

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**СЕВЕРО-КАВКАЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ГУМАНИТАРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

А.Б. Хапаева
А.Н. Лобжанидзе

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Учебно-методическое пособие для студентов 6 курса, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело», клинических интернов (ординаторов) по специальности «Терапия», и аспирантов, обучающихся по направлению 31.06.01 «Клиническая медицина», направленность (профиль) «Внутренние болезни», «Кардиология».

**Черкесск
2017**

УДК 614.251.2:616-03
ББК 53.5
Х19

Рассмотрено на заседании кафедры внутренних болезней
медицинского института СевКавГГТА.

Протокол № 11/16 от 17.12.2016 г.

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом
СевКавГГТА.

Протокол №14 от «29» декабря 2017 г.

Рецензент: Котелевец С. М. – д. м. н., профессор кафедры внутренних
болезней медицинского института СевКавГГТА.

Х19 Хапаева, А. Б. Нарушения липидного обмена: диагностика, лечение,
профилактика: учебно-методическое пособие для студентов 6 курса,
обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело», клинических
интернов (ординаторов) по специальности «Терапия», и аспирантов,
обучающихся по направлению 31.06.01 «Клиническая медицина»,
направленность (профиль) «Внутренние болезни», «Кардиология».
/А.Б. Хапаева, А.Н. Лобжанидзе – Черкесск: БИЦ СевКавГГТА, 2017. – 64 с.

В учебно-методическом пособии освещены вопросы диагностики,
лечения и профилактики нарушений липидного обмена. Особое внимание
уделено возможностям гиполипидемической терапии в различных
клинических ситуациях, эффективности при первичной и вторичной
профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, вопросам безопасности.
Эти данные помогут практическому врачу сделать рациональный выбор
лекарственного средства для коррекции атерогенных дислипидемий,
первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Пособие
предназначено для студентов 6 курса, обучающихся по специальности
060101.65 «Лечебное дело», клинических интернов (ординаторов) по
специальности «Терапия», и аспирантов, обучающихся по направлению
31.06.01 «Клиническая медицина», направленность (профиль) «Внутренние
болезни», «Кардиология».

**УДК 614.251.2:616-03
ББК 53.5**

© Хапаева А.Б., Лобжанидзе А.Н., 2017
© ФГБОУ ВПО СевКавГГТА, 2017

Сокращения и условные обозначения

АГ	артериальная гипертензия
ГХС	гиперхолестеринемия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
Л	липопротеины
ЛВП	липопротеины высокой плотности
ЛНП	липопротеины низкой плотности
ЛОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛП(а)	липопротеины а «малое»
ЛПП	липопротеины промежуточной плотности
ОХС	общий холестерин
СГЛ	семейная гиперлипидемия
ТГ	триглицериды
ХС	холестерин

Введение

Нарушения в спектре и уровне липидов плазмы крови человека относятся к доказанным факторам риска заболеваний, связанных с атеросклерозом. Атеросклеротические изменения коронарных артерий сердца приводят к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), наиболее опасными проявлениями которой являются инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть. Атеросклеротические изменения в сосудах мозга ведут к нарушениям мозгового кровообращения (инсультам), изменения в артериях нижней половины тела – к перемежающейся хромоте, тромбозам сосудов ног, импотенции. Осложнения атеросклероза являются ведущей причиной смерти населения развитых стран и России.

В ходе многих исследований доказано, что при снижении уровня холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови, которые входят в состав атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), под влиянием медикаментозной терапии уменьшается частота острых коронарных осложнений, смертность от ИБС, прогрессирование ангиографических проявлений коронарного атеросклероза. Поэтому в большинстве развитых стран лечение гиперлипидемий широко используется в практическом здравоохранении.

