

М.Г.БУБНОВА, д.м.н., проф., Д.М.АРОНОВ, д.м.н., профессор,
ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Лечение атерогенных гипер- и дислипидемий

ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Прямая зависимость выживаемости населения от уровня холестерина (ХС) и его наиболее атерогенной фракции — ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови была установлена в ходе многочисленных эпидемиологических исследований. Так, в Фрамингемском исследовании 30-летнее наблюдение за популяцией показало, что в группе населения с низким уровнем общего ХС (менее 5,0 ммоль/л) умерло 15%, а с высоким уровнем ХС в крови (более 6,7 ммоль/л) — 30%, т.е. треть населения.

Окончательные доказательства прогностической значимости гипертриглицеридемии как независимого фактора риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда появились в последние годы. Так, в 7-летнем исследовании Physician's Health Study на каждые 100 мг/дл (1,12 ммоль/л) повышения концентрации триглицеридов (ТГ) риск возникновения инфаркта миокарда увеличивался на 28%. Напротив, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) рассматривается как фактор, противодействующий формированию атеросклероза, и при уровне более 1,56 ммоль/л расценивается как антириск-фактор ишемической болезни сердца.

В настоящее время для снижения повышенных уровней атерогенных липидов и липопротеидов (ЛП) крови — общего ХС, ТГ и ХС ЛНП, а также для повышения концентрации антиатерогенного ХС ЛВП применяются различные методы, как немедикаментозные (диета с низким содержанием ХС и насыщенными жирами, умеренные физические нагрузки), так и медикаментозные (гиполипидемические средства).

Судить о характере нарушений в липидном спектре крови у пациента позволяет классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (табл. 1). У больных, страдающих атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий, ишемической болезнью сердца, часто выявляется IIa и IIb типы ГЛП, а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом преобладает IIb и IV типы ГЛП, а также ДЛП.

При первичной профилактике коррекция атерогенных ГЛП и ДЛП приводит к предупреждению

развития сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, а при вторичной профилактике — к замедлению прогрессирования и даже регрессу атеросклероза в артериях (венечных, сонных, бедренных) и улучшению клинического течения заболевания. Ожидать снижения смертности от коронарной болезни сердца (КБС) на 38% можно, если снизить уровень общего ХС в крови на 10%.

К лекарственным препаратам, предназначенным для коррекции атерогенных ГЛП и ДЛП, относятся:

- ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы — статины;
- ингибитор кишечного всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб);

■ секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);

■ производные фибровой кислоты (фибраты);

■ никотиновую кислоту и ее производные (ниацин, эндурацин);

■ омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК, омакор).

После выбора липидкорректирующего препарата, необходимо решить вопрос о времени начала его приема и подобрать дозу в зависимости от величины общего риска смерти и уровня липидов (в основном общего ХС и ХС ЛНП). В последних Европейских рекомендациях выделены следующие группы пациентов, которым необходимо проведение ранних и активных гиполипидемических вмешательств [1]:

1. Больные с любыми клиническими проявлениями ишемической болезни сердца: стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом — нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, после операций на коронарных артериях;

■ Эффективная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациента возможна только при своевременной диагностике и правильном лечении атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) и дислипидемий (ДЛП).

Таблица 1. Классификация гиперлипидемий (ВОЗ)

Фенотип ГЛП	Общий ХС	ХС ЛНП	ТГ	Изменения ЛП	Атерогенность ГЛП
I	↑	↓/ или в норме	↑/ или в норме	↑ ХМ	Неатерогенная
II а	↑	↑	В норме	↑ ЛНП	Высокая
II б	↑	↑	↑	↑ ЛНП и ЛОНП	Высокая
III	↑	↓/ или в норме	↑	↑ ЛПП	Высокая
IV	Чаще в норме	В норме	↑	↑ ЛОНП	Умеренная
V	↑	В норме	↑	↑ ХМ и ЛОНП	Низкая

Примечание: ↑ — повышение или ↓ — снижение концентрации, ХМ — хиломикроны, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности.

Таблица 2. Целевые уровни липидов и ЛП в первичной и вторичной профилактике

Уровни, ммоль/л	Лица без коронарной болезни сердца с низким общим риском смерти (< 5% по SCORE)	Лица без коронарной болезни сердца, но с высоким общим риском смерти (≥ 5% по SCORE)	Больные коронарной болезнью сердца, эквивалентами коронарной болезни сердца и сахарного диабета 2 типа
Общий ХС	< 5,0	< 4,5 < 2,5	
ХС ЛНП	< 3,0		
ХС ЛВП	≥ 1,0 ммоль/л для мужчин и ≥ 1,2 ммоль/л для женщин		
ТГ	≤ 1,7 ммоль/л		

2. Больные с эквивалентами ишемической болезни сердца: периферическим атеросклерозом (перемежающей хромотой), цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (атеросклерозом мозговых и сонных артерий, транзиторной ишемической атакой, инсультом), аневризмой аорты.

3. Больные сахарным диабетом 2 типа.

Пациенты, входящие в перечисленные группы, имеют высокий общий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет. Поэтому терапию гиполипидемическими препаратами, в первую очередь статинами, необходимо начинать в момент постановки клинического диагноза. В ходе последних клинических исследований назначения статинов больным ишемической болезнью сердца и пациентам с эквивалентами ишемической болезни сердца при нормальном уровне общего ХС и ХС ЛНП в сыворотке крови было доказано выраженное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Во многом это обусловлено наличием у статинов многочисленных плеiotропных эффектов антиатеротромбогенной направленности. В связи с этим в настоящее время в клинической практике, если речь идет о вторичной профилактике атеросклероза, назначение статина обусловлено диагнозом пациента, а не уровнем содержания ХС ЛНП в крови.

Пациентов с множественными факторами риска, например, курящих, с артериальной гипертензией, ожирением, наследственным атеросклерозом в анамнезе, с заметным повышением одного фактора риска, например с уровнем общего ХС ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л или повышением уровня артериального давления ≥ 180/110 мм рт. ст., следует относить к группе высокого общего риска смерти (≥ 5% по таблице SCORE) даже при отсутствии ишемической болезни сердца, атеросклероза коронарных и других артерий. Таким пациентам при первичной профилактике необходима активная коррекция всех имеющихся у них факторов риска.

И при первичной, и при вторичной профилактике первичная цель гиполипидемической терапии заключается в снижении уровня ХС ЛНП. Отличаются только целевые значения ХС ЛНП, которых необходимо достичь при проведении этой терапии (табл. 2). В последнее время появились дополнительные данные, указывающие, что целесообразно добиваться более выраженного снижения уровня ХС (до < 3,5 ммоль/л) и ХС ЛНП (до < 1,8 ммоль/л) у больных, перенесших острый коронарный синдром или имеющих другие осложнения атеросклероза.

В первичной профилактике достичь необходимого уровня липидов крови можно назначением малых и средних доз гиполипидемических препаратов (например, статинов). Во вторичной профилактике рекомендуется назначать средние и высокие дозы статинов. При выраженных нарушениях липидного обмена целесообразно рассмотреть применение комбинации различных классов гиполипидемических средств: например, статин+эзетимиб, статин+никотиновая кислота, статин+фенофибрат и т.п.

Для повышения эффективности терапии атеросклероза необходимо:

- рано назначать гиполипидемические препараты (в первую очередь, статины) в целевой дозе, эффективность которой подтверждена результатами крупных исследований;
- интенсифицировать режим гиполипидемической терапии — первичная доза препарата должна обеспечить снижение уровня ХС ЛНП не менее чем до 40%, при этом целевое значение желательно достигать быстро;
- адекватно контролировать уровни липидов крови, длительно поддерживая их целевые значения.

СТАТИНЫ

В настоящее время при лечении ГЛП IIa и IIb типов основными препаратами являются статины. В ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований показана приоритетность статинов в лечебно-профилактических программах, что обусловлено не только их выраженной гиполипидемической активностью (способностью воздействовать на весь липидный спектр крови), но и разнообразными плеiotропными эффектами (восстановлением функции эндотелия, благоприятным сосудистым эффектом, антиоксидантной активностью, противовоспалительным действием, антипролиферативным свойством, антитромботическим влиянием), а также высокой терапевтической эффективностью. Показано, что снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается благоприятным достоверным уменьшением развития любого коронарного события на 23%, инфаркта миокарда на 26%, потребности в реваскуляризации миокарда на 24%, мозгового инсульта на 21%, смерти от всех причин на 12%. Таким образом, статины являются мощным антиатеросклеротическим средством.

В настоящее время в России применяются все оригинальные статины — ловастатин, симvastатин, флуvastатин, аторvastатин, розувастатин. Статины различаются по своим фармакологическим свойствам. Ловастатин и симvastатин — более липофиль-

ные препараты, розувастатин — более гидрофильный, а флуvastатин — относительно гидрофилен. Этими различиями обусловлена разная степень прохождения статинов через клеточные мембраны, в частности печеночные клетки. Период полувыведения статинов не превышает 2 часов, за исключением аторvastатина и розувастатина, период полувыведения которых составляет 12 часов.

