

Дислипидемии в клинической практике. Часть 2*

О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова

*Кафедра поликлинической терапии Московского факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

В масштабных эпидемиологических исследованиях показана отчетливая связь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза. Выделяют 5 типов дислипидемий по Фредриксону, а также первичные и вторичные дислипидемии. Определены оптимальные значения уровней липидов в плазме и целевые уровни холестерина, которых желательно достичь в процессе лечения в зависимости от категории риска пациента. Для коррекции дислипидемий применяют немедикаментозные средства (диета, коррекция массы тела, физическая активность, прекращение курения) и медикаментозное лечение.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, гиполипидемическая терапия.

Во второй части статьи рассматривается медикаментозная терапия дислипидемий с целью лечения и профилактики атеросклероза.

На настоящий момент существует несколько **групп препаратов, регулирующих уровень липидов в плазме:**

- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- ингибиторы абсорбции холестерина (ХС) в кишечнике (эзетимиб);
- секвестранты желчных кислот (СЖК, ионообменные смолы);
- никотиновая кислота (НК);
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3-ПНЖК).

Статины

Статины — это наиболее распространенные препараты для лечения **гиперлипидемий** (ГЛ) IIa, IIb и III типа. Первые статины (симвастатин, правастатин и ловастатин)

были выделены из культуры плесневых грибов, а флувастатин, розувастатин и аторвастатин являются синтетическими препаратами.

Механизм действия статинов состоит, главным образом, в ингибировании синтеза эндогенного холестерина в печеночной клетке (препараты конкурентно ингибируют фермент гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазу), уменьшении продукции атерогенных **липопротеинов низкой плотности** (ЛНП) в печени и специфической активации печеночных рецепторов, ответственных за элиминацию ЛНП. Снижение синтеза ХС в печени приводит к повышению потребления его из крови, для чего клетка начинает синтезировать большое число В,Е-рецепторов, которые захватывают из плазмы крови как ЛНП, так и **липопротеины очень низкой плотности** (ЛОНП). В конечном итоге статины снижают уровень общего ХС и ЛНП в плазме, замедляя тем самым рост атеросклеротических бляшек или способствуя их обратному развитию.

Статины на сегодняшний день являются наиболее сильнодействующими гиполипидемическими средствами, снижая уровень общего ХС и ЛНП в плазме на 20–60%.

Контактная информация: Солошенкова Ольга Олеговна, lyganyu@rambler.ru

* Часть 1 см. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.

В меньшей степени (на 10–20%) они снижают плазменный уровень **триглицеридов** (ТГ), а также повышают (на 5–15%) содержание **липопротеинов высокой плотности** (ЛВП). Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами, которые заключаются в улучшении функции эндотелия, подавлении воспаления в сосудистой стенке и торможении агрегации тромбоцитов.

В крупных рандомизированных клинических исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protection Study), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) была показана высокая эффективность статинов по снижению уровней общего ХС и ЛНП в плазме. Длительное (не менее 5 лет) применение статинов снижает частоту смертельных исходов при ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) на 25–40%. В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации атеросклеротических бляшек (исследование REVERSAL – Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и даже их обратного развития (исследование ASTEROID – A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). Статины способны эффективно тормозить развитие атеросклероза и тем самым улучшать показатели заболеваемости и летальности у больных с различными формами атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы.

Дозирование. Как правило, статины назначают один раз в сутки, вечером (после ужина), так как синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. Начальная доза симвастатина составляет 20 мг/сут, целевой уровень ХС обычно достигается при 40 мг/сут; максимальная до-

за 80 мг/сут на практике применяется редко. Правастатин обычно назначается в дозе 20–40 мг/сут. Флувастатин, первый синтетический статин, используется в дозе 20–40 мг/сут, чаще – 80 мг/сут (форма замедленного высвобождения). Аторвастатин – синтетический статин 3-й генерации, по активности превосходящий флувастатин и симвастатин. Терапию начинают с дозы 10–20 мг/сут, для достижения целевого уровня ХС дозу можно увеличить до 40–80 мг/сут. Розувастатин по эквивалентной активности превосходит аторвастатин, начальная доза составляет 5 мг/сут, максимальная доза – 40 мг/сут. В последнее время внимание акцентируется на том, что обычные дозы статинов, несмотря на снижение уровня ЛНП примерно на 30%, не всегда обеспечивают уменьшение выраженности коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых событий. Это диктует необходимость агрессивной терапии статинами в виде назначения более высоких доз и применения новых синтетических статинов.

Нежелательные эффекты. По данным завершенных клинических исследований, статины являются одним из самых безопасных классов лекарственных препаратов. Повышение активности печеночных ферментов в плазме наблюдается у 1–5% больных, а трехкратное превышение уровня хотя бы одного из ферментов служит показанием к прекращению приема статина. Согласно отчету Национальной ассоциации по липидам США (2006), терапия статинами может быть рекомендована пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени под тщательным контролем активности печеночных ферментов. В 0,1–3% случаев при приеме статинов наблюдаются миалгия и миопатия (о которой свидетельствует повышение активности креатинфосфокиназы в плазме в 5 раз выше нормы). Самое тяжелое осложнение терапии статинами – рабдомиолиз – требу-

ет срочной госпитализации и использования экстракорпоральных методов детоксикации (плазмафереза и гемодиализа). Чаще рабдомиолиз наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками или макролидами.

Фибраты

Эта группа включает в себя производные фиброевой кислоты: гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клофибрат (родоначальник группы, в последние годы не используется).

Фибраты усиливают катаболизм ЛОНП благодаря повышению активности липопротеидлипазы. Фибраты являются агонистами ядерных рецепторов PPAR- α , участвующих в регуляции синтеза апобелков и окисления жирных кислот. Фибраты понижают уровень свободных жирных кислот в плазме крови, тормозя синтез и усиливая расщепление ЛОНП. Кроме того, препараты угнетают синтез ЛНП и усиливают выведение ХС с желчью.

Основным эффектом фибратов является понижение уровня ТГ в плазме (на 20–50%). Уровень общего ХС и ЛНП в плазме под влиянием терапии фибратами снижается на 10–15%, а содержание ЛВП достоверно увеличивается (на 10–20%).

Фибраты служат препаратами выбора у больных с редко встречающейся ГЛ III типа, а также с ГЛ IV типа и высоким уровнем ТГ. При ГЛ IIb и III типа возможна комбинация фибратов со статинами. Такая сочетанная терапия обеспечивает эффективное снижение уровней ЛНП и ТГ и более выраженное повышение концентрации ЛВП. Фибраты особенно показаны больным инсулиннезависимым сахарным диабетом при гипертриглицеридемии и снижении содержания ЛВП. Фенофибрат способен вызывать урикозурию и тем самым устранять еще один фактор риска атеросклероза – высокий уровень мочевой кислоты в плазме,

поэтому препарат показан больным с сочетанием ГЛ и подагры.

Исследование Helsinki Heart Trial, в котором терапия гемфиброзилом продолжалась в течение 5 лет у 4800 мужчин в возрасте 40–55 лет, показало снижение уровня ЛНП в плазме на 11% и такое же повышение уровня ЛВП. В клинических исследованиях по первичной профилактике (WHO Clofibrate Trial, Helsinki Heart Trial) фибраты снижали смертность от основных ССЗ на 25–26%. В исследовании по вторичной профилактике VA-HIT на фоне приема гемфиброзила наблюдалось достоверное снижение смертности от ИБС и других ССЗ. В исследовании DAIS было обнаружено, что применение фенофибрата приводит к достоверному замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза на 42%, а также что фенофибрат снижает концентрацию в плазме самой опасной из атерогенных фракций – “мелких плотных” ЛНП (наряду со снижением уровня триглицеридов и повышением ЛВП). Это окончательно подтвердило комплексное положительное действие фибратов на атерогенную диабетическую триаду – повышение уровня ЛНП и триглицеридов в плазме на фоне уменьшения содержания ЛВП.

Дозирование. Гемфиброзил назначают в дозе 600 мг 2 раза в сутки, ципрофибрат – по 100 мг 1–2 раза в сутки, фенофибрат – по 200 или 145 мг 1 раз в сутки.

Нежелательные эффекты. Фибраты 1–2-й генерации повышают литогенность желчи, а фенофибрат и ципрофибрат практически не оказывают такого действия. Сочетание фибратов со статинами повышает риск развития миопатии.

Секвестранты желчных кислот

Группу секвестрантов желчных кислот составляют холестирамин, коlestипол и коlestевелам. СЖК могут применяться для снижения уровня общего ХС и ХС ЛНП в

плазме, как правило при гиперлипидемии IIa типа.

СЖК, будучи ионообменными смолами, связывают желчные кислоты в кишечнике в комплексы, которые не способны всасываться из кишечника и выводятся с фекалиями. Таким образом прерывается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, и возникает потребность в синтезе новых порций желчных кислот из ХС. Для его получения гепатоциты увеличивают число рецепторов, захватывающих ЛНП из крови, и уровень атерогенного ХС в плазме крови снижается. На фоне приема СЖК может значительно повышаться уровень ТГ в плазме, содержание ЛВП остается неизменным.

Эффективность СЖК подтверждается результатами крупномасштабных и длительных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. Наиболее значительным из них явилось исследование по первичной профилактике ИБС (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), проводившееся в течение 7 лет. В него были включены 3806 мужчин в возрасте 35–59 лет с гиперхолестеринемией. В результате терапии СЖК уровень общего ХС в плазме у пациентов снизился на 8,5%, а ЛНП — на 12,6%.

Дозирование. Холестирамин назначают в дозе 8–24 г/сут, коlestипол — 5–30 г/сут, колесевелам — 3,75 г/сут.

Нежелательные эффекты и противопоказания. Умеренная гипертриглицеридемия (уровень ТГ в плазме >200 мг/дл) служит относительным противопоказанием к назначению СЖК, а выраженная (ТГ >400 мг/дл) — абсолютным противопоказанием. СЖК могут вызывать запоры, метеоризм и диспепсию.

Ингибиторы абсорбции холестерина

Эзетимиб относится к принципиально новому классу гиполипидемических средств, селективно ингибирующих аб-

сорбцию ХС в щеточной кайме ворсинок тонкого кишечника. Это снижает поступление ХС из кишечника в печень и повышает клиренс ХС из плазмы крови.

В настоящее время эзетимиб зарегистрирован в ряде стран в качестве средства, дополнительного к терапии статинами, для снижения сыровоточных уровней общего ХС и ХС ЛНП у больных с ГЛ IIa и IIb типа. Клинические исследования показали, что добавление эзетимиба (10 мг/сут) к любому из статинов в любой дозе обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25–30% по сравнению с монотерапией статинами.

Эзетимиб назначается в комбинации со статинами или в качестве монотерапии в дополнение к диете для снижения повышенного уровня общего ХС и ТГ в плазме, а также для повышения уровня ЛВП.

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота уже много лет применяется в качестве гиполипидемического средства. Сильнее всего НК снижает содержание в плазме ТГ (на 20–40%) за счет уменьшения синтеза ЛОНП в печени, а поскольку ЛОНП являются предшественниками ЛНП, то уменьшается и количество ЛНП, но в меньшей степени (на 15–30%). Препарат повышает уровень ХС ЛВП в крови, причем этот эффект у НК выражен сильнее, чем у других групп гиполипидемических средств. Благоприятное влияние НК на основные показатели липидного спектра позволяет использовать ее при ГЛ IIa, IIb и IV типа.

Нежелательные эффекты. Широкому применению НК (как и СЖК) препятствуют высокая частота симптоматических нежелательных эффектов, риск возникновения органотоксических эффектов (в особенности гепатотоксичности) и необходимость тщательного контроля уровня аминотрансфераз.

