

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Рецензия <доц. КМН Кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной
диагностики ИПО Кузнецова Оксана Олеговна > на реферат ординатора первого года обучения
специальности Кардиология <Забелина Виктора Сергеевича > по теме: < Лечение
атеросклероза>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора
с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия
выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.
Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет
описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою
точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен
придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства,
экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены
стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения
специальности Кардиология :

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

нет

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Кузнецова
Забелин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной
диагностики ИПО

Реферат

На тему: Лечение атеросклероза.

Выполнил: ординатор специальности кардиология, Забелин В.С.

Проверил: доц. КМН Кафедры кардиологии, функциональной и клинико-
лабораторной диагностики ИПО Кузнецова Оксана Олеговна

Красноярск 2018

Содержание:

- 1. Эпидемиология.**
- 2. Эффективность профилактики.**
- 3. Оценка сердечно-сосудистого риска.**
- 4. Исследование липидного спектра.**
- 5. Рекомендации по изменению образа жизни.**
- 6. Медикаментозная терапия.**
- 7. Заключение.**

Эпидемиология.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает >4 миллионов человек. Из них большую часть составляют женщины (2,2 млн, 55%), чем мужчины (1,8 млн, 45%), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин (490 тыс против 193 тыс). Профилактика определяется как скоординированная схема действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. ССЗ занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов для данных заболеваний. Большинство пациентов выживают после первого эпизода ССЗ и находятся в группе с высоким риском рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, в частности диабета и ожирения, увеличивается. Важность профилактики ССЗ сложно переоценить, и она должна проводиться на разных уровнях: в общей популяции путем поощрения здорового образа жизни и на индивидуальном уровне у пациентов с средним и высоким риском развития ССЗ или у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, путем устранения вредных привычек (например, неправильное питание, отсутствие физической активности, курение), а также за счет сокращения факторов риска ССЗ, таких как увеличение липидов в плазме крови или повышение артериального давления (АД). Профилактика эффективна в снижении влияния ССЗ; устранение факторов риска способно предотвратить по меньшей мере 80% ССЗ и даже 40% раковых заболеваний, обеспечивая тем самым нишу для других хронических заболеваний.

Экономическая эффективность профилактики

Ключевые моменты :

- Профилактика ССЗ либо путем изменения образа жизни, или медикаментозно, является экономически выгодной во многих сценариях, как на популяционном уровне, так и у лиц с высоким риском.
- Экономическая эффективность зависит от нескольких факторов, в том числе от исходного уровня ССР, стоимости лекарственных препаратов или других мер, процедур материальной компенсации, а также превентивных стратегий.

В 2009г расходы на здравоохранение, связанные с ССЗ в Европе составили 106 млрд евро, что составляет ~9% от общих расходов на здравоохранение во всех странах Европейского союза (ЕС) . В США прямые годовые затраты на ССЗ по прогнозам утроятся в период между 2010 и 2030гг . Таким образом, ССЗ представляют собой значительное

экономическое бремя для общества, что требует эффективного подхода к профилактике ССЗ. Существует консенсус в пользу подхода, сочетающего стратегии для улучшения сердечно-сосудистого (СС) здоровья среди населения в целом и у детей, руководствуясь действиями по улучшению СС здоровья у лиц с повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ. Большинство исследований по оценке экономической эффективности профилактики ССЗ объединяют доказательства клинических исследований с подходами моделирования, в то время как данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) относительно скудны. Результаты эффективности затрат сильно зависят от таких параметров, как возраст целевого населения, общий популяционный риск ССЗ и стоимость вмешательств. Таким образом, результаты, полученные в одной стране, могут быть неприменимы в другой. Более того, меры, такие как внедрение дженериков, могут значительно изменить экономическую эффективность. В целом, изменение образа жизни может быть более экономически выгодным на популяционном уровне, чем медикаментозное лечение. Более чем наполовину снижение смертности от ССЗ за последние три десятилетия было обусловлено изменениями факторов риска на популяционном уровне, в первую очередь снижением уровня холестерина, АД и курения. Эта благоприятная тенденция частично нивелируется за счет увеличения других основных факторов риска, таких как ожирение и диабет 2 типа. Старение населения также вносит свой вклад в повышение абсолютного количества ССЗ. Некоторые мероприятия на популяционном уровне оказали эффективное влияние на образ жизни людей, что привело к успеху: осведомленность и знание того, как образ жизни влияет на риск ССЗ, увеличились в последнее десятилетие и, несомненно, способствовали снижению частоты курения и уровня холестерина. Кроме того, легализация пропаганды здорового образа жизни, например, снижение потребления соли и запреты на курение, является экономически эффективной в предотвращении ССЗ. Снижение уровня холестерина в крови на фоне статинов и контроль АД также экономически эффективны. Важно отметить, что значительная часть пациентов, принимающих гиполипидемические или антигипертензивные препараты не в состоянии принимать их адекватно или в дозе, необходимой для достижения своих терапевтических целей с клиническими и экономическими последствиями. Меры, направленные на улучшение приверженности к лечению, являются экономически выгодными. Было высказано предположение о том, что предписание всей популяции старше 55 лет одной таблетки, содержащей комбинацию СС препаратов (поли-) может предотвратить 80% ССЗ и быть экономически эффективным. Часть экономической эффективности составной таблетки связана с улучшением приверженности к лечению, но какая комбинация препаратов является наиболее

экономически выгодной, в которой целевое население нуждается, должна быть исследована . Определена доказательная база усилий и затрат в отношении влияния на здоровье. Они могут быть представлены в виде пирамиды , в основании которой находятся вмешательства на уровне популяции, а на вершине — на индивидуальном уровне .