В настоящее время число оригинальных гиполипидемических средств, разрешенных к клиническому применению в нашей стране и за рубежом, исчисляется десятками. Накоплен богатый опыт применения этих препаратов у больных с клиническими проявлениями атеросклероза: с ИБС, периферическими сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, семейными гиперлипидемиями. Есть данные по их использованию при сахарном диабете, гломерулонефрите и других болезнях. Уточняются критерии дифференцированного применения гиполипидемических средств, режимы их дозирования, сроки лечения, критерии оценки эффективности и переносимости лечения.

В предлагаемом учебно-методическом пособии для ординаторов, аспирантов по направлению «Клиническая медицина» профиль «Внутренние болезни» приводятся основные принципы диагностики, лечения и профилактики гиперлипидемий в условиях поликлиники и стационара.

Патогенез атеросклероза

Атеросклероз (от греческих слов *athere* «кашица» и *sklerosis* «затвердевание») – хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в просвете сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных бляшек. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки

сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до обтурации (закупорки сосуда).

Первые проявления атеросклероза аорты и крупных артерий появляются в 7–18 лет, затем они неуклонно нарастают. Данное заболевание можно отнести, с одной стороны, к болезням накопления, так как оно развивается на протяжении всей жизни, с другой стороны – к болезням образа жизни, в связи с тем, что характер питания человека, его физическая активность, вредные привычки (курение) и т. п. оказывают большое влияние на степень прогрессирования атеросклероза.

Клинические, эпидемиологические и экспериментальные данные позволяют выделить несколько ведущих механизмов в развитии атеросклеротического процесса в стенке сосуда.

I. Наследственный фактор.

В настоящее время фактор наследственной передачи мутантного гена в ряде нарушений липидного обмена является доказанным. Ярким примером этого является семейная гиперхолестеринемия, при которой имеется выраженный дефект рецепторного аппарата. Однако генетически обусловленный атеросклероз может быть связан и с нарушениями в сосудистой стенке – дисфункцией эндотелия или гладкомышечных клеток, а также особенностями их метаболизма.

II. Клеточная реакция.

Известно, что транспорт липопротеинов в клетки и их выведение из кровотока осуществляется преимущественно рецептор – опосредованным путем через расположенные на поверхности клеток рецепторы, причем ведущую роль выполняет рецептор для ЛНП.

Нарушение клеточной рецепции липопротеинов является одним из главных механизмов атеросклероза. Атерогенные липопротеины, помимо транспортных функций, обладают и регуляторными свойствами: они способны влиять на сократимость, тонус, рост клеток, секрецию простагландинов и ЛНП, усиливать влияние катехоламинов и ангиотензина II на клетки сосудов и крови. Все это в конечном итоге может приводить к повреждению клеток сосудов и развитию атеросклероза.

III. Реакция на повреждение

Повреждение эндотелия часто играет пусковую роль в развитии атеросклероза. Иницирующее повреждение может произойти по нескольким причинам: высокие гемодинамические нагрузки, токсическое влияние (загрязненный атмосферный воздух, курение), воздействие иммунных комплексов, вирусов, эндотоксинов грамотрицательных бактерий, повышенный уровень ЛНП.

В месте повреждения эндотелиальной поверхности артерий образуются кластеры моноцитов, которые проникают под эндотелий, начинают накапливать липиды и превращаются в так называемые пенистые клетки, т. е. макрофаги, содержащие большое количество этерифицированного холестерина. Ряд исследователей отмечают также

накопление других стволовых клеток крови в стенке артерии в случае развивающегося атеросклероза.

Когда липидная полоса определяется невооруженным глазом, эндотелий начинает истончаться, в некоторых случаях происходит контакт макрофагов с кровью. Это вызывает прилипание (адгезию) тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, их миграцию в интиму. Вокруг фибробластов резко возрастает содержание коллагена, в частности фибронектина. Липидная полоса превращается в пролиферирующую бляшку.