Выбор гиполипидемических препаратов и их комбинаций в зависимости от вида ГЛ

Гиперлипидемия	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
Гиперхолестеринемия	Статины	Фибраты, эзетимиб, НК	Статин + эзетимиб Статин + фибрат
Комбинированная ГЛ (повышение уровней ХС и ТГ)	Статины, фибраты	Никотиновая кислота	Статин + фибрат Статин + НК Фибрат + НК
Гипертриглицеридемия	Фибраты, никотиновая кислота	Статины	Фибрат + статин Фибрат + НК

ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты

ω-3-ПНЖК применяют для лечения гипертриглицеридемии (IV–V тип гиперлипидемии) в дозах 2–4 г/сут. В 1997 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что препарат ω-3-ПНЖК в дозе 2–4 г/сут достоверно снижает уровень ТГ в крови на 45%. В многоцентровом исследовании GISSI-Prevenzione показано положительное влияние высокоочищенных ω-3-ПНЖК на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда. Применение ω-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут в сочетании со стандартной терапией привело к снижению общей смертности на 21% и риска внезапной смерти на 45% по сравнению с группой контроля.

Комбинированная гиполипидемическая терапия

Комбинированная гиполипидемическая терапия (таблица) применяется для достижения не только целевых уровней общего ХС и ЛНП в плазме, но и оптимальных значений ТГ и ЛВП. При назначении комбинированной терапии следует помнить, что сочетание статинов с фибратами повышает риск миопатии, сочетание статинов с НК увеличивает риск миопатии и печеночной недостаточности, а комбинация фибрата и НК может вызвать выраженное нарушение функций печени.

Комплексный подход к профилактике и лечению атеросклероза, включающий коррекцию факторов риска и назначение гиполипидемической терапии для достижения целевых уровней липидов в плазме, способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости как у больных ИБС, атеросклерозом мозговых сосудов и периферических артерий, так и у пациентов с дислипидемией без клинических проявлений ИБС.

Следует отметить, что успех гиполипидемической терапии во многом зависит от комплайенса пациентов. Низкий комплайнс больных к длительной, пожизненной фармакотерапии при ИБС является существенной проблемой, лимитирующей возможности вторичной профилактики ССЗ, и рассматривается как фактор риска неблагоприятных исходов и смерти.

Рекомендуемая литература

- Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. С. 411.
- Арутюнов Г.П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Актуальные вопросы кардиологии : курс лекций / Под общ. ред. Д.Г. Иоселиани. М., 2006. Ч. 3. С. 137–160.
- Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидопротеидемии: клиника, диагностика, лечение : учеб. пособие. М.: РГМУ, 2000. С. 48.
- Кухарчук В.В. Комбинированная терапия нарушений липидного обмена — важный фактор

вторичной профилактики атеросклероза // Фарматека. Кардиология. 2007. № 3(138). С. 47–50.

Мамедов М.Н., Строева М.В., Видова Т.Э., Концевая Т.Б. Оценка клинической эффективности и безопасности симвастатина у пациентов с гиперлипидемией и метаболическими нарушениями: результаты многоцентрового исследования // Фарматека. Кардиология. 2008. № 5(159). С. 69–76.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : национальные клинические рекомендации. Разработаны Комитетом

экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция атеросклероза ВНОК. М., 2008. С. 329–354.

Проект рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2009 // www.cardiosite.ru.

Сусеков А.В. Новые достижения в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза // Фарматека. Кардиология. 2007. № 8/9(143). С. 16–22.

Gotto A.M. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 46. № 7. P. 1219–1224.

Dyslipidemia in Clinical Practice. Part 2

O.O. Soloshenkova, I.I. Chukaeva, and N.V. Orlova

A distinct connection between lipid abnormalities and atherosclerosis development is shown in large-scale epidemiological studies. Five types of dyslipidemia could be marked out by Fredrickson so as primary and secondary dyslipidemia. Optimal lipid levels and target cholesterol levels in plasma are defined to be reached during the treatment in the accordance with patient's risk category. Non-medicamentous measures (diet, weight correction, physical activity, quit smoking) and pharmacotherapy are used for dyslipidemia correction.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.).

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких — у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом α_1 -антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.