coronary heart disease risk equivalents. *Am J Cardiol* 2006; 98(9): 1231-3.
20. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113: 647-56.
21. Chou AF, Wong L, Weisman CS, et al. Gender disparities in cardiovascular disease care among commercial and medicare managed care plans. *Womens Health Issues* 2007; 17(3): 139-49.
22. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. High Prevalence of Persistent Lipid Abnormalities in High-Risk Patients Treated With Statins in Europe and Canada: Results of the Dyslipidemia International Study For the DYSIS-Study-Group. Institut f. Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg. Germany 2009. Abstract.
23. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-509.
24. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.

25. Brewer B. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92: 23K-9.
26. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
27. www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm or report by fax to 1-800-FDA-0178, by mail using the postage-paid address form provided on line, or by telephone to 1-800-FDA-1088.
28. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-91.
29. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2664-72.
30. Barrios V, Amabile N, Paganelli F, et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1377-86.
31. Constance C, Westphal S, Chung N, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 575-84.
32. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy — The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 547-59.
33. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462-8.
34. Davidson MH, Stein EA, Bays HE et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29(7): 1354-67.
35. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003; 91: 667-72.
36. Vittone F, Chait A, Morse JS, et al. Niacin plus simvastatin reduces coronary stenosis progression among patients with metabolic syndrome despite a modest increase in insulin resistance: A subgroup analysis of the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). *J Clin Lipidol* 2007; 1: 203-10.
37. Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. *JAMA* 2008; 299(8): 953-5.
38. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *JACC* 2008; 52: 2198-205.
39. Davidson MH, Catapano AL, Ballantyne CM, et al. Attainment of optimal NCEP ATP III treatment goals in high-risk patients: dose comparison of ezetimibe/simvastatin and rosuvastatin. *Atherosclerosis* 2006; 7(Suppl): 555.
40. Ballantyne CM, Sosef F, Duffield E, et al. the EXPLORER study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin plus ezetimibe in high risk patients: results from the EXPLORER study. *Atherosclerosis* 2006; 7(Suppl): 552.
41. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACAST I study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1428-36.
42. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-22.
43. Farnier M, Roth E, Gil-Extremiera B, et al. Efficacy and safety of co-administered ezetimibe/simvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2006; 7(Suppl):174.
44. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-43.
45. Blumenthal RS, Michos ED. The HALTS trials--halting atherosclerosis or halted too early? *N Engl J Med* 2009; 361: 2178-80.
46. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, Musunuru K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1316-20.
47. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(2):177-81.
48. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, et al. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004; 35: 2150-4.
49. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
50. Bots ML, Palmer MK, Dogan S, et al. METEOR Study Group. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. *J Intern Med* 2009; 265(6): 698-707.
51. Ridker PM, Danielson E, Fonesca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
52. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The Vytorin on Carotid intima-media thickness and overall rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 838-47.
53. Kumar SS, Lahey KA, Day A, LaHaye SA. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 56.
54. Lewis SJ, Fox KM, Bullano MF, Grandy S. SHIELD Study Group. Knowledge of heart disease risk among SHIELD respondents with dyslipidemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(3): 207-12.
55. Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the CHECK-UP study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2296-303.

Поступила 31/04—2010