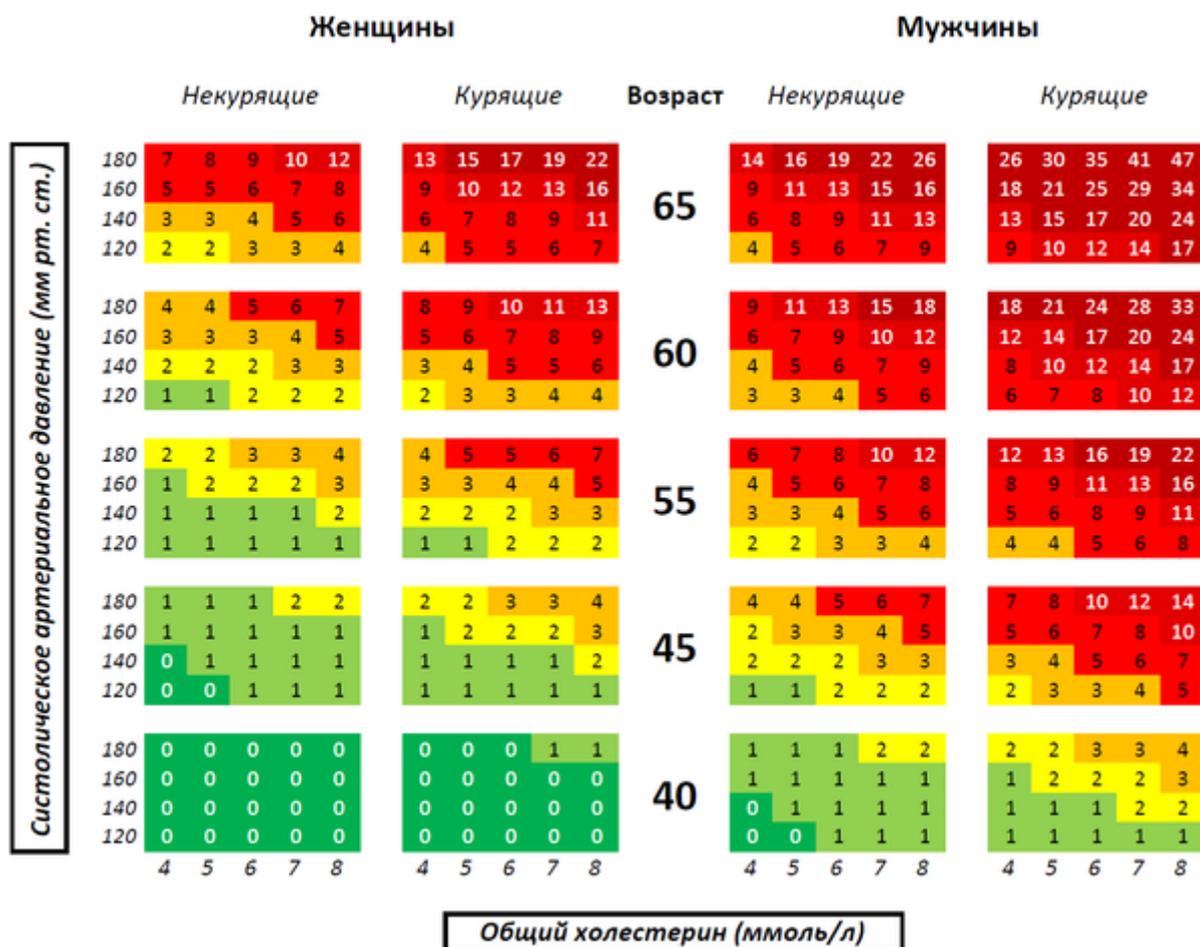
Общая оценка сердечно-сосудистого риска

В данном руководстве под ССР понимают вероятность возникновения у пациента ССЗ, обусловленного развитием атеросклероза в течение определенного периода.

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике рекомендуют оценку общих рисков заболевания коронарных артерий или ССР, так как атеросклеротические ССЗ являются итогом целого ряда факторов риска, и профилактика ССЗ у конкретного пациента должна быть адаптирована к его/ее общему риску: чем выше риск, тем более активными должны быть действия по профилактике. Доступны многие системы оценки рисков, в том числе модели Framingham , SCORE , ASSIGN , Q-риск , PROCAM , Reynolds , CUORE , Pooled Cohort equations и Globorisk . Большинство рекомендаций используют одну из этих систем оценки риска . Одним из преимуществ системы SCORE является то, что она может быть откалибрована для использования в различных популяциях с учетом различий в смертности от ССЗ и распространенности факторов риска. Существуют специфические версии для отдельных стран: Бельгии, Кипра, Чехии, Германии, Греции, Польши, Словакии, Испании, Швейцарии и Швеции, и электронные версии для Боснии и Герцеговины, Хорватии, Эстонии, Франции, Румынии, России и Турции. Другие системы оценки риска также могут быть пересчитаны, но это сделать проще для смертности, чем суммарных СС событий. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике (версия 2012) рекомендуют использовать систему SCORE, поскольку она основана на большом наборе европейских данных. Диаграммы риска SCORE предназначены для облегчения оценки риска у практически здоровых лиц, не имеющих задокументированных ССЗ. Пациенты, у которых в анамнезе острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, подвержены очень высокому риску повторного события и автоматически квалифицируются для ведения (Табл.2). Принципы оценки риска, разработанные для данных рекомендаций, могут быть определены, как следующие: Пациенты: • с наличием ССЗ; • страдающие сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа; • с очень высоким уровнем отдельных факторов риска; • страдающие хронической болезнью почек (ХБП) автоматически относятся к группе очень высокого или высокого общего риска развития ССЗ и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

Всем остальным пациентам для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использование специальных систем, например, SCORE, так как у многих людей имеются несколько факторов риска, сочетание которых может неожиданно определить высокий ССР. По системе SCORE оценивается вероятность развития в ближайшие 10 лет первого фатального события, обусловленного атеросклеротическим поражением артерий, будь то инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или другое окклюзионное поражение сосудов, включая внезапную сердечную смерть. В соответствии с этой системой в Европе выделяют регионы с высоким и низким риском развития фатальных ССЗ, что нашло отражение в двух вариантах шкал оценки риска в этих регионах. Учитываются все нозологические единицы, согласно международной классификации болезней, которые можно обоснованно отнести к атеросклеротическим. В большинстве других систем оценивается только риск развития ишемической болезни сердца. Причиной внедрения системы, которая оценивает фатальные события в противоположность к сумме фатальных и нефатальных событий, является то, что нефатальные события различаются по дефиниции, зависят от диагностических тестов и методов обследования, которые очень варьируют, приводя к широкому разбросу коэффициентов для преобразования фатальных в общие события. Кроме того, шкалы общих событий в отличие от тех, которые основаны на смертности, не могут быть откалиброваны для оценки различных популяций.

Табл.2



Уровни риска

Оценка общего ССР является частью континуума. Пороговые значения, которые используются для определения высокой степени риска, обязательны и полезны, исходя из данных клинических исследований. В клинической практике следует рассматривать практические вопросы в рамках местного здравоохранения и медицинского страхования. Не только пациенты из группы высокого риска должны выявляться и лечиться, но и пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, в некоторых случаях может также понадобиться проведение лекарственной терапии для нормализации уровня липидов крови. У таких пациентов необходимо принять все возможные меры для:

- предотвращения дальнейшего увеличения общего риска развития ССЗ;
- повышения осведомленности пациента об опасности развития ССЗ;
- улучшения информирования о риске;

- проведения оптимальной первичной профилактики.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по поддержанию их профиля риска. Таким образом, интенсивность профилактических мероприятий должна быть адаптирована к общему СС риску пациента. Самое сильное значение для общего ССР имеет возраст, который можно рассматривать как “время экспозиции” факторам риска. В связи с этим возникает проблема, что большинство курящих, пожилых людей в странах с высоким уровнем риска являются кандидатами для гиполипидемической терапии, даже если у них нет гипертонии. Клиницистам настоятельно рекомендуется использовать клиническую оценку при определении тактики лечения у пожилых людей, с приверженностью мерам по изменению образа жизни, в первую очередь отказ от курения. С учетом всего вышесказанного различают следующие уровни риска.

Категории риска:

Очень высокий риск :

- Зарегистрированное клиническое ССЗ. Наличие в анамнезе ИМ, ОКС, реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических сосудов. ССЗ, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стресс-эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий.
- СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или основным фактором риска — курением, гипертонией, дислипидемией.
- ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации)
- 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 10\%$.

Высокий риск:

- Уровень одного из факторов риска заметно повышен, в частности, холестерин > 8 ммоль/л (> 310 мг/дл) (например, наследственная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.
- Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1-го типа могут быть с низким или умеренным риском).
- Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²).
- 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$

Средний риск: 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 1\%$

Низкий риск : 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$

Лабораторное исследование липидного спектра

Скрининг на дислипидемию всегда показан у пациентов с ССЗ, при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным ССР. Хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз связаны с повышенным риском развития СС патологии. Кроме того, индикаторами риска у женщин являются СД или гипертония во время беременности, а у мужчин — эректильная дисфункция. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек также повышен риск развития ССЗ, поэтому их необходимо обследовать для выявления дислипидемии. Также следует обращать внимание на клинические проявления наследственных дислипидемий, такие как появление ксантом, ксантелазм или липоидной дуги роговицы, которые могут свидетельствовать о серьезных нарушениях липидного обмена. Проведение антиретровирусной терапии может вызывать прогрессирование атеросклероза. Детальное обследование для выявления дислипидемии также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий и в случае обнаружения бляшек или увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Скрининговую оценку факторов риска, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте ≥ 40 лет и женщин в возрасте ≥ 50 лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска. Кроме того, все пациенты с клиническими признаками атеросклероза или страдающие СД 2 типа (СД 2 типа) независимо от возраста относятся к группе высокого риска; им рекомендуется провести исследование липидного профиля. Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС также нуждаются в проведении скринингового обследования. Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда, за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ ($> 4,5$ ммоль/л или > 400 мг/дл), или прямым методом, и уровня холестерина, не связанного с ЛВП (ХС-неЛВП). Для дополнительного анализа липидов плазмы можно использовать уровень липопротеида(а) (Лп(а)), соотношение апоВ/апоА1 и соотношение ХС-неЛВП/ХС-ЛВП.

Прямые методы для анализа ЛВП и ЛНП в настоящее время широко используются и являются надежными у пациентов с нормальным липидным спектром. Тем не менее, при

гипертриглицеридемии (ГТГ) эти методы, было установлено, что не надежны, с различными результатами и вариациями между коммерческими доступными методами. Поэтому, в соответствии с этим условиями, значения, полученные прямыми методами, могут быть пере- или недооценены. Использование ХС-нелВП может преодолеть некоторые из этих проблем, но он зависит от корректного анализа ХС-ЛВП. В качестве альтернативы ХС-нелВП можно анализировать апоВ. Оценка апоВ точна, с малыми вариациями, и рекомендуется как альтернативная, если нужно. У пациентов также возможно использование сухих химических методов. Эти методы могут дать грубую оценку, но должны быть подтверждены анализом в сертифицированной лаборатории.

Таблица 1. Стратегия ведения пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП и риска ССО (адаптировано из ESC/EAS 2016)

Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л				
	< 1,8	1,8 – <2,6	2,6 – <4,0	4,0 – <4,9	≥4,9
<1	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия			
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
1 – <5	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
5 – <10	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: a – класс рекомендаций, b – уровень доказательности, c – пациентам с ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС ЛНП. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation.

Рекомендации по образу жизни для улучшения липидного профиля.

Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля

Роль питания в профилактике ССЗ хорошо известна. Существуют достоверные доказательства того, что факторы питания влияют на атерогенез напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска (дислипидемия, АД или гипергликемия). Были проанализированы результаты РКИ, нацеленных на изучение взаимосвязи факторов питания и развития ССЗ. Некоторые меры приводили к значительному снижению частоты развития ССЗ, некоторые — нет. Большинство полученных данных, касающихся взаимосвязи питания и развития ССЗ, основываются на результатах наблюдательных исследований и оценок эффектов диеты на уровень липидов,

разные мета-анализы показали неоднозначные выводы . Это связано не только с методологическими проблемами, в частности, с недостаточным объемом выборки или короткой продолжительностью многих исследований, включенных в систематический пересмотр, но и с трудностями оценки влияния одного диетического фактора независимо от любых других изменений в рационе питания. Эти ограничения предполагают, что необходима осторожность при интерпретации результатов мета-анализа РКИ по отношению к воздействию отдельного рациона на ССЗ, особенно там, где они вступают в противоречие с существующими глобальными исследованиями, включая клинические и эпидемиологические. В частности, мета-анализ взаимосвязи между улучшением профиля липидов плазмы и частотой СС событий показал, что уменьшение ХС-нЛВП приводит к снижению риска независимо от механизмов (статины, ионообменные смолы, диета и илеоподвздошное шунтирование). Таким образом, имеющиеся данные из РКИ, касающиеся вопроса, как изменить привычный рацион питания, с тем чтобы содействовать профилактике ССЗ, показывают, что схемой питания, которая была более широко оценена, являются Диетические подходы для остановки гипертонии (DASH диета), особенно в отношении контроля АД, а также средиземноморская диета; обе диеты являются эффективными в снижении факторов ССР и, воз- можно, вносят свой вклад в предотвращение ССЗ. Они характеризуются высоким уровнем употребления фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов; частое употребление бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, подслащенных напитков и красного мяса. DASH диета и средиземноморская диета содержат значительную долю диетических жиров из не тропических растительных масел, а не из животных источников; наиболее значимым различием между ними является акцент на оливковое масло в средиземноморской диете. Этот характер диеты, как было доказано в РКИ, является эффективным в снижении ССЗ, в первичной и вторичной профилактике. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, проводимое в Испании, оценивало влияние средиземноморского типа диеты, дополненной либо оливковым маслом или смешанными орехами, на частоту основных СС осложнений (ИМ, инсульт или смерть от СС причин) у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ. Средиземноморская диета с добавлением оливкового масла или орехов значительно снижает частоту основных СС осложнений на 30%. Тем не менее, несмотря на сильную поддержку изменения образа жизни для предотвращения ССЗ, которая идет от PREDIMED и других интервенционных исследований, большинство доказательств, связывающих питание с ССЗ, основано на

наблюдательных исследованиях и исследованиях влияния изменения диеты на факторы риска развития ССЗ.

Масса тела и физическая активность

Так как избыточная масса тела, ожирение и центральное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточным весом или абдоминальным ожирением следует снизить потребление калорий и увеличить физическую нагрузку. Избыточная масса тела характеризуется значениями ИМТ от ≥ 25 до 80 см для женщин любой этнической принадлежности и >94 см для мужчин европейского происхождения или >90 см для мужчин азиатского происхождения указывают на наличие абдоминального ожирения, даже у людей с нормальным весом. Даже умеренное (5-10%) снижение массы тела улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие факторы риска. Еще больший гиполипидемический эффект возникает, когда снижение веса более актуально, как это наблюдается у больных с тяжелым ожирением, которые подвергаются бариатрической хирургии. Это лечение вызывает положительные эффекты не только на общий профиль факторов риска, но и СС события. Снижения веса можно добиться путем уменьшения потребления калорийной пищи на 300-500 ккал/день. Для пользы в долгосрочной перспективе эти советы должны быть включены в структурированную, интенсивную образовательную программу, касающуюся образа жизни. Для поддержания нормальной массы тела следует посоветовать людям с дислипидемией заниматься регулярными физическими упражнениями умеренной интенсивности. Снижение веса и регулярные физические упражнения умеренной интенсивности очень эффективны в предотвращении диабета 2 типа и для улучшения всех метаболических нарушений и профиля факторов ССР, которые часто связаны с абдоминальным ожирением. Физическая активность должна поощряться в виде регулярных физических упражнений в течение по крайней мере 30 мин/день.

Пищевые жиры

Ограничение потребления транс-жиров является ключевой мерой диетической профилактики ССЗ. Ограничение употребления пищи, содержащей источники транс-жиров, является наиболее эффективной мерой ограничения поступления транс-жиров в организм до 80% жиров, применяемых в пищевой индустрии, последняя может играть важную роль в сокращении содержания транс-жиров в продуктах питания. Для улучшения липидного спектра плазмы потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10% общего потребления калорий. При наличии гиперхолестеринемии потребление насыщенных жирных кислот следует снижать более интенсивно ($<7\%$

потребляемой калорийности). Для большинства людей приемлемым является широкий диапазон потребления жиров, который зависит от индивидуальных предпочтений и характеристик. Использование в пищу жиров, превышающее 35% калоража, в целом связано с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорий. В противоположность этому низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного поступления в организм витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что может нежелательно отразиться на уровне ХС-ЛВП. Основным источником поступления жиров должны быть пищевые продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, а также n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами. Прием n-6 полиненасыщенных жирных кислот следует ограничить до <10% потребляемой энергии, что позволит минимизировать риск перекисного окисления липидов и избежать клинически значимого снижения уровня ХС-ЛВП. На данный момент нет данных относительно оптимального соотношения в рационе n-3/n-6 жирных кислот. В идеале поступление с пищей холестерина не должно превышать 300 мг/день.

Потребление с пищей углеводов и пищевых волокон

На долю углеводов приходится от 45 до 55% калоража пищевого рациона. Пациентам особенно следует рекомендовать использовать в пищу овощи, бобовые, фрукты, орехи и цельнозерновые злаки, а также другие продукты питания, богатые пищевыми волокнами и имеющие низкий гликемический индекс. Модифицированная диета, которая обеспечивает поступление 25-40 г пищевых волокон и минимум 7-13 г растворимых волокон, хорошо переносится и является эффективным средством контроля уровня липидов плазмы. В противоположность этому нет оснований рекомендовать диету с очень низким содержанием углеводов. Прием сахаров не должен превышать 10% общей потребляемой калорийности (в дополнение к количеству сахара, содержащемуся в естественной пище, например, фруктах и молочных продуктах). Большинство рекомендаций, запрещающих употребление сахаров, относятся к пациентам с избыточным весом и высоким уровнем ТГ. Всем людям следует умеренно употреблять безалкогольные прохладительные напитки, а пациентам с повышенным уровнем ТГ следует значительно сократить их употребление.

Алкоголь

Умеренное употребление алкоголя (до 20 г/сут. (2 единицы) для мужчин и 10 г/сут. (1 единица) для женщин) является приемлемым для тех, кто пьет алкогольные напитки, при условии, что уровень ТГ не повышен.

Курение

Отказ от курения имеет явные преимущества воздействия на общий ССР, и, в частности, на ХС-ЛНП, но особое внимание должно быть уделено на предотвращение увеличения веса у людей, которые бросают курить.

Мероприятия по здоровому образу жизни и питанию для контроля общего сердечно-сосудистого риска:

- 1. В рекомендациях по диете всегда следует учитывать местные пищевые привычки; тем не менее, следует поощрять интерес к выбору здоровой пищи из других культур.**
- 2. Питание должно быть разнообразным. Следует контролировать калорийность потребляемой пищи, чтобы избежать появления избыточного веса и развития ожирения.**
- 3. Следует использовать в пищу больше фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельных злаков и хлеба из них, рыбы (особенно жирной).**
- 4. Насыщенные и транс-жиры следует заменить продуктами питания, перечисленными выше, а также продуктами, содержащими мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения для уменьшения уровня транс-жиров до <1% от общего потребления энергии, а насыщенных жиров — <10% (<7% при высоком уровне холестерина плазмы крови).**
- 5. Потребление соли следует снизить до 5 г/день путем ограничения использования столовой соли и соли при приготовлении пищи.**
- 6. Необходимо выбирать свежие или замороженные несоленые продукты питания. Многие готовые продукты и полуфабрикаты быстрого приготовления, включая хлеб, богаты солью.**
- 7. Людям, употребляющим алкогольные напитки, следует ограничить их потребление (<10 г/день для женщин и <20 г/день для мужчин). Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя.**
- 8. Употребление продуктов питания и напитков с добавлением сахара, в частности безалкогольных прохладительных напитков, следует ограничить, особенно пациентам с гипертриглицеридемией.**

9. Пациентам нужно рекомендовать регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день).

10. Следует избегать курения и другого воздействия табака.

Медикаментозная терапия

Статины

Статины являются Механизм действия Статины уменьшают синтез холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина повышает экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, снижая концентрации циркулирующего ХС-ЛНП и других липопротеидов, содержащих апоВ. Степень снижения ХС-ЛНП дозозависимая и варьирует у различных статинами. Существуют также значительные межиндивидуальные различия в степени снижения ХС-ЛНП при приеме одной и той же дозы статина . Недостаточный ответ на лечение статинами в клинических исследованиях как правило связан с плохой приверженностью, но может быть связан с генетическими полиморфизмами, отвечающими за метаболизм холестерина и захват статинов печенью . Кроме того, условия, вызывающие высокий уровень холестерина (например, гипотиреоз) следует учитывать.

Одними из наиболее изученных препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают СС заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах обоих полов. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий. Результаты метаанализа. Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований использования статинов с участием >170000 пациентов , проведенный группой исследователей Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), указывает, что при уменьшении уровня ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л (40 мг/дл) отмечено снижение смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, риск развития коронарных осложнений — на 23%, инсульта — на 17%. Пропорциональное снижение частоты развития крупных СС осложнений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП было сходным во всех анализируемых под- группах пациентов. Преимущества были значительными уже в первый год лечения, однако в последующие годы их выраженность только усиливалась. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска не-СС смертности, включая онкологические заболевания. В других мета-анализах эти

выли подтверждены. Большинство мета-анализов включали исследования по первичной и вторичной профилактике. Абсолютное преимущество лечения статинами может быть менее значительным у пациентов для первичной профилактики, с низким риском. В некоторых мета-анализах специально изучено применение статинов для первичной профилактики. Самый большой из них был опубликован в обзоре Cochrane в 2013 г. Анализ включал 19 исследований с различными статинами и с несколькими различными критериями включения. В этом анализе, смертность от всех причин была снижена на 14%, СС событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% и инсульта на 22% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС-ЛНП. Относительное снижение риска при первичной профилактике примерно такое же, что наблюдаемое во вторичной профилактике. Также были получены аналогичные результаты при анализе лечения статинами у лиц с низким риском ССЗ. Однако следует подчеркнуть, что у лиц с меньшим риском, снижение абсолютного риска также ниже. Доступные данные мета-анализов позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени не зависит от типа статина, но зависит от степени понижения ХС-ЛНП, поэтому тип статина должен отражать целевые значения ХС-ЛНП у данного пациента.

Рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента.
- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ.
- Определить целевой уровень ХС-ЛНП в соответствии с категорией риска.
- Подсчитать в процентах степень снижения ХС-ЛНП, необходимого для достижения целевого значения.
 - Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛНП.
- Так как ответ на терапию статинами может различаться, следует постепенно увеличивать дозу препарата до достижения целевого уровня.
- Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, следует рассмотреть вопрос о возможности назначения комбинированной терапии.
 - У пациентов с высоким и очень высоким риском следует достигать снижения уровня ХС-ЛНП на $\geq 50\%$. Конечно, эти общие критерии выбора препарата. Такие факторы как общеклиническое состояние, сопутствующие препараты, переносимость препаратов, местные особенности лечения и стоимость будут играть важную роль в определении

окончательного выбора препарата и дозы. Другие эффекты статинов. Помимо того, что снижение ХС-ЛНП является основным эффектом статинов, существует ряд других, потенциально важных эффектов, которые были предложены (плейотропные эффекты статинов). Среди таких эффектов, которые могут иметь отношение к профилактике ССЗ, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты лечения статинами. Эффекты были показаны *in vitro* и в экспериментальных системах, но их клиническая значимость остается спорной. Кроме того, эффекты статинов по ряду других клинических условий были оценены, в их числе: слабоумие, стеатоз печени, рак, венозная тромбоземболия и синдром поликистоза яичника. Имеющиеся данные противоречивы, и до сих пор клинически значимых эффектов от этих условий не было продемонстрировано. Статины также снижают уровень ТГ на 30-50% и могут увеличить ХС-ЛВП на 5-10%. Для изучения показаний к применению статинов при гипертриглицеридемии. Предположительное влияние на болезнь Альцгеймера недавно было рассмотрено в отчете анализа в Cochrane, и никаких убедительных эффектов от статинов не выявлено. Кроме того, клинические данные о нейрокогнитивных побочных эффектах статинов не были подтверждены в анализах большой популяции пациентов или в мета-анализах.

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют активную лекарственную форму. Всасывание препаратов этой группы варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450 за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты в основном экспрессируются в печени и стенке кишечника. Хотя использование статинов в целом эффективно для профилактики ССЗ, ответ на лечение, как и частота развития нежелательных явлений, различаются у отдельных пациентов. Скелетная мускулатура. Мышечные симптомы наиболее часто описанные неблагоприятные эффекты статинов. Рабдомиолиз является самой тяжелой формой статин-индуцированной миопатии, характеризуется тяжелой мышечной болью, мышечным некрозом и миоглобинурией, что приводит к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровень креатинкиназы повышен по крайней мере в 10 раз, часто до 40 раз. Частота рабдомиолиза по оценкам представляет 1-3 случая/100 000 пациенто-лет. Чаше описывается мышечная боль (миалгия) без подъема креатинкиназы и нарушения функции.

Фактическая частота этого миалгии, тем не менее, остается неясной и колеблется в различных пределах.

Печень. Активность в плазме крови аланинамино- трансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени. Эти показатели контролировались во всех клинических исследованиях статинов. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается у 0,5-2,0% пациентов, принимающих статины, и носит дозозависимый характер. Общим определением значительного повышения уровня печеночных ферментов является превышение верхней границы нормы в три раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель). Умеренное повышение АЛТ достоверно не связано с истинной гепатотоксичностью или изменением функции печени. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко . Уменьшение уровня трансаминаз обычно наблюдается при снижении дозы препарата. Таким образом, пациенту, у которого наблюдалось повышение уровня трансаминаз, следует провести повторный анализ для подтверждения полученных результатов, после чего за ним следует наблюдать с более частым определением и печеночных ферментов до их нормализации . В случае сохранения повышения уровня трансаминаз >3 раза выше нормы лечение следует прекратить.

Диабет. Пациенты, получающие лечение статинами, как было показано, имеют повышенный риск развития нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа. В мета-анализе, включающем 91140 субъектов, относительный риск был выше на 9% по сравнению с плацебо, тогда как абсолютный риск — на 0,2%. Небольшое, не имеющее клинического значения повышение гликированного гемоглобина (HbA1c) также наблюдалось. Количество больных, которых необходимо пролечить статинами, чтобы вызвать один случай диабета равно 255 за 4 года . Тем не менее, риск выше, при приеме более мощных статинов в высоких дозах , и риск развития диабета выше у пожилых людей и в присутствии других факторов риска развития диабета, таких как избыточный вес или инсулин-резистентность .

Почки. Влияние терапии статинами на функцию почек обсуждается. Недавний анализ Cochrane не работ, в которых клиренс креатинина был доступен, установил ни вредного, ни полезного эффекта . Увеличение частоты протеинурии отмечено для всех статинов, но было проанализировано более детально для розувастатина, вероятно, из-за высокой

частоты (12%) протеинурии при дозе 80 мг. При одобренных дозах до 40 мг, частота значительно ниже и в одном диапазоне с частотой для других статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, как предполагается, появляется за счет снижения канальцевой реабсорбции, а не клубочковой дисфункции. В экспериментальных моделях было показано снижение пиноцитоза в почечных клетках. Статин- индуцированное снижение пиноцитоза непосредственно связано с ингибированием синтеза холестерина. В клинических испытаниях частота протеинурии в общем низкая и в большинстве случаев не выше, чем для группы плацебо.

ЭЗЕТИМИБ

Эзетимиб, в отличие от статинов, снижает не синтез ХС, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик ХС представляет собой белок типа Ниманна-Пика (Niemann-Pick C1-like 1). Ингибирование транспорта пищевого и билиарного ХС в кишечнике ведет к уменьшению количества ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности, что и сопровождается снижением уровня ХСЛНП в крови.

В терапевтической дозе 10 мг/сут эзетимиб снижает уровень ХСЛНП на 15-18%, уровень ТГ - на 6-8% и повышает уровень ХС ЛВП на 2-4%. Эзетимиб назначают главным образом в комбинации со статинами у больных с ИБС и ДЛП, а также у лиц с высоким риском осложнений атеросклероза. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Препарат эффективен и у строгих вегетарианцев за счет блокирования реабсорбции эндогенного ХС, поступающего в кишечник в составе желчи. В России зарегистрирована фиксированная комбинация эзетимиба (10 мг/сут) с симвастатином (20 мг/сут). Комбинация эзетимиб + симвастатин может быть альтернативой статинам в высоких дозах.

У больных с хронической почечной недостаточностью значительно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений. В рандомизированном многоцентровом исследовании SHARP было показано, что комбинированная терапия ста- тин + эзетимиб ведет к снижению сердечно-сосудистого риска у этой категории больных на 17%.

Эзетимиб не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, холестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АСТ, АЛТ и КФК.

АНТИТЕЛА К PCSK9

За последние 3 года в ряду гиполипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений - ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Такие препараты представляют собой моноклональные антитела (что видно из их международного непатентованного названия с универсальным окончанием «-маб», то есть monoclonal antibodies). Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия. В настоящее время проходят большие клинические программы, в которых изучаются антитела эволокумаб (AMG145), алирокумаб (REGN727/SAR236553) и бокоцизумаб (RN316). Часть исследований уже завершена, и их результаты указывают на выраженный эффект этой группы препаратов в плане снижения как уровня ХСЛНП, так и других атеро- генных липидов плазмы, включая Лп(а).

Разработка антител - ингибиторов PCSK9 тесно связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующий в плазме крови ХСЛНП захватывается гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором (Р-ЛНП). Образовавшийся комплекс ХСЛНП/Р-ЛНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ХСЛНП/Р-ЛНП. После диссоциации свободные Р-ЛНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХСЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛНП и поглощение ХСЛНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации ХСЛНП в плазме крови. Направленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных Р-ЛНП, что ведет к усилению захвата ХСЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови (рис. 1).

Эволокумаб и алирокумаб зарегистрированы в США и странах Европейского союза в 2015 г. В настоящий момент в РФ только эволокумаб одобрен к клиническому применению. Исторически эволокумаб является первым полностью человеческим моноклональным антителом, применяемым в кардиологии. К настоящему времени препарат успешно завершил клинические исследования фазы III и продемонстрировал недостижимое с помощью стандартной терапии эффективное и стабильное снижение уровней ХСЛНП у различных групп пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование III фазы LAPLACE-2 проводилось с участием пациентов с высоким уровнем ХСЛНП (в среднем 2,8 ммоль/л), наблюдаемым несмотря на терапию

статиными в максимально эффективной дозе. В комбинации со статинами эво- локумаб продемонстрировал эффективное снижение уровней ХСЛНП до 75% дополнительно по сравнению с терапией только статинами. Стоит отметить, что при этом до 94% пациентов достигало уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л. Гиполипидемический эффект эволокумаба был стабильным и предсказуемым и не зависел от пола, возраста, начального уровня ХСЛНП и типа/дозы статина в стандартной терапии. В другом исследовании III фазы GAUSS-2 эволокумаб назначался пациентам с непереносимостью эффективных доз статинов. Эволокумаб способствовал снижению уровней ХСЛНП до уровня <1,8 ммоль/л у 46% пациентов со средним исходным уровнем ХСЛНП 4,96 ммоль/л (снижение в среднем на 56%). Эффективность эволокумаба в терапии пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (геСГХС) специальным образом изучалась в клиническом исследовании III фазы RUTHERFORD-2, в котором пациентам с подобранной гиполипидемической терапией дополнительно назначался эволокумаб или плацебо. Было показано, что эволокумаб при добавлении к проводимой гиполипидемической терапии снижал уровень ХСЛНП дополнительно на 60% по сравнению с плацебо, что позволило достичь целевого уровня ХСЛНП <1,8 ммоль/л у 67% испытуемых на эволокумабе - по сравнению лишь с 2% у лиц, получавших плацебо.

Таким образом, эволокумаб продемонстрировал эффективное и стабильное снижение уровней ХСЛНП во всех описанных группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ, причем независимо от индивидуальных характеристик пациентов, истории предыдущей терапии и начального уровня ХСЛНП. Применение препарата существенно расширяет возможности ведения пациентов с рефрактерной гиперлипидемией, у которых эффективное снижение ХСЛНП невозможно с помощью стандартной терапии и у которых сохраняется высокий риск ССЗ. В частности, препарат может использоваться у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией (семейной и несемейной) как в сочетании со статинами, так и без них (в случае их непереносимости).

Исследование профиля безопасности эволокумаба как препарата с новым, качественно отличным механизмом действия представляет большой интерес. Во всех приведенных выше клинических испытаниях эволокумаб показал профиль безопасности, сравнимый с плацебо. Никаких статистически достоверных специфических побочных реакций, присущих исключительно эволокумабу, не обнаружено. Кроме того, к препарату не выявлено нейтрализующих антител, что подтверждает его высокий профиль безопасности.

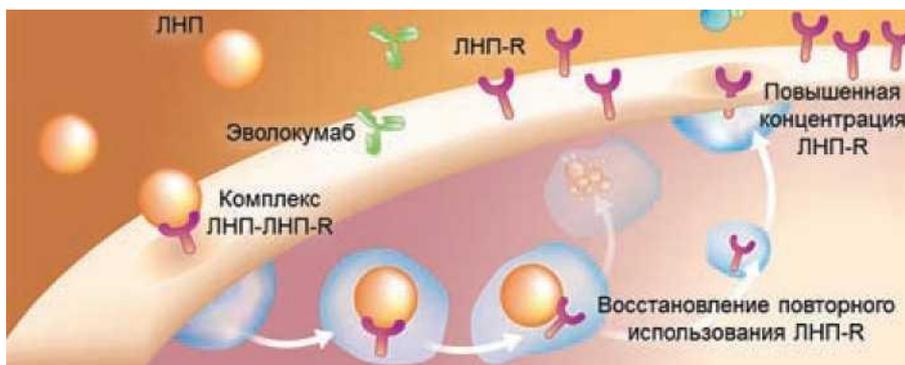


Рис. 1. Механизм действия антител к PCSK9 на примере препарата эволюкумаб

Эволюкумаб принимается в дозировке 140 мг 1 раз в 2 недели в виде подкожных инъекций, выполняемых самим пациентом при помощи специально разработанных легких в применении предварительно заполненных шприц-ручек. Прием эволюкумаба снижает уровень ХСЛНП на 55-75% уже на первой неделе терапии и длительно поддерживает его на достигнутом уровне.

Прямое влияние терапии ингибиторами PCSK9 на риск ССЗ является предметом изучения целой серии клинических исследований для каждого препарата (FOURIER для эволюкумаба, 27,5 тыс. пациентов; ODYSSEY для алирокумаба, 18 тыс. пациентов; SPIRE-1 для бокоцизумаба, 17 тыс. пациентов). Первые результаты клинических исследований по влиянию ингибиторов PCSK9 на риск ССЗ (с периодом наблюдений от 3 до 4 лет) будут доступны в 2017 г.

Наиболее полно оценить потенциал и место ингибиторов PCSK9 на основе моноклональных антител в современной терапии гиперлипидемии можно будет после получения данных клинических исследований по влиянию терапии на риск ССЗ. Однако уже сейчас, с учетом высокой эффективности данных препаратов, становятся ясны высокие перспективы их применения для терапии тяжелых пациентов, не достигающих рекомендованного снижения ХСЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск. Для таких пациентов ингибиторы PCSK9 являются эффективным терапевтическим решением.

ФИБРАТЫ

Фибраты относятся к производным фиброевой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- α , активация которых ведет к пролиферации пероксисом -

специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию апоСШ и апоА1/А11. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, ХМ), и повышение синтеза апоА-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХСЛНП.

Фенофибрат был изучен в двух крупных рандомизированных исследованиях. В исследовании ACCORD, в которое были включены 5518 пациентов с СД, одна группа получала фенофибрат в комбинации с симвастатином, другая - симвастатин в комбинации с плацебо. Исследование длилось 7 лет и преследовало цель доказать, что комбинированная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД в большей степени, нежели монотерапия симвастатином. У больных с уровнем ТГ >204 мг/дл (2,0 ммоль/л) и уровнем ХС ЛВП ниже 34 мг/дл (0,85 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых осложнений снизился на 31%.

Результаты исследования ACCORD послужили основанием рекомендовать фенофибрат в сочетании с симвастатином пациентам с сахарным диабетом или метаболическим синдромом при уровне ТГ >2,3 ммоль/л и уровне ХС ЛВП ниже 0,8 ммоль/л.

Аналогичные результаты были получены и в исследовании FIELD, которое предшествовало исследованию ACCORD: фенофибрат на 24% снижал частоту развития нефатального ИМ, на 11% снижал частоту всех ССО. Частота некоронарной и общей смертности в исследуемых группах значимо не отличалась.

Таким образом, основным показанием для добавления фенофибрата к терапии статинами у больных СД является гипертриглицеридемия, в особенности в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Фибраты остаются средством первой линии у больных с уровнем ТГ >10 ммоль/л, в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

Помимо основного гиполипидемического действия, фенофибрат (Трайкор) обладает многими дополнительными (плейотропными) эффектами, которые существенно расширяют области его применения. Так, например, терапия фенофибратом сопровождается снижением уровней маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, ФНО-а, ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также улучшением показателей гемостаза, включая снижение уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена. Важным свойством фенофибрата является его способность блокировать активность VEGF, в результате тормозится ангиогенез атеросклеротической бляшки, а также предотвращается васкуляризация сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией. В исследовании

FIELD были получены убедительные доказательства действия фенофибрата на микрососудистое русло у больных сахарным диабетом II типа, заключающееся в торможении прогрессирования микрососудистых осложнений: снижение прогрессирования диабетической ретинопатии на 79%, снижение числа малых нетравматических ампутаций по причине диабетической полинейропатии на 47% и снижение микроальбуминурии на 15%.

Побочные явления терапии фибратами встречаются у 3-5% пациентов: со стороны ЖКТ (метеоризм, боли, запоры, диарея), повышение печеночных ферментов, миопатия (чаще при сочетании фибратов со статинами). Необходимо соблюдать осторожность при назначении фибратов у лиц с сопутствующим холелитиазом и у больных, принимающих варфарин (в последнем случае возрастает риск геморрагических осложнений). В комбинации со статинами рекомендуется назначать фенофибрат, поскольку при этом риск развития миопатии минимален.

ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докоза-гексаеновая жирные кислоты, ПНЖК) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК обладают выраженным гипотриглицеридемическим действием при условии, что их общее содержание в препарате составляет не менее 80%. Пищевые добавки не содержат такого количества ПНЖК, и их эффективность значительно уступает эффективности медицинских препаратов.

Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХСЛНП. В исследовании GISSI-Prevenzione прием омега-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут у больных, перенесших ИМ, привел к снижению случаев внезапной смерти на 42% по сравнению с контрольной группой. Наблюдаемый эффект не был связан с прямым воздействием на уровни липидов и был объяснен возможным антиаритмическим действием препарата. Однако в последующих исследованиях, в частности в исследовании ORIGIN, антиаритмический эффект омега-3-ПНЖК не был доказан. Более того, прием препарата в дозе 1 г/сут не дал никаких положительных результатов по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Таким образом, омега-3-ПНЖК в рекомендуемых дозах (2-4 г/сут) следует рассматривать как средство, нормализующее уровень ТГ в крови. У больных с ги-пертриглицеридемией и непереносимостью фибратов омега-3-ПНЖК могут быть препаратом выбора. В целом омега-3-ПНЖК является безопасным препаратом, лишенным какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, не ухудшает состояния пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако его умеренный

антиагрегационный эффект может увеличивать риск кровотечений, особенно лиц, принимающих аспирин или варфарин.

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Секвестранты желчных кислот (СЖК) применяют в качестве гиполипидемических средств около 30 лет. В некоторых клинических исследованиях демонстрируется их влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Появление статинов, обладающих более выраженным гиполипидемическим эффектом, привело к тому, что СЖК в России практически не применяются. В других странах СЖК применяют в качестве дополнительного средства к терапии статинами у больных с семейной гиперхолестеринемией. СЖК не всасываются в кровь и лишены системного действия, присущего другим лекарственным средствам, поэтому они могут быть средством выбора, например, у беременных или у детей с семейной гиперхолестеринемией.

СЖК, являясь сложными полимерными соединениями, связывают желчные кислоты, состоящие в основном из ХС, в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с каловыми массами. В результате развивается дефицит ХС в гепатоците, для компенсации которого увеличивается количество рецепторов кЛНП, что обеспечивает дополнительный клиренс ХСЛНП из плазмы. СЖК назначают больным с ДЛП На типа.

Представителями СЖК являются холестирамин, колестипол и колесевелам. Колесевелам в последние годы получил широкое распространение, так как он лишен отрицательных органолептических свойств, присущих другим препаратам этой группы.

Колесевелам назначают в дозе 3,75 г/сут в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг). СЖК снижают уровень общего ХС и ХСЛНП на 15-30% и повышают уровень ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III и IV типах ДЛП, поскольку повышают уровень ТГ.

Терапия СЖК в 50% случаев может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами (запоры, метеоризм, диспепсия). Многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. СЖК снижают всасываемость других препаратов при их совместном применении, поэтому их назначают за 1-2 ч. до или 4 ч. после приема других лекарств.

Говоря о гиполипидемической терапии, нельзя не упомянуть никотиновую кислоту, поскольку она применялась в течение многих десятилетий. Препарат частично блокирует синтез ЛОНП в печени, повышает их клиренс из плазмы, замедляет высвобождение

свободных ЖК из адипоцитов. Никотиновая кислота в равной степени снижает уровни ХС и ТГ, умеренно повышает уровень ХС ЛВП, снижает уровень Лп(а). В исследовании CDP (Coronary Drug Project) было показано снижение риска развития ИМ на 27% и общей смертности на 11% в группе больных, получавших никотиновую кислоту.

Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется при ее назначении в высокой дозе - 2-4 г/сут. Достигать этой дозы рекомендуется постепенно, начиная с 0,5 г/сут, в противном случае не удастся избежать побочных реакций в виде приливов, жара, покраснения кожных покровов, сыпи.

Постепенный отказ от использования никотиновой кислоты связан с результатами двух крупных клинических исследований по оценке эффективности комбинированной терапии статинов с никотиновой кислотой: AIM-HIGH и HPS2-THRIVE. Концепция этих исследований строилась на том, что никотиновая кислота должна улучшить результаты терапии статинами за счет более выраженного повышения уровня ХС ЛВП. К сожалению, оба исследования не дали ожидаемого эффекта. Кроме того, в них наблюдали увеличение числа осложнений в основной группе (ишемические инсульты, миопатии). Возможной причиной этой неудачи могло быть применение модифицированных форм никотиновой кислоты.

Заключение

Нарушения липидного обмена являются одним из важных ФР развития и прогрессирования ССЗ. Своевременная и правильная диагностика гиперлипидемии - необходимый компонент рациональной профилактики и терапии атеросклероза.

Объектом особого внимания являются больные с ИБС, атеросклерозом мозговых, периферических артерий и аорты. Именно у них в процессе терапии необходимо стремиться достичь целевых уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в соответствии с требованиями настоящих Рекомендаций. Важным аспектом профилактики ССЗ и атеросклероза является выявление лиц с нарушенным обменом липидов и липопротеидов без клинических проявлений ИБС. У них уровень фатального риска оценивается по таблице «SCORE». В зависимости от установленной категории риска определяется терапевтическая стратегия, в которой не следует ограничиваться только назначением липидкорректирующих препаратов, но также принять все необходимые меры по коррекции других ФР, таких как курение, АГ, гипергликемия, избыточный вес. Только комплексный подход по профилактике и терапии перечисленных состояний может обеспечить ожидаемые результаты по эффективному предупреждению тяжелых осложнений атеросклероза, главным из которых является сердечно-сосудистая смерть.

Список использованной литературы:

- 1. Клинические рекомендации РКО .**
- 2. Учебник по Госпитальной терапии, под редакцией А.В. Гордиенко. 2016 год.**