
РЕКОМЕНДАЦИИ

АТЕРОСКЛЕРОЗ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ. Рекомендации ВНОК

Введение

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн. человек (700 человек на 100 тыс. населения). Это гораздо выше, чем в развитых странах мира. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговые инсульты (МИ). В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая корреляция между концентрацией холестерина (ХС) в крови и уровнем смертности от ИБС. Дальнейшие исследования доказали, что не только гиперхолестеринемия (ГХС), но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. Коррекция этих нарушений является важным фактором первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Атеросклероз – наиболее распространенное хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, с формированием одиночных и множественных очагов липидных, главным образом холестериновых отложений – атероматозных бляшек – во внутренней оболочке артерий. Последующие разрастания в ней соединительной ткани (склероз) и кальциноз стенки сосуда приводят к медленно прогрессирующей деформации и сужению его просвета вплоть до полного запустевания (облитерации) артерии и тем самым вызывают хроническую, медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа, питаемого через пораженную артерию. Кроме того, возможна острая закупорка (окклюзия) просвета артерии либо тромбом, либо (значительно реже) содержимым распавшейся *атероматозной* бляшки, либо и тем и другим одновременно, что ведет к образованию очагов некроза (инфаркт) или гангрены в питаемом артерией органе (части тела).

Ведущая роль в развитии атеросклероза принадлежит нарушениям липидного обмена. В плазме крови липиды соединены с белками и представляют сложные белково-липидные комплексы (липопротеиды), которые проникают в артериальную стенку и вызывают в ней развитие липоидоза – начальной стадии *атеросклероза*.

Нарушения липидного обмена при *атеросклерозе* выражаются в гиперлипидемии и гиперлипопротеидемии. При этом в плазме больных повышается содержание не только холестерина и триглицеридов, но и фосфолипидов и их основных фракций. Липиды транспортируются кровью в виде комплексов с белками – липопротеидов, среди которых выделяют липопротеиды (ЛП) очень низкой плотности (пре-бетта-фракций), липопротеиды низкой (бетта-фракция) и высокой плотности (альфа-фракция).

Липидами плазмы крови человека являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и жирные кислоты (ЖК).

Холестерин выполняет важные биохимические функции в человеческом организме. ХС бывает свободным и эстерифицированным. Свободный ХС необходим для синтеза стероидных гормонов и образования желчных кислот, он входит в состав нервной ткани и всех клеточных мембран организма человека; эстерифицированный ХС – соединение ХС с ЖК, преобладает в клетках коры надпочечников, в плазме, в атеросклеротических бляшках.

Триглицериды – эфиры ЖК и спирта глицерина, которые входят в состав различных ЛП, но преобладают в хиломикронах и ЛОНП. После приема жирной пищи

концентрация ТГ в крови быстро повышается, но в норме через 10-12 часов возвращается к исходному уровню. У больных СД с МС, ожирением концентрация ТГ длительное время (> 12 часов) остается повышенной.

Жирные кислоты синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. ЖК играют важную роль в липидном обмене, эстерифицируя ХС и глицерин. Степень насыщенности зависит от числа двойных связей в составе ЖК. Линолевая кислота является незаменимой ЖК, и, следовательно, должна поступать в организм человека в составе пищевых продуктов. В плазме крови ЖК в эстерифицированном состоянии находятся в ТГ, эфирах ХС и ФЛ и транспортируются липопротеидами; в неэстерифицированном виде ЖК переносятся в комплексе с альбумином.

Фосфолипиды являются важным структурным компонентом клеточных мембран. Однако их содержание в крови никак не связано с риском ИБС, поэтому ФЛ также как и ЖК в крови не определяются.

Липопротеиды представляют собой специфические липидно-белковые образования, состоящие из апобелков, ХС, ТГ и ФЛ и предназначены для транспорта липидов в кровотоке. Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков являются: ХМ, ЛОНП, ЛПП, ЛНП, ЛВП. Физико-химические характеристики основных классов ЛП представлены на рисунке 1. В клинической практике наибольшее значение в развитии сосудистой патологии играют ЛНП (атерогенные ЛП) и ЛВП (антиатерогенные ЛП).

У больных ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий чаще всего имеют место следующие особенности нарушений липидного спектра крови: ОХС умеренно повышен, ХС ЛНП повышен значительно, но даже если это повышение незначительно, то при специальном биохимическом исследовании обнаруживают мелкие, плотные, легко окисляющиеся частицы ЛНП типа В. Эти частицы легко проникают в субэндотелиальное пространство, активно захватываются макрофагами и таким образом инициируют атеросклеротический процесс. Содержание ТГ чаще нормальное или умеренно повышенное, ХС ЛВП находится на нижней границе нормы или снижен. Таким образом, у больных ИБС преобладают фенотипы IIa и IIb.

У больных с МС, СД 2 типа чаще наблюдаются нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением уровней ТГ и снижением концентрации ХС ЛВП. Вместе с тем, нередки случаи повышенной концентрации ХС ЛНП. По классификации ВОЗ – это IIb и/или IV фенотипы.

Перечисленные фенотипы – IIa, IIb, IV, являются атерогенными и требуют незамедлительного начала медикаментозной коррекции.