Оценка риска заболеваний, связанных с атеросклерозом

Клинические проявления атеросклероза в виде ИБС, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний возникают вследствие: а) быстрого роста атеросклеротической бляшки и закрытия ею просвета артерии; б) спазма участка стенки сосуда, расположенного напротив бляшки; в) тромбоза артерии на месте атеросклеротической бляшки, т. е. атеротромбоза. Чаще всего эти ситуации возникают в бляшках, имеющих тонкую соединительнотканную капсулу и большое мягкое липидное ядро.

Факторы повышенного риска осложнений атеросклероза способны содействовать образованию таких «злокачественных» бляшек, спазму артериальной стенки, разрыву капсулы бляшки и тромбозу.

Существуют корректируемые и не поддающиеся коррекции факторы риска развития атеросклероза и его осложнений (таблица 1).

Снижение факторов риска, в том числе гиперлипидемии, уменьшает образование новых бляшек, бляшки становятся более плоскими и плотными, уменьшается опасность их разрыва и тромбоза сосуда. Поэтому больным ИБС и другими заболеваниями, связанными с атеросклерозом, показана решительная (агрессивная) коррекция факторов риска, в том числе гиперхолестеринемии.

Тактика врача по профилактике развития атеросклероза и его клинических проявлений состоит в следующем:

- ✓ определить у каждого пациента наличие и выраженность факторов риска,

- ✓ информировать пациента о степени риска атеросклероза и его осложнений,

- ✓ провести беседу с пациентом о возможности снижения риска путем изменения образа жизни (соблюдение гиполипидемической диеты, увеличение физической активности, отказ от курения, снижение избыточной массы тела),

- ✓ при необходимости применение медикаментозного лечения факторов риска, подвергающихся коррекции.

Чем выше суммарный риск, тем интенсивнее должны быть вмешательства по коррекции каждого фактора риска.

Таблица 1–Факторы риска заболеваний, связанных с атеросклерозом

Корректируемые		Некорректируемые
Образ жизни	Биохимические и физиологические характеристики	Личностные характеристики
Высококалорийное питание с повышенным содержанием насыщенного жира и холестерина Курение Низкая физическая активность Чрезмерное потребление алкоголя	Гиперхолестеринемия (повышение ХС ЛНП) Артериальная гипертензия ($\geq 140 / 90$ мм рт. ст.) Низкий уровень ХС ЛВП (≤ 39 мг/дл или $1,0$ ммоль/л) Гипертриглицеридемия (≥ 200 мг/дл или $2,3$ ммоль/л) Гипергликемия / диабет Ожирение Факторы, способствующие тромбообразованию	Возраст: мужчины ≥ 45 лет женщины ≥ 55 лет, либо ранняя менопауза без заместительной терапии эстрогенами Пол - мужчины Отягощенный семейный анамнез (ИМ, внезапная смерть, другие осложнения атеросклероза, имевшие место у ближайших родственников мужского пола в возрасте до 55 лет или женского пола в возрасте до 65 лет)

Липиды и липопротеины плазмы крови

Для понимания проблемы атеросклероза и дислипидемий необходимо знать схему маршрутов основных липопротеинов и липидов.

Основными липидами плазмы крови человека являются ТГ, фосфолипиды и эфиры ХС. Эти соединения представляют собой эфиры длинноцепочечных жирных кислот и в качестве липидного компонента входят в состав липопротеинов.

Триглицериды представляют собой эфиры жирных кислот и глицерина. Синтез осуществляется в печени и жировой ткани по

глицерофосфатному пути, а в тонком кишечнике – за счет этерификации «жировых» моноглицеридов. Последние поступают в кишечные лимфатические сосуды в форме хиломикрон, а затем через грудной лимфатический проток попадают в кровоток. После приема жирной пищи уровень ТГ заметно повышается и остается высоким в течение нескольких часов. В норме все ТГ в виде хиломикрон должны быть удалены из кровотока в течение 12 часов. Таким образом, измерение ТГ натощак отражает количество эндогенных ТГ, находящихся в плазме. В большинстве проспективных эпидемиологических исследований было доказано значение повышенного уровня ТГ в качестве фактора риска развития атеросклероза.

Холестерин – это стерин, который обнаруживается в организме как в виде свободного стерина, так и в форме сложного эфира с одной из длинноцепочечных жирных кислот.

Свободный ХС – компонент всех клеточных мембран и основная форма, в которой ХС присутствует в большинстве тканей. В плазме и в атеросклеротической бляшке, в кишечной лимфе и в печени преобладает этерифицированный ХС. В норме практически весь ХС синтезируется в печени и в дистальной части тонкого кишечника. Основные метаболиты ХС – желчные кислоты, которые синтезируются в печени. В организме существуют три пула ХС. **Быстро обменивающийся пул** представлен ХС липопротеинов плазмы, эритроцитов, печени, кишечника и содержит 20–25 г ХС. **Промежуточный пул** – это ХС периферических тканей (кожа и жировая ткань) – составляет 10-12 г. **Медленно обменивающийся пул** включает ХС скелетных мышц и стенок сосудов – 35-36 г. Кроме того, имеется **необменивающийся пул** ХС центральной нервной системы (35-40% от общего ХС). ХС каждого из пулов обменивается с ХС плазмы, причем скорости сильно отличаются.

Всасывание ХС пищи и реабсорбция желчных кислот играют важную роль в ограничении скорости синтеза ХС клетками печени. Уровень ХС в отличие от ТГ не возрастает резко после потребления жирной пищи, поэтому для его скринингового определения не требуется голодание в течение 10-12 часов.

Многочисленные эпидемиологические исследования доказали сильную положительную связь между общим ХС (ОХС) плазмы и риском развития атеросклероза.

Все липиды транспортируются в плазме крови в форме макромолекулярных комплексов – липопротеинов. Эти комплексы содержат специфические аполипопротеины, образующие полярную наружную оболочку, которая экранирует расположенные внутри неполярные ТГ и эфиры ХС. Кроме того, аполипопротеины связываются с рецепторами на поверхности клеток, определяя таким образом места захвата и скорость деградации компонентов липопротеинов, в частности ХС.

С помощью ультрацентрифугирования плазмы разделяют шесть классов липопротеинов: хиломикроны,

липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП),
липопротеины промежуточной плотности (ЛПП),
липопротеины низкой плотности (ЛНП),
липопротеины высокой плотности (ЛВП),
липопротеины «а» малое [(ЛП (а))].

Хиломикроны – самые крупные липопротеиновые частицы. Основная функция – перенос пищевых ТГ из кишечника в кровяное русло. Максимум концентрации достигается через 3-6 часов после приема жирной пищи. У здоровых людей через 12 часов голодания в плазме крови хиломикроны не обнаруживаются.

ЛОНП – служат преимущественно для переноса эндогенных ТГ. Содержат небольшое количество ХС. Белковый компонент представлен смесью апо С, апо Е и апо В100.

ЛПП имеются в незначительном количестве, образуются в процессе превращения ЛОНП в ЛНП, вкладом которых, как правило, пренебрегают, но при некоторых формах семейной гиперлипидемии (СГЛ) содержание их резко возрастает.

ЛНП – главный класс липопротеинов плазмы, переносящих ХС; содержание ТГ здесь очень низкое, присутствует только один апопротеин В₁₀₀. Различают два основных подкласса: легкие и тяжелые ЛНП.

ЛВП играют ведущую роль в удалении тканевого ХС; подразделяются на подклассы ЛВП₂ и ЛВП₃. Свыше 90% белка представлены апо А-I и апо А-II. В настоящее время роль подклассов ЛВП остается непонятной. Получено большое количество доказательств того, что имеется обратная зависимость между уровнем ЛВП и риском проявлений атеросклероза, обратная корреляция между концентрацией ЛОНП и ЛВП.

ЛП (а) обладает высокой степенью гомологии с плазминогеном, способен к спонтанной агрегации, физиологические функции остаются пока неясными. Концентрации в норме варьируют от 0 до 30 мг/дл (0–0,8 ммоль/л).

Метаболические взаимосвязи между липопротеинами

Метаболизм липопротеинов – это динамический процесс, который включает в себя как разнообразные перемещения липидов и апопротеинов между отдельными классами липопротеинов, так и ряд реакций, катализируемых ферментами. Это приводит к рецептор-опосредованному поступлению ХС в клетку и его удалению из нее. Упрощенная схема взаимосвязей между липопротеинами приведена на рис. 1. Основное место отведено превращениям ХС, преобразования ТГ почти не рассматриваются. Предложенная схема может быть полезна для понимания механизмов, лежащих в основе определенных форм гиперлипидемии.

Как видно из схемы, хиломикроны переносят ТГ и эфиры ХС из клеток кишечника в плазму крови. Под воздействием внепеченочной липопротеинлипазы хиломикроны в плазме превращаются в ремнанты.

Ремнанты хиломикрон захватываются Е-рецепторами печени, распознающими поверхностный апо Е-протеин.

ЛОНП переносят эндогенные ТГ из печени в плазму, где они, как и хиломикроны претерпевают частичную деградацию до ремнантных ЛОНП - ЛПП. Далее для ЛПП существует два пути метаболизма: первый - ЛПП захватываются В/Е-рецептором ЛНП, распознающим апо Е или апо В₁₀₀ (что отличает ЛПП от ремнантов хиломикрон, содержащих меньший по размеру апо В₄₈); второй путь - ЛПП превращаются в ЛНП, содержащие апо В₁₀₀, но не имеющие уже апо Е. В этом процессе принимает участие печеночная липаза.

Катаболизм ЛНП протекает также двумя путями: рецептор - опосредованным путем – в результате захвата В/Е-рецепторами ЛНП печени и В-рецепторами ЛНП в периферических клет в обеспечении всех клеток организма постоянным источником ХС, который необходим для синтеза клеточных мембран, желчных кислот, половых гормонов, кортикостероидов. Поэтому клетки печени, половых желез и надпочечников содержат большое количество рецепторов ЛНП.

ЛВП имеют сложное происхождение: ХС получают в результате липолиза хиломикрон, ЛОНП и из периферических клеток. Новосинтезированные частицы ЛВП представлены в плазме ЛВП₃, но под воздействием лецитин-холестерин-ацилтрансферазы превращаются в ЛВП₂.

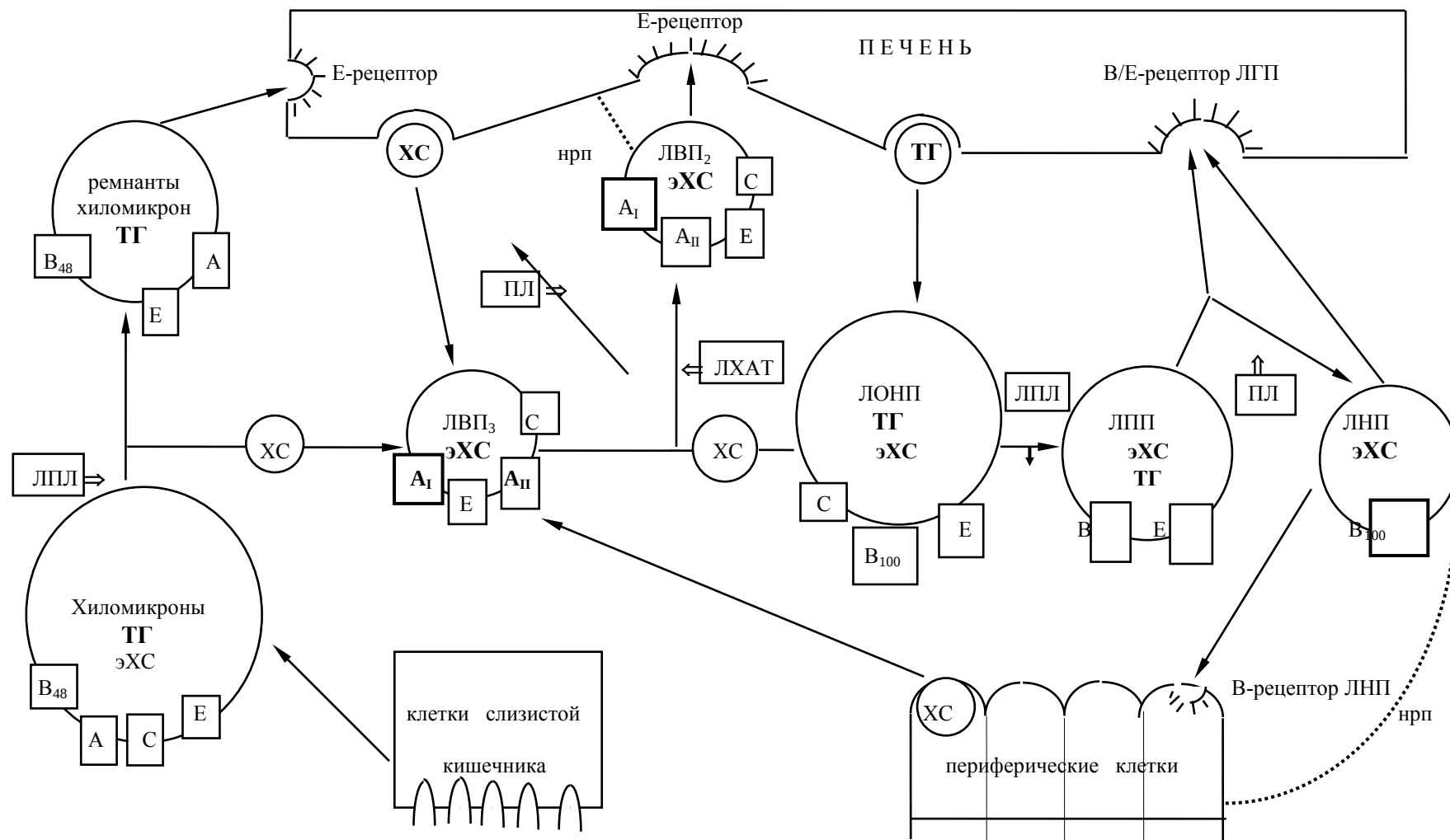


Рисунок 1. Схема внутрисосудистого и тканевого метаболизма липопротеинов разных классов.

Условные обозначения: ХС – холестерин свободный; эХС – эфиры холестерина; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеины высоко плотности; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПП – липопротеины промежуточной плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ПЛ – печеночная липаза; ЛПЛ – липопротеинлипаза; ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза; А, В, С, Е – аполипопротеины А, В, С, Е; нрп – нерепторный путь.

Диагностика атерогенных дислипидемий

Критерии нормальных уровней липидов и оценки дислипидемий для людей старше 20 лет выработаны несколькими международными группами экспертов и приведены в таблице 2. Все показатели даны в 2-х системах единиц: в мг/дл, т.е. в мг/100 мл (более правильная форма ранее используемых показателей в мг/%) и в ммоль/л.

Таблица 2–Критерии нормальных уровней липидов и аполипопротеинов в сыворотке крови и степеней гиперлипидемии

Липиды	Формула расчета	Норма, мг/дл (ммоль/л)	Степень гиперлипидемии мг/дл (ммоль/л)
ОХС	по Фридвальду, если ТГ < 400 (4,5) в мг/дл - ТГ/5; в ммоль/л-ТГ/2,2	< 200 (5,2)	мягкая 200-250 (5,2-6,5) умеренная 250-300 (6,5-7,8) выраженная > 300 (> 7,8)
ТГ		< 200 (2,3)	
ХС ЛВП		> 39 (1)	
ХС ЛОНП			
ХС ЛНП	ОХС - ХС ЛВП - ХС ЛОНП