Симвастатин (зокор) обладает широким спектром влияния на липидный спектр крови. В зависимости от дозы он снижает уровень ХС ЛНП и ТГ в сыворотке крови, а также повышает концентрацию ХС ЛВП. Эффективность симвастатина подтверждена результатами нескольких крупных исследований: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protection Study), AtoZ (Aggrastat to Zocor). Во всех этих исследованиях принимали участие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития. В ходе исследований наблюдалось снижение числа сердечно-сосудистых осложнений на 28—40% в зависимости от степени риска, что обусловлено снижением уровня ХС ЛНП в среднем на 30%.

Эффективность терапии симвастатином, причем независимо от исходной концентрации в крови ХС ЛНП, продемонстрирована при ишемической болезни сердца, ее эквивалентах, в частности при сахарном диабете 2 типа. У больных ишемической болезнью сердца с высоким уровнем ХС применение симвастатина сопровождалось снижением смертности не только от сердечно-сосудистых осложнений, но и от всех других причин.

В клинической практике симвастатин назначают в начальной дозе 10—20 мг. Во вторичной профилактике (как показали исследования HPS) в большинстве случаев для достижения целевого уровня ХС ЛНП и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений является оптимальной доза 40 мг.

Симвастатин (как и ловастатин) выделен из культуры грибов, тогда как аторvastатин, флуvastатин и розувастатин являются синтетическими статинами. По своей гиполипидемической активности аторvastатин (липримар) превосходит сим-

■ На выбор класса гиполипидемического препарата влияет тип липидного нарушения, тогда как тактические подходы к лечению ГЛП и ДЛП (например, начало приема препарата, цели терапии) определяются величиной общего риска смерти пациента от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет.

вастатин. Доказательная база по аторвастатину достаточно обширна и включает в себя исследования по так называемой агрессивной терапии. В этих исследованиях аторвастатин в дозе 80 мг сравнивали с другими статинами, назначаемыми в обычных (умеренных) дозах.

В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) была доказана возможность агрессивной терапии (аторвастатин 10 мг) приостанавливать прогресс атеросклероза коронарных артерий. В ходе рандомизированного исследования AVERT (Atorvastatin versus Revascularization Treatment study) было показано, что консервативная терапия высокой дозой аторвастатина (80 мг) может служить альтернативой инвазивным вмешательствам на сосудах сердца. Исследование PROVE-IT (Pravastatin and Atorvastatin Evaluation and Infection Trial) стало основополагающим для применения высоких доз (80 мг) аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом.

Помимо оригинальных статинов, в России имеются многочисленные статины-дженерики (например, дженерик симвастатина — вазилип, дженерик аторвастатина — липтонорм). Статины-дженерики при регистрации проходят проверку с оригинальными препаратами по биоэквивалентности и применяются в тех же дозировках, что и оригинальные препараты. Некоторые статины-дженерики, в частности вазилип и липтонорм, прошли пострегистрационные исследования. Результаты этих исследований показали сопоставимость статинов-дженериков (вазилипа и липтонорма) по гиполипидемической активности с оригинальными препаратами. Внедрение таких качественных статинов-дженериков в клиническую практику в России позволит решить проблему их доступности для большего числа пациентов.

ЭЗЕТИМИБ

Эзетимиб (эзетрол) является препаратом, снижающим уровень ХС ЛНП путем уменьшения абсорбции ХС как пищевого, так и желчных кислот. Основным местом действия препарата является ворсинчатый эпителий тонкого кишечника. Торможение всасывания ХС в кишечнике ведет к усилению экспрессии (активности) рецепторов к ЛНП и, соответственно, к снижению их концентрации в крови.

Препарат назначается 1 раз в сутки в дозе 10 мг. На фоне терапевтической дозы эзетимиба среднее снижение уровня ХС ЛНП в крови составляет до 25%. Эзетимиб усиливает гипохолестеринемическую активность статинов, которые в этом случае можно назначать в невысоких дозах (10–20 мг). В

данном случае эзетимиб и статин можно назначать порознь или одновременно. В связи с тем, что воздействие на ХС ЛНП комбинации 10 мг любого из статинов и 10 мг эзетимиба эквивалентно назначению статина в высокой дозе — 80 мг, такое сочетание препаратов позволяет избежать удвоения доз статина при очень высоком исходном уровне ХС ЛНП. Комбинированная терапия статином и эзетимибом открывает новые возможности в достижении целевых уровней ХС ЛНП и снижении побочных эффектов при монотерапии статинами в высоких дозах. Для того чтобы повысить приверженность пациентов к терапии, можно назначить одну комбинированную таблетку — препарат инеджи, представляющий собой низкодозовую комбинацию симвастатина (10 или 20 мг) с эзетимибом (10 мг).