Оптимальные значения липидных параметров

Лучшие значения липидных параметров, принятые в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ в клинической практике представлены в табл. 1. Эти значения оптимальны для лиц взрослой популяции стран Европы, однако для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с диабетом – уровни ОХС, ХС ЛНП должны быть <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), <2,5 ммоль/л (100 мг/дл) соответственно.

Таблица 1

Оптимальные значения липидных параметров плазмы (Новые Европейские рекомендации III пересмотра, версия 2003)

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	<5,0	<190
ХС ЛНП	<3,0	<115
ХС ЛВП	≥1,0 (у муж.), 1,2 (у жен.)	≥40 (у муж.), 46 (у жен.)
ТГ	<1,7	<150

Наряду с липидными ФР в табл. 2 представлены другие факторы, способствующие развитию и прогрессированию ССЗ, в первую очередь ИБС.

Таблица 2

Факторы риска сердечно сосудистых заболеваний

Возраст	Мужчины >45 лет Женщины >55 лет или с ранней менопаузой
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или ВС у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет
Курение сигарет	Вне зависимости от количества
АГ	АД >140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов
ГХС	ОХС >5 ммоль/л (190 мг/дл) ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл)
ГТГ, Низкий уровень ХС ЛВП	ТГ ≥ 2 ммоль/л (180 мг/дл) ХС ЛВП <1 ммоль/л (40 мг/дл)
СД	Глюкоза натощак ≥ 7 ммоль/л (125 мг/дл)
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин >102 см, у женщин >88 см

Примечание: * – Европейские рекомендации 1988 г.

Категории риска

У всех обратившихся к врачу пациентов необходимо определить степень (категорию) риска. Категории риска, предложенные Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Категории риска развития фатальных осложнений

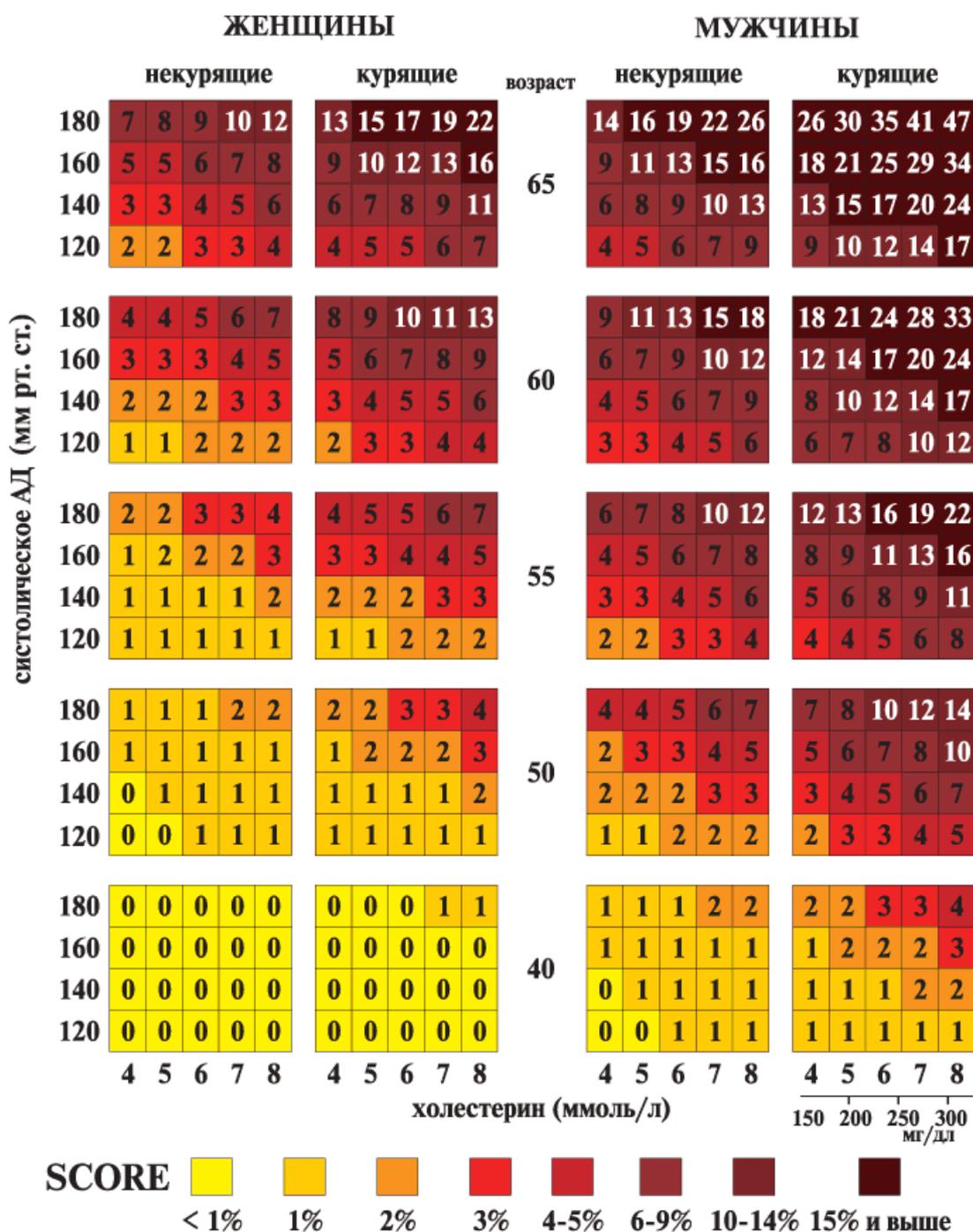
<p>1 категория – высокого риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • Больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий; • Лица без клинических проявлений перечисленных выше заболеваний, но имеющие нескольких ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания $\geq 5\%$; • Больные, страдающие СД 1-2 типов в особенности в комбинации с микроальбуминурией.
<p>2 категория – умеренного риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза сосудов вследствие: <ul style="list-style-type: none"> ○ наличия нескольких ФР, (≥ 2) даже если при оценке по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания не $< 5\%$; ○ выраженного повышения одного из ФР, например – ОХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.
<p>3 категория – низкого риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лица без клинических проявлений ССЗ с одним умеренно выраженным ФР, например – ОХС > 5 ммоль/л (190 мг/дл), но < 8 ммоль/л (320 мг/дл) или ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл), но < 6 ммоль/л (240 мг/дл) – в пределах 140/90-160/100 мм рт.ст.; • Лица с отягощенным семейным анамнезом; начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет.

