

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной  
диагностики ИПО

Зав. кафедрой:  
д.м.н., профессор Матюшин Г.В.

#### РЕФЕРАТ

«Гиполипидемическая терапия у пациентов с  
атеросклерозом»

Выполнила: ординатор 2  
года обучения  
Мкртчян Джемма Кероповна

Красноярск, 2023

## Оглавление

Аннотация: .....	2
Введение: .....	3
Дислипидемии:.....	3
Оценка риска сердечно сосудистых заболеваний: .....	4
Целевые значения липидов: .....	4
Немедикаментозные метод лечения: .....	5
Медикаментозная терапия:.....	5
Статины .....	6
Ингибиторы абсорбции холестерина.....	7
Ингибиторы PCSK9 .....	7
Фибраты.....	8
Секвестранты желчных кислот .....	8
Никотиновая кислота.....	8
Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.....	9
Ингибиторы белка переносчика холестерина .....	9
Заключение:.....	9
Список используемой литературы: .....	10

### ***Аннотация:***

Процесс атеросклероза лежит в основе ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий и заболеваний сосудов головного мозга, которые являются главной причиной смерти в индустриально развитых странах. По данным всемирной организации здравоохранения ежегодно от них умирает 17,9 миллиона человек. Так же эти заболевания являются основными причинами госпитализаций и случаев нетрудоспособности. Большинство случаев сердечно-сосудистых заболеваний можно было предотвратить путем своевременной коррекции факторов риска и назначения соответствующей терапии. Основным видом терапии, который доказано способствует снижению прогрессирования атеросклероза и снижает риск смерти от сердечно сосудистых заболеваний является гиполипидемическая терапия. Поэтому постоянно разрабатываются

новые подходы к проведению гиполипидемической терапии, схемы лечения и новые препараты.

### ***Введение:***

Атеросклероз – это хроническое заболевание с нарушением жирового обмена с очаговыми отложениями в стенках артерий липидов с последующим склерозом. Этиология атеросклероза все еще не установлена, но определены факторы риска, имеющие потенциальное значение в развитии атеросклероза. Чем больше факторов риска у человека, тем вероятнее возникновение этого заболевания и его осложнений. Выделяют не модифицированные факторы риска такие как возраст, пол, отягощенная наследственность, и модифицируемые – это дислипидемия, курение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение и гиподинамия. В патогенезе образования атеросклеротической бляшки основное место имеет отложение липидов в стенке сосудов, которое происходит вследствие того, что концентрация липопротеидов в плазме выше нормы. Данное состояние называется дислипидемия. Так же определенную роль в развитии атеросклероза играет воспаление в атеромах.

### ***Дислипидемии:***

К липидам относятся холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ). Все они имеют важное биологическое значение: являются компонентами мембран, необходимы при синтезе стероидных гормонов и т.д., но при превышении концентрации, кроме ЛПВП, способствуют прогрессированию атеросклероза.

Дислипидемии классифицируют в зависимости от того какой вид липопротеидов повышен. Это важно учитывать в выборе гиполипидемических препаратов. Так же во многих рекомендациях и научных статьях выделяют Лп(а), апо-В, апо-А, ЛпА фосфолипазу А2, СРБ. Лп(а) - частица ЛПНП содержащая молекулу апо(а), она очень небольшого размера и легко проникает через эндотелий сосудов и обладает прокоагулянтными свойствами. АпоВ - аполипопротеин, содержащийся во всех атерогенных липопротеидах, апоА - аполипопротеин, содержащийся в ЛПВП. ЛпА фосфолипаза А2 - фермент, вызывающий гидролиз фосфолипидов в ЛНП. Считается, что данные показатели лучше

характеризуют атерогенность плазмы, но данные показатели редко используются в клинической практике из-за сложности определения. Наиболее часто используется уровень ЛПНП, и последние клинические исследования доказали, что наибольшее значение в развитии атеросклероза имеет повышение липопротеидов низкой плотности.