Эзетимиб хорошо переносится, однако его нельзя назначать и комбинировать со статинами у больных с уровнем печеночных ферментов, в 3 раза превышающим верхние границы нормы, а также при острых заболеваниях печени.

ФИБРАТЫ

Фибраты назначают при умеренной степени выраженности ГЛП IIb типов, а также при ГЛП, сопровождающейся повышением уровня ТГ (IV тип), и при ДЛП (где к ГЛП присоединяется гипоальфахолестеринемия). Применение фибратов показано больным с атеросклерозом, особенно при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа, когда наблюдается «липидная триада», т.е. повышенные уровни ТГ, мелких и плотных частиц ЛНП, и пониженные концентрации ХС ЛВП.

По механизму действия фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов — пролифераторов пироксисом, внутренних органелл, содержащих набор ферментов, активация которых ведет к интенсификации процессов в ядре клетки, регулирующих синтез апобелков, окисление жирных кислот. Реализация этих механизмов активирует печеночные и плазменные липопротеидлипазы, ферменты, регулирующие гидролиз ЛП, богатых ТГ. При терапии фибратами снижается концентрация ТГ и повышается уровень ХС ЛВП.

Среди фибратов можно выделить фибрат последнего поколения — фенофибрат (трайкор 145). Он снижает уровень ТГ на 44%, ХС ЛНП на 22%, количество мелких, плотных частиц ЛНП на 55% и повышает ХС ЛВП на 20%. В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) показано, что применение фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа уменьшает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также осложнений, связанных с поражением мик-

роциркуляторного русла (диабетической ретинопатии и периферической ангиопатии — диабетической стопы). Таким образом, фенофибрат (трайкор) целесообразно назначать больным сахарным диабетом 2 типа с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛНП для профилактики поражения микро- и макроциркуляторного русла.

В целом фибраты переносятся хорошо, однако следует помнить, что фибраты не рекомендуется назначать пациентам с желчно-каменной болезнью из-за обострения заболевания.

ОМЕГА-3-ПНЖК

Повышенный уровень ТГ (до 45%) хорошо снижают омега-3-ПНЖК в дозе до 4 г/сут. В 1999 г. бы-

ли опубликованы результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione, в котором сравнивали высокоочищенные ПНЖК (содержащие 84% эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот — препарат омакор) с витамином Е и плацебо в дополнении к базовой терапии у больных после инфаркта миокарда. В ходе этого исследования было показано, что при добавлении к терапии больных, перенесших инфаркт миокарда, омега-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут не только снижает риск смерти, но и на 15% предотвращает возникновение повторных инфарктов миокарда и инсультов. В связи с этим омега-3-ПНЖК можно рекомендовать как средство вторичной профилактики больным после инфаркта миокарда.



ЛИТЕРАТУРА

1. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. J. Cardiovasc. Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl.2).
2. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Heart J. 2003; 24 (17): 1601–1610.
3. Grundy S.M., Cleeman J.J., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association/ Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227–239.



Национальное Общество
Кардиоваскулярной Профилактики и Реабилитации

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Адрес Оргкомитета:

ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологии,
101990, г. Москва, Петроверигский пер.,
10; каб. 301.

Ответственный секретарь конференции –
Алла Владимировна Карпова;
тел.: (495) 621-88-82,
e-mail: alkapova@gnicpm.ru

Технический секретарь –
к.б.н. Галина Аркадьевна Муромцева
тел.: (495) 627-03-16,
e-mail: gmuromtseva@gnicpm.ru

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ 2010»

26–27 мая 2010 года г. Москва.

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологии
г. Москва, Петроверигский пер., 10; проезд: ст. метро «Китай-город»

Тематика конференции

- Кардиоваскулярная профилактика: современные тенденции
- Новое в терапии сердечно-сосудистых заболеваний
- Реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Оптимизация профилактической составляющей практического здравоохранения

Научная программа конференции включает лекции, пленарные доклады, научные симпозиумы, школы для практикующих врачей.

Рецензируемые материалы конференции будут опубликованы в Приложении к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2010г.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, а также не соответствующие правилам оформления (смотри сайт: www.cardioprevent.ru), рассматриваться не будут.

Регистрация участников производится на сайте Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»: www.cardioprevent.ru.

Регистрационный взнос в размере 1000 руб. и/или взнос за публикацию тезисов в размере 350 руб. должны быть перечислены на счет Общества после подтверждения Оргкомитетом приема материалов к опубликованию, но не позднее 1 мая 2010 г.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- доклады в рамках научной программы;
- выставка лекарственных средств, специализированных изданий, приборов и изделий медицинского назначения. По вопросам участия обращаться в Оргкомитет.

Оргкомитет конференции