Оценка индивидуального фатального риска развития ССЗ. Таблица SCORE

Индивидуальная оценка фатального риска, т. е. возможность умереть от ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний в ближайшие 10 лет, проводится по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Эта таблица была разработана на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, проведенных в Европе и России, с участием 205178 человек. По шкале SCORE оценка риска производится в за-



висимости от пола, возраста, статуса курения, САД и концентрации ОХС (рис. 1). В настоящее время разработана аналогичная таблица для Российской популяции с учетом данных национальной статистики и особенностей распространения ФР ССЗ в России. Риск считается очень высоким, если при проекции данных пациента на карту SCORE он > 10%, высоким – если располагается в пределах 5-10% и низким, если <5%. Естественно, что в случаях высокого и очень высокого риска пациент нуждается в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение и коррекцию ФР.



10-летний риск смерти от ССЗ в популяциях с высоким риском ССЗ (© 2003)

Рис. 1. Таблица оценки 10-летнего фатального риска ССЗ в Европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС, и статуса курения ("SCORE" – Systemic coronary risk evaluation)

Как осуществляется скрининг ГЛП? Рекомендуется у каждого пациента > 20 лет, обратившегося в лечебное учреждение по любому поводу, определить концентрацию ОХС. Если концентрация ОХС >5 ммоль/л (190 мг/дл), необходимо определить развернутый липидный профиль (ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП), риск фатального осложнения по таблице "SCORE" и действовать в соответствии с алгоритмом, представленным на рис. 2.



Примечание: провести оценку фатального риска ССЗ по таблице SCORE. При оценке нарушений липидного обмена ориентироваться на уровень ОХС.

Рис. 2. Алгоритм коррекции нарушений липидного обмена у больных без клинических проявлений ИБС

Желательно, чтобы во всех случаях концентрация ТГ не превышала 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

У больных ИБС и другими ССЗ, т.е. высокой категории риска, в обязательном порядке определяется развернутый липидный профиль и при наличии ГЛП (ОХС ≥5 ммоль/л) одновременно с немедикаментозными мерами назначается медикаментозная липидкорректирующая терапия.

Клиническая картина

Клиническая картина атеросклеротического поражения артерий зависит в основном от преимущественной локализации процесса и характера возникающих при этом гемодинамических нарушений, в меньшей степени — от выраженности сужения просвета сосудов. В клинической практике наиболее часто наблюдают следующие локализации атеросклероза:

- атеросклероз грудной и брюшной аорты и их ветвей;
- атеросклероз коронарных артерий;
- атеросклероз мозговых сосудов;
- атеросклероз периферических артерий;
- атеросклероз почечных артерий.

Для каждого из приведённых вариантов характерна своя клиническая симптоматика, обусловленная нарушением кровоснабжения с последующим изменением структуры и функции поражённого органа. Например, для атеросклероза коронарных артерий характерны признаки ишемической болезни сердца (ИБС); для поражения брюшного отдела аорты и её ветвей — симптомы абдоминального атеросклероза или перемежающейся хромоты; почечных артерий — плохо контролируемая АГ и хрониче-



ская почечная недостаточность; экстракраниальных сосудов — клиническая картина ишемической болезни мозга и т.д.

Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза

Немедикаментозная терапия предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности, прекращение курения.

Общие принципы диетических рекомендаций

Пища должна быть разнообразной, а количество потребляемых с пищей калорий должно быть таким, чтобы поддерживать идеальный для конкретного больного вес тела;

- рекомендуется употреблять больше свежих овощей и фруктов, хлеб грубого помола, злаки, молочные продукты с низким содержанием жира, нежирные сорта мяса, рыбу. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей большое количество ω -3 ПНЖК, которые играют важную роль в профилактике атеросклероза и ИМ;
- количество потребляемого жира, включая растительные жиры не должно превышать 30% от общего калоража, причем на долю НЖК должно приходиться не более 10% от этого количества.

В ряде случаев (выраженная ГЛП, СД) может потребоваться консультация специалиста — диетолога.

Коррекция веса

У больных с избыточной МТ или с ожирением сопутствующие нарушения липидного обмена наблюдаются часто. Снижение веса у этих лиц является необходимым компонентом терапии ДЛП и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Снижение веса достигается с помощью низкокалорийной диеты с малым содержанием жира (не > 30% от общего калоража) и регулярным выполнением физических упражнений.

Больному рекомендуется: снизить вес до оптимального; для оценки оптимального веса можно пользоваться показателем

$$\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / (\text{рост в м})^2.$$

Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5-24,9 кг/м². В настоящее время для оценки особо опасного абдоминального избыточной МТ или ожирения прибегают к измерению ОТ. В норме у мужчин она не должна превышать 94 см., у женщин 80 см. Увеличение ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см — показатель абдоминального ожирения.

Очевидно, что у многих лиц достижение оптимального ИМТ невозможно, в таких случаях рекомендуется снизить общий вес на 10% от исходного и поддерживать вес на достигнутом уровне.

Физическая активность

Всем пациентам с нарушениями липидного обмена, избыточным весом и другими ФР рекомендуется повысить физическую активность, естественно с учетом возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем. Лицам без клинических проявлений ИБС можно рекомендовать наиболее удобный и привычный для них вид физической активности — безопасный и доступный вид аэробных физических упражнений — ходьбу. Заниматься следует по 30-45 минут 4-5 раз в неделю с ЧСС равной 65-70% от максимальной для данного возраста. Больным ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировочных нагрузок подбирается строго индивидуально с учетом результатов теста с ФН (велоэргометрия или тредмил).

Прекращение курения

Врач должен убедить больного прекратить любую форму курения, используя для этого все необходимые аргументы. В настоящее время разработан алгоритм ведения курильщиков, который поможет врачу и пациенту справиться с нелегкой задачей отвыкания от пристрастия к табаку. Алгоритм укладывается в следующие 5 принципов:

- опрос любого, обратившегося к врачу в отношении курения;
- оценка степени привыкания и готовности к отказу от вредной привычки;

- убедительная аргументация вредности привычки и настойчивый совет прекратить курение;
- врачебная помощь, включающая никотин-заместительную терапию или фармакологические средства;
- длительный контроль, предполагающий специально спланированные посещения врача больным-курильщиком.

Употребление алкоголя

Доказательные научные данные о влиянии алкоголя на липидный обмен отсутствуют. Некоторые исследования показали, что умеренное употребление алкоголя может положительно влиять в первую очередь на повышение защитного ХС ЛВП.

В России, по-видимому, нецелесообразно рекомендовать употребление даже умеренных доз алкоголя в виду высокой распространенности злоупотребления спиртными напитками. Конечно, многое зависит от пациента, уровня его интеллекта и отношения к своему здоровью. Если у врача есть уверенность, что его подопечный будет строго следовать его назначениям, то он может рекомендовать пациенту принимать алкоголь, не превышая следующих доз: водка, коньяк или виски – 45-50 мл/день, вино столовое красное или белое – 150 мл/день. Из перечисленных напитков вино предпочтительнее, поскольку исследования показали, что в странах, где население употребляет, главным образом красное вино, смертность от ССЗ ниже, нежели в странах, где выбирают крепкие спиртные напитки или пиво.

Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена

Медикаментозную терапию нужно начинать у лиц с высоким и очень высоким риском развития фатальных осложнений одновременно с немедикаментозными мероприятиями по профилактике. У больных с низким риском (<5%) фатальных осложнений следует использовать алгоритм коррекции нарушений липидного обмена, представленный на рис. 2.

К средствам, нормализующим липидный обмен, относятся:

- ингибиторы фермента ГМК-КоА редуктазы (статины);
- секвестранты желчных кислот (смолы);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- никотиновая кислота (ниацин, эндурацин);
- ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб);
- ПНЖС – ω -3 ПНЖК (Омакор®).

Ингибиторы фермента ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Статины являются основными препаратами в лечении ГЛП IIa, IIb фенотипов. В рандомизированных, клинических исследованиях была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛНП. В этих же исследованиях наблюдали снижение частоты повторных осложнений ИБС – ИМ, нестабильной стенокардии, ВС, более чем на 25-40%. Снижалась смертность и от всех других причин.

В настоящее время в России имеются следующие препараты из группы статинов: симвастатин (Зокор®), аторвастатин (Липримар®), правастатин (Липостат®), флувастатин (Лескол®), розувастатин (Крестор®), ловастатин (Мевакор®). Первые статины (симвастатин, правастатин и ловастатин) были выделены из культуры пенициллиновых грибов и грибов *Aspergillus terreus*; флувастатин и аторвастатин – синтетические препараты. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: симвастатин и ловастатин более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин более гидрофильны; флувастатин относительно гидрофилен. Эти свойства обеспечивают различную проходимость препаратов через клеточные мембраны, в частности печеночных клеток. Период полувыведения статинов не превышает 2 часов, за исключением аторвастатина, и розувастатина период полувыведения которых превышает 14 часов, что, вероятно, объясняет их более высокую эффективность по снижению ХС и ХС ЛНП.

Механизм действия. Статины являются ингибиторами фермента ГМГ-КоА редуктазы, ключевого фермента синтеза ХС. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к

ЛНП на своей поверхности, которые связывают и выводят из кровотока ЛНП, таким образом снижая концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами т.е. улучшают функцию эндотелия, снижают содержание С-реактивного белка, подавляют агрегацию тромбоцитов, пролиферативную активность гладкомышечных клеток.

Назначение и дозировка. Как правило, статины назначают однократно, в вечернее время, после ужина, ввиду того, что синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. Все статины производятся и применяются в таблетированной форме.

Симвастатин – начальная доза 10-20 мг; целевой уровень обычно достигается при 40 мг; симвастатин назначается 1 раз в сутки в вечернее время; максимальная доза – 80 мг.

Аторвастатин – терапию начинают с дозы 10-20 мг; при отсутствии эффекта для достижения целевого уровня дозу можно увеличить до 40-80 мг.

Правастатин – начальная доза 40 мг в любое время дня; максимальная доза – 80 мг/сут.

Флувастатин – начальная доза 20-40 мг/сут.; 40 мг дважды в сутки или 80 мг (форма медленного высвобождения) – на один прием в вечернее время.

Розувастатин – начальная доза 10 мг/сут.; максимальная доза – 40 мг/сут.

Ловастатин – начальная доза 20 мг один раз в вечернее время; максимальная доза – 80 мг один раз или по 40 мг два раза в сутки.

К назначению максимальной суточной дозы статинов обычно прибегают в случаях высоких значений ХС, главным образом у больных с семейной ГХС, не забывая о том, что прием высокой дозы статина опасен более частым развитием серьезных побочных эффектов (миопатия, рабдомиолиз).

Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ на 10-40% и повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%. Длительное применение статинов, не менее 5 лет, снижает частоту смертельных исходов при ИБС и других ССЗ на 25-40%.

В настоящее время широко применяют статины-генерики (табл. 4). Эти препараты зарегистрированы в РФ, прошли пострегистрационные испытания, и разрешены Фармакологическим комитетом к клиническому применению.

Таблица 4

Статины, зарегистрированные в России

Международное название	Торговое название	Средняя терапевтическая доза (мг/сут.) позволяющая снизить уровень ХС ЛНП на 30-40%
Симвастатин	Зокор® Вазилип Симгал Симвакард Симвор Симло Веро-симвастатин и др.	20-40
Аторвастатин	Липримар® Аторис Тулип Липтонорм Зорстат	10-20
Правастатин	Липостат®	20-40
Флувастатин	Лескол® Лескол XL®	20-40 80
Розувастатин	Крестор®	5-10
Ловастатин	Мевакор® Холетар Медостат	40

Побочные эффекты. Статины хорошо переносятся, однако их прием может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение уровня пече-

ночных ферментов АЛТ, АСТ, наблюдается у 1-5% больных при приеме статинов. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений, прием статина следует прекратить. В случаях более умеренного повышения содержания ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени показатели ферментов возвращаются к норме, и лечение можно возобновить либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином.

Редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня КФК более чем в 5 раз и требуют отмены препарата. Наиболее опасное осложнение терапии статинами – рабдомиолиз или распад мышечной ткани с возможным повреждением почечных канальцев. Осложнение сопровождается повышением уровня КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. В случае рабдомиолиза прием статинов необходимо немедленно прекратить. В особо тяжелых случаях рабдомиолиза (почечная недостаточность) для его лечения применяют экстракорпоральные методы очистки крови – плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками-макролидами; в этих случаях больные должны находиться под тщательным, интенсивным наблюдением врача с контролем всех перечисленных ферментов не реже 1 раза в месяц.

В обычной практике применения каждого из статинов в монотерапии первый контроль активности ферментов назначают через 3 месяца от начала лечения, а затем каждые 6 месяцев.

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) применяют в качестве гиполипидемических средств >30 лет. В клинических исследованиях была доказана их эффективность по снижению коронарных осложнений и смертельных случаев от ИМ. Сегодня, в России эти препараты исчезли с аптечных прилавков и представленные в настоящем руководстве сведения носят главным образом общий характер.

Механизм действия. Ионообменные смолы связывают желчные кислоты – продукты обмена ХС, в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с фекалиями синтез ЛОНП увеличивается. Ионообменные смолы назначают больным со IIa фенотипом ГЛП. Представителями смол являются холестирамин и колестипол.

Назначение и дозировка. Холестирамин назначают в дозе 8-24 г/сут., колестипол – 5-30 г/сут. в виде порошка, который растворяют в жидкости (чай, кисель). Секвестранты снижают концентрации ОХС и ХС ЛНП на 15-30%, но могут повышать уровень ТГ; одновременно они повышают содержание ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III типе семейной ГЛП, когда концентрация ТГ > 5,6 ммоль/л (500 мг/дл).

В настоящее время в связи с появлением более эффективных гиполипидемических средств, секвестранты желчных кислот в основном используются как дополнительные средства к основной терапии в случаях выраженной ГХС (например, при семейной ГХС).

Побочные эффекты. Ионообменные смолы нередко вызывают запоры, метеоризм и диспепсию; многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. Если пациенты лечатся дигоксином, варфарином, тиазидными диуретиками и β-адреноблокаторами, ионообменные смолы назначают за 1-2 часа до или 4 часа после приема перечисленных средств, чтобы избежать снижения их всасывания.

Производные фиброевой кислоты (фибраты)

К фибратам, используемым в настоящее время относятся клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат (Липанор®) и фенофибрат (Липантил® 200 М).

Механизм действия. Фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пироксисом (PPARs), внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых усиливает процессы в ядре клетки, в частности регулирующие метаболизм ЛП, синтез апобелков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов приводит к активации липопротеидлипаз плазмы и

печени, ферментов, регулирующих гидролиз ХМ, ЛОНП, ЛПП, что, в свою очередь, снижает их уровень в плазме крови. Терапия фибратами сопровождается отчетливым повышением концентрации ХС ЛВП вследствие усиления синтеза апо А-I и А-II.

В рандомизированных, клинических исследованиях фибраты сокращали смертность от ССЗ, однако данные не столь обширные, как для статины.

Назначение и дозировка. Фибраты назначают в следующих дозах: гемфиброзил 600 мг 2 раза/сутки, безафибрат 200 мг 2-3 раза/сутки, ципрофибрат 100 мг 1-2 раза/сутки, фенофибрат М-200 мг 1 раз в сутки. Фибраты лучше принимать одновременно во время утреннего приема пищи, т.к. синтез ЛП богатых ТГ, происходит более интенсивно в утренние часы.

Фибраты снижают уровень ТГ на 30-50%, ХС ЛНП – на 10-15% и повышают содержание ХС ЛВП на 10-20%.

Их целесообразно назначать больным с изолированной ГТГ (фенотипы IV) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП, а также при комбинированной ГЛП (фенотип Ib, III). Как и статины, фибраты обладают плеiotропным действием, в частности они подавляют агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, снижают уровень фибриногена.

Побочные эффекты. Фибраты хорошо переносятся, однако у 5-10% больных возможны побочные эффекты в виде болей в животе, запоров, диареи, метеоризма, а также сыпи, зуда, головных болей, бессонницы. Эти явления не носят тяжелого характера и не требуют прерывания терапии. Фибраты при длительном приеме могут повышать литогенность желчи, поэтому их не рекомендуется назначать больным с желчекаменной болезнью. Возможно повышение печеночных ферментов, однако АСТ и АЛТ щелочная фосфатаза нередко снижается. При сочетании фибратов со статинами возрастает риск повышения печеночных ферментов и развития миалгии, миопатии. В таком случае необходимо контролировать показатели печеночных ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц.

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в более высоких дозах (2-4 г/сут.) она обладает гиполипидемическим действием, снижая содержание ХС и ТГ и повышая при этом ХС ЛВП.

Механизм действия. Никотиновая кислота сокращает синтез ЛОНП в печени и частично блокирует высвобождение ЖК из жировой ткани, создавая их дефицит в плазме. В длительном исследовании Coronary Drug Project (CDP) было показано, что только в группе больных, принимавших никотиновую кислоту, в отдаленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже по сравнению с группой плацебо.

Назначение и дозировка. Никотиновая кислота назначается в дозе 2-4 г/сут. (в 2-3 приема) и уменьшает концентрацию ТГ на 20-40%, ХС ЛНП на 10-20%, повышает ХС ЛВП на 15-30%. В России есть пролонгированная форма никотиновой кислоты – эндурацин, в которой активное вещество фиксировано на восковой матрице, обеспечивающей медленное высвобождение препарата в кровь. Эндурацин назначают в дозе 1,5 г/сут. в три приема (0,5 × 3 раза/сут.).

Основное показание для применения никотиновой кислоты – комбинированная ГЛП (фенотип Ib), а также ГТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛВП.

Побочные эффекты. Прием никотиновой кислоты часто сопровождается побочными явлениями в виде резкого покраснения лица и верхней половины туловища с чувством жара и приливов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов под влиянием никотиновой кислоты. Побочные эффекты могут быть существенно ослаблены назначением 0,5 г аспирина за полчаса до приема никотиновой кислоты и постепенным титрованием ее дозы. Принимать никотиновую кислоту рекомендуется одновременно с приемом пищи. При назначении эндурацина побочные реакции возникают реже. Из других побочных явлений возможны боли в животе, на которые жалуются до 5% больных и которые могут быть связаны с обострением гастрита. Однако наиболее грозным, но, вместе с тем редким осложнением, является развитие печеночной недостаточности. Печеночная недостаточность проявляется внезапным падением концентрации ХС, выраженным повышением уровней печеночных ферментов и клиникой печеночной комы. Лучшая профилактика печеночной недостаточности

сти – периодический контроль ферментов АЛТ, АСТ и γ ГТП. Не рекомендуется без перерыва переходить с кристаллической формы никотиновой кислоты на форму замедленного высвобождения и наоборот. Следует соблюдать осторожность при комбинировании никотиновой кислоты со статинами или фибратами. У 5-10% больных с подагрой возможно обострение основного заболевания, у них следует избегать назначения любых форм никотиновой кислоты.

Ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб

Эзетимиб (Эзетрол) недавно зарегистрирован в России и относится к принципиально новому классу гиполипидемических средств, избирательно блокирующих процесс абсорбции ХС в эпителии тонкого кишечника. В настоящее время препарат зарегистрирован во многих странах в качестве средства дополнительной терапии к статинам для снижения ОХС, ХС ЛНП, и апо В у больных со II а, II б фенотипами.

Сейчас препарат проходит длительные клинические испытания с оценкой по конечным точкам.

Механизм действия. Эзетимиб селективно ингибирует абсорбцию пищевого ХС и ХС желчи в щеточной кайме ворсинок тонкого кишечника, что ведет к снижению поступления ХС из кишечника в печень, содержания ХС в печеночных клетках и повышению клиренса ХС из плазмы крови.

Назначение и дозировка. Эзетимиб назначается в таблетках в дозе 10 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Эзетимиб желателно комбинировать со статинами, которые используют в этих случаях в невысоких дозах (10-20 мг.). Такая комбинация помогает достичь более выраженного гиполипидемического эффекта, чем монотерапия статинами; при этом эффективность комбинации (эзетимиб + 10 мг статина) сопоставима с максимальной дозой одного статина (80мг.).

Побочные эффекты. Эзетимиб хорошо переносится. Прием препарата может сопровождаться повышением сывороточных трансаминаз, особенно при сочетанном назначении со статинами. Эзетимиб не рекомендуется применять и сочетать со статинами у больных с содержанием печеночных ферментов, в 3 раза превышающем верхние границы нормы, и в остром периоде заболеваний печени. Одновременный прием циклоспорина может существенно повысить концентрацию Эзетимиба в плазме, поэтому лучше к такой комбинации не прибегать.

Полиненасыщенные ω -3 ЖК (Омакор®)

Омега – 3 ПНЖК в больших дозах (2-4 г/ сутки) применяют для лечения ГТГ (IIb – V фенотипы гиперлипидемии). В настоящее время в России зарегистрирован препарат Омакор, состоящий из высокоочищенных и высококонцентрированных ω -3 ПНЖК (около 90%) по показаниям: вторичная профилактика ИМ и ГТГ. В 1997 году были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что Омакор в дозе 2-4 г/сутки снижает уровень ТГ в крови на 45% ($p < 0,0001$). В 1999 году результаты многоцентрового исследования GISSIPrevenzione показали положительное влияние высокоочищенных ω -3 ПНЖК, на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда. Результаты свидетельствуют, что применение высокоочищенных ω -3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/ день в сочетании со стандартной терапией достоверно снижает концентрацию ТГ на 4,6%, общую смертность на 21% и риск внезапной смерти на 45% у постинфарктных пациентов по сравнению с группой контроля.

Назначать другие вещества, содержащие ω -3 ПНЖК, которые в нашей аптечной сети продаются как пищевые добавки, не рекомендуется из-за невозможности точной дозировки, малоизученных вопросов о взаимодействии с другими препаратами, в особенности с дезагрегантами и пероральными антикоагулянтами

Цели терапии

В табл. 5 представлены целевые уровни ХС ЛНП, которые желателно достичь в процессе лечения (1 колонка), а также те значения ХС ЛНП, с которых надо начинать немедикаментозное лечение и медикаментозную терапию в зависимости от категории риска пациента, рассчитанного по таблице "SCORE".

Таблица 5

Целевые уровни ХС ЛНП. Значения ХС ЛНП для начала терапии у больных с различными категориями риска ССЗ

Значения ХС ЛНП даны в ммоль/л (мг/дл)

Категория риска	Целевой ХС ЛНП ммоль/л (мг/дл)	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств
ИБС или ее эквиваленты, или 10-летний фатальный риск, очень высокий (> 10%)	< 2,5 (100)	≥ 2,5 (100)	≥ 3,0 (116)
2 и более ФР, 10-летний фатальный риск, высокий (> 5% – < 10%)	< 3,0 (115)	≥ 3,0 (115)	≥ 3,5 (135)
1 ФР, 10-летний риск, низкий (< 5%)	< 3,0	≥ 3,5 (135)	≥ 4,0 (155)

Иногда (выраженная ГХС) достичь оптимальной цели не удастся. В этих случаях рекомендуется добиться снижения ХС ЛНП на 30-40% от исходного значения.

Сегодня все более широко применяется комбинированная терапия, которая позволяет лучше, эффективнее добиваться намеченных целей, но она требует более внимательного наблюдения за больным и более частого анализа трансаминаз и КФК (табл. 6).

Таблица 6

Выбор гиполипидемических препаратов и комбинированная терапия в зависимости от вида ГЛП

ГЛП	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
ГХС	Статины	Фибраты, Эзетимиб, Эндурацин	Статин+эзетимиб Статин+фибрат*
Комбинированная ГЛП (ХС↑, ТГ↑)	Статины, фибраты	Эндурацин	Статин+фибрат Статин+эндурацин [†] Фибрат+эндурацин [‡]
ГТГ	Фибраты, эндурацин	Статины	Фибрат+Статин Фибрат+Эндурацин

Примечание: * Комбинация статинов с фибратами повышает риск миопатии. [†] Комбинация статинов с эндурацином повышает риск миопатии и печеночной недостаточности. [‡] Комбинация фибрата и эндурацина может вызвать выраженное нарушение печеночной функции.

Заключение

Нарушения липидного обмена являются важным фактором развития и прогрессирования ССЗ. Своевременная и правильная диагностика ГЛП, оценка сопутствующих факторов развития ССЗ являются необходимыми условиями организации их рациональной профилактики и терапии.

Объектом особого внимания служат больные ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий. У таких пациентов следует добиться оптимизации липидного профиля, в первую очередь показателей ХС ЛНП и ХС ЛВП. У этой категории больных не имеет смысла ограничиваться только немедикаментозной терапией, в большинстве случаев необходимо сразу начать и гиполипидемическое медикаментозное лечение. Цель терапии – снизить содержание ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и повысить ХС ЛВП > 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. Уровень ТГ < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) считается оптимальным во всех случаях. У больных СД 2 типа риск развития сосудистых осложнений сопоставим с таковым у пациентов с ИБС, поэтому они также требуют активной коррекции липидных нарушений. Статины являются препаратами первой линии, поскольку они наиболее эффективно снижают частоту различных сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в случаях выраженной ГТГ и гипоальфа-липопротеидемии, препаратами выбора могут быть фибраты.

Важным аспектом профилактики ССЗ и атеросклероза является выявление лиц с нарушенным липидным обменом без клинических проявлений ИБС. У них уровень фатального риска оценивается по таблице "SCORE".

Женщины в период менопаузы, пожилые люди, больные с МС и вторичными ГЛП представляют большую группу населения, в которой часто недооценивается необходимость адекватной гиполипидемической терапии. Сегодня существуют убедительные данные доказательной медицины о необходимости целенаправленного лечения этих категорий пациентов. Проводя гиполипидемическую терапию, ни в коей мере нельзя забывать о коррекции всех других ФР: прекращение курения, оптимизация веса и АД, нормализация уровня глюкозы, регулярное выполнение физических упражнений – все это обязательные и необходимые компоненты современной терапии, направленной на снижение риска и предупреждение развития основных ССЗ.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	пре-л-ХМ – прелигандные хиломикроны
АСБ – атеросклеротическая бляшка	пост-р-ЛП – постремнантные липопротеины
АСТ – аспаргатаминотрансфераза	поли ЭХС – полиеновые эфиры холестерина
АКШ – аорто-коронарное шунтирование	ПА – плазмаферез
АХАТ – ацил-холестерин-ацилтрансфераза	р-ЛП – ремнанты липопротеинов
БАБ – бета-адреноблокаторы	СГХС – семейная гиперхолестеринемия
БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов	СГЛП – семейная гиперлипидемия
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	СД – сахарный диабет
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	СЖК – свободные жирные кислоты
ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность	СК ГЛП – семейная комбинированная ГЛП
ВПН – верхний порог нормы	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГЛП – гиперлипидемия	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ГМК-КоА-редуктаза – гидроксиметил глутарил коэнзим А редуктаза	ССС – сердечно-сосудистая смертность
ГТГ – гипертриглицеридемия	ТБКА – транслиминальная баллонная ангиопластика
ГХС – гиперхолестеринемия	ТГ – триглицериды
ДЛП – дислипидемия	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ДС – декстран сульфат	ТИМ – толщина (комплекса) интима-медиа
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	УДХК – урсодеооксиголевая кислота
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФР – факторы риска
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХМ – хиломикроны
ИМ – инфаркт миокарда	ХПН – хроническая почечная недостаточность
ИС – иммуносорбция	ХС – холестерин
КАГ – коронарная ангиография	ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
КК – креатинкиназа	ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
КПФ – каскадная плазмафильтрация	ХС-ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
КФК – креатинфосфокиназа	ХС-ЛПП – холестерин липопротеинов промежуточной плотности
ЛПИД – лодыжечно-плечевой индекс давления	ЧСС – частота сердечных сокращений ЭС
ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности	поли-ЖК – эссенциальные полиеновые жирные кислоты
ЛПП – липопротеины промежуточной плотности	ЭФ – электрофорез
ЛНП – липопротеины низкой плотности	ЯМР – ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия
Лп(а) – липопротеин(а) малое	CTSU – Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit (Отдел Клинических и Эпидемиологических исследований в Оксфорде)
ЛПЛ – липопротеинлипаза	HELP – Преципитация ЛНП гепарином
ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза	NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
МРТ – магнитно-резонансная томография	NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines (Национальная образовательная программа США по снижению ХС, III пересмотр по терапии у взрослых лиц)
МРА – магнитно-резонансная ангиография	NLA – National Lipid Association (Национальная липидная ассоциация США)
МС – метаболический синдром	
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	
нЖК – насыщенные жирные кислоты	
нена-ЖК – ненасыщенные жирные кислоты	
НК – недостаточность кровообращения	
НЭЖК – незатерифицированные жирные кислоты	
ОКС – острый коронарный синдром	
ОСА – общая сонная артерия	
ОХС – общий холестерин омега-3	
ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	

Подготовила Ефремова О.А.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.cardiosite.ru