### ***Оценка риска сердечно сосудистых заболеваний:***

Помимо определения факторов риска, клинического обследования, лабораторных и инструментальных данных обязательно перед проведением терапии атеросклероза больному оценивается риск ССЗ. Риск оценивают по шкале SCORE, которая показывает абсолютный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет. В России применяют шкалу SCORE для стран с высоким риском ССЗ. В данной шкале оцениваются пол, возраст, курение, уровень общего холестерина, и уровень систолического АД. Риск вычисляется в %. Затем определяют категорию риска к которой относится больной. Выделяют 4 категории: очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска. В российских рекомендациях 2020 года выделили еще категорию экстремального риска.

К категории очень высокого риска относят пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, СД 2 типа, ХБП 4-5 стадий, и у кого риск по SCORE более или равен 10%. К категории высокого относят пациентов у кого значительно повышен один из факторов риска или риск по SCORE 5-9%. К категории умеренного риска у кого риск по SCORE 1-4%, и у кого риск менее 1% - низкого риска.

### ***Целевые значения липидов:***

Каждой категории риска соответствуют свои целевые значения липопротеидов. Чем выше категория риска у больного, тем ниже у него целевые значения, и интенсивнее должна проводиться гиполипидемическая терапия. В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов в 2019 году были пересмотрены целевые значения ЛПНП. В ходе клинических исследований было замечено, что чем ниже опускался уровень ЛПНП (опускался даже ниже 1,0 ммоль/л), тем реже у пациентов возникали ССЗ. Поэтому на данный момент следующие целевые значения ЛПНП: для лиц очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л или на 50% от исходного. Для лиц высокого риска менее 1,8 ммоль/л, умеренного – ниже 2,6 ммоль/л и низкого – ниже 3,0 ммоль/л. Было так же установлено, что повышение ЛПВП и

снижение ТГ особо не влияют на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и для них целевые значения не изменились. Значение ТГ для всех категорий составляет менее 1,7 ммоль/л, ЛПВП для мужчин более 1,0 ммоль/л и женщин 1,2 ммоль/л. Целевые значения для общего холестерина: для лиц очень высокого риска менее 4 ммоль/л, высокого риска менее 4,5 ммоль/л, умеренного и низкого – менее 5 ммоль/л.

### ***Немедикаментозные метод лечения:***

По данным всех литературных источников указывается необходимость в проведении немедикаментозного метода лечения, который направлен на изменение образа жизни больного и коррекции факторов риска.

Масса тела и физическая активность. Избыточная масса тела, ожирение и абдоминальное ожирение способствуют развитию дислипидемии. Больным следует уменьшить калорийность питания, снизить массу тела. Должна быть регулярная физическая активность не менее 150 мин в неделю.

Питание. Пища должна быть разнообразной. Необходимо снизить долю насыщенных жиров и заменить их ненасыщенными. Простые углеводы заменить на сложные. Увеличить долю овощей, фруктов, орехов и злаков в рационе. Потребление поваренной соли ограничить до 5 гр. в сутки. Эти принципы учитываются в средиземноморской диете и диете-DASH. В рандомизированных клинических исследованиях была доказана их эффективность в отношении сердечно сосудистой смертности. Так же возможно использование скандинавской диеты, которая больше подходит для северных стран.

Вредные привычки: Отказ от курения является неотъемлемой частью лечения. Отказ от курения вдвое снижает сердечно сосудистый риск и способствует повышению ЛПВП. В отношении алкоголя в литературных источниках имеются неоднозначное мнение, с одной стороны умеренное употребление алкоголя не сказывается на развитии атеросклероза, но на фоне терапии, особенно статинами, усилит их токсическое действие на печень.

### ***Медикаментозная терапия:***

К гиполипидемическим препаратам относятся следующие группы: статины, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы PCSK9, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, омега-

Зполиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы белка переносчика холестерина.

### ***Статины***

Статины являются самой эффективной, доказанной и самой используемой группой препаратов для лечения дислипидемий. Механизм действия статинов заключается в ингибировании фермента ГМГ-КоА редуктазы в печени, которая участвует в ключевом этапе синтеза холестерина. В ответ на снижение холестерина в гепатоците, на его поверхности повышается экспрессия рецепторов к ЛПНП. ЛПНП активно начинают захватываться печенью, и их концентрация в плазме снижается.

Эффективность снижения ЛПНП зависит от дозы, эффективности препарата и индивидуальных особенностей организма, что так же следует учитывать при терапии. Было выявлено, что статины способны снизить уровень ЛПНП на 18-55%, ТГ на 7-20% и повысить ЛПВП на 5-15%. Статины так же обладают и плеiotропными эффектами: улучшают функцию эндотелия, подавляют воспаление в сосудистой стенке, стабилизируют атеросклеротическую бляшку, снижают агрегацию тромбоцитов и др. Эти эффекты были доказаны экспериментально, но клиническая значимость не так выражена. Самыми эффективными являются препараты: розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин. Принимать статины рекомендуется в вечерние часы.

Все статины, в большинстве случаев, хорошо переносятся пациентами, но они имеют побочные эффекты. Они оказывают токсическое воздействие на печень, что сопровождается повышением аминотрансфераз, клинически значимым является их повышение в 3 раза. Так же статины оказывают токсическое влияние на мышечную ткань, проявляется это развитием миопатий, а также рабдомиолиза. Поэтому следует контролировать уровень КФК, клинически значимым является повышение в 5 раз. Эффекты со стороны печени встречаются не чаще 2%, а со стороны скелетной мускулатуры встречаются в 10-15%. Зачастую они связаны с терапией высокими дозами статинов, наличием сопутствующей патологии печени или лекарственным взаимодействием с другими препаратами и продуктами (например, грейпфрутовым соком, циклоспорином). При повышении концентрации КФК в 5 раз, АЛТ и АСТ в 3 раза следует назначить другой статин в низкой дозировке, если вновь происходит повышение – прекратить

терапию статинами. Так же наблюдаются неблагоприятные эффекты со стороны почек. Статины нельзя назначать беременным женщинам и детям до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не установлена).

### ***Ингибиторы абсорбции холестерина***

К ингибиторам абсорбции холестерина относится препарат эзетимиб.

Эзетимиб селективно блокирует всасывание холестерина, поступающего с пищей в кишечнике. В ответ на снижение холестерина, так же повышается количество рецепторов к ЛПНП в печени.

В ходе клинических исследований было выявлено, что монотерапия эзетимибом снижает ЛПНП на 15-30%, ТГ на 8% и повышает ЛПВП на 5%. Но наиболее часто применяется комбинированная терапия статинами и эзетимибом, которая дополнительно снижает ЛПНП на 15% по сравнению с монотерапией статинами. Так же положительным эффектом комбинированной терапии является то, что не требуется назначать высокие дозы статинов и уменьшается количество побочных эффектов. Так же эзетимиб комбинируют с фибратами и антителами к PCSK9.

Препарат принимают утром и вечером. Терапия практически не сопровождается серьезными побочными эффектами. Могут наблюдаться умеренное повышение аминотрансфераз и боли в мышцах.

### ***Ингибиторы PCSK9***

Ингибиторы PCSK9 являются новой группой гиполипидемических средств. Данные препараты блокируют белок PCSK9, который снижает экспрессию рецепторов к ЛПНП. При ингибировании этого белка количество рецепторов возрастает и уровень ЛПНП в плазме снижается. В России препараты применяются с 2016 года, а с 2017 вошли в перечень жизненно необходимых важных лекарственных препаратов. На данный момент используется только два препарата из этой группы: эволокумаб и алирокумаб. Вводятся препараты подкожно 2 раза в месяц. В комбинации со статинами данная группа снижает уровень ЛПНП на 46-73%, ТГ на 26% и повышают уровень ЛПВП на 9%. Побочные эффекты от терапии возникают редко, в основном регистрируются зуд в месте инъекции и гриппоподобный синдром. Основным недостатком терапии данной группы - высокая стоимость препаратов.

## ***Фибраты***

Фибраты стимулируют внутриклеточные альфа-рецепторы PPAR $\alpha$ , что приводит к активации пероксисом. Пероксисомы – это внутриклеточные органеллы, отвечающие за катаболизм жирных кислот. При их активации усиливается липолиз ТГ, а также синтез ЛПВП. К представителям данной группы относят фенофибрат, ципрофибрат, гемофиброзил. В России зарегистрирован к применению только фенофибрат. Фибраты снижают уровень ЛПНП максимально на 20%, уровень ТГ на 50%, и повышают уровень ЛПВП на 20%. Так же на фоне терапии снижается уровень маркеров воспаления, улучшаются показатели гемостаза и препятствуют ангиогенезу атеросклеротической бляшки. Побочные эффекты встречаются у 3-5% пациентов, в основном со стороны ЖКТ, кожный зуд, миопатия, повышение уровня трансаминаз.

## ***Секвестранты желчных кислот***

Препараты данной группы связываются в просвете тонкого кишечника с желчными кислотами, что препятствует их всасыванию и усиливает их экскрецию с калом. В результате из-за дефицита желчных кислот в печени, начинается их синтез из холестерина гепатоцитов. Из-за этого снижается уровень холестерина в печени и повышается количество рецепторов к ЛПНП. К секвестрантам желчных кислот относятся колестипол, холестирамин, колесевелам. Они снижают уровень ЛПНП на 18-25%, при этом практически не влияют на ТГ и ЛПВП. На фоне терапии очень часто возникают побочные эффекты со стороны ЖКТ, поэтому терапию следует назначать с низких доз. Так же они часто взаимодействуют с другими лекарственными средствами, поэтому надо принимать их за 4 часа или через 1 час после приема других лекарств. По данным российских клинических рекомендаций, данная группа в России не применяется.

## ***Никотиновая кислота***

Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени, приводя к снижению ЛПНП в плазме. Так же она выражено повышает уровень ЛПВП. Она снижает ЛПНП на 25%, ТГ на 20-55% и повышает ЛПВП на 25-30%. При применении препараты наблюдаются покраснение, сухость и зуд кожи, повышаются трансаминазы и мочевая кислота. В последних исследованиях

не было доказано, что никотиновая кислота снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В России препарат не применяется.

### ***Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты***

Механизм действия омега-3-полиненасыщенные жирных кислот еще изучается. Препараты снижают уровень ТГ, но не влияют на уровень других липопротеидов. К ПНЖК относятся эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Они снижают уровень ТГ на 30-45%. Являются безопасной группой препаратов, так как практически не имеют побочных эффектов и не взаимодействуют с другими препаратами. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты следует рассматривать как дополнение к терапии, если невозможно достичь нормализации уровня ТГ или при непереносимости фибратов.

### ***Ингибиторы белка переносчика холестерина***

Препараты данной группы ингибируют СЕТР – белок переносчик холестерина, вызывая при этом повышение уровня ЛПВП. Повышение ЛПВП может достигать 100% и более. К ингибиторам СЕТР относятся: торацетрапиб, дальцетрапиб, эвацетрапиб, анацетрапиб. Препараты не зарегистрированы для использования на основании того, что они не влияют на уровень ЛПНП и поэтому не снижают частоту сердечно-сосудистых заболеваний.

### ***Заключение:***

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний периферических артерий. Продолжающийся рост частоты сердечно-сосудистых заболеваний обязывает разрабатывать новые подходы к профилактике и лечению атеросклероза. Научно доказано, что ЛПНП являются основной причиной развития ассоциированных сердечно-сосудистых-заболеваний и снижение уровня ЛПНП значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий. В терапии обязательно следует определять к какой категории риска относится больной и достигать целевых значений липопротеидов для данной категории, а не просто назначать гиполипидемические препараты. Необходимо корректировать факторы риска, применяя немедикаментозные методы лечения. Из медикаментозных методов лечения самыми эффективными являются статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9. Комбинированная терапия является эффективнее

монотерапии, при этом возникает меньше побочных эффектов из-за низких доз препаратов. Так же имеется много других групп, которые следует учитывать при терапии, при непереносимости препаратов или невозможности достичь целевые значения.

### ***Список используемой литературы:***

1. И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 2017.
2. Р. Р. Руф. Роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечнососудистых событий ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого 2015.
3. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК 2010.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Москва 2017 год.
5. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: коррекция нарушений обмена для снижения сердечно-сосудистого риска. 6. В. В. Кухарчук. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Журнал национального общества по изучению атеросклероза 2020 №1.*
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Москва. 2012 год.
8. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017.
9. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016.
10. Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза: Общие рекомендации по лечению дислипидемии. Полный отчет. 2013 11. А.Р. Богданов, М.Е. Пыко, А.А. Пыко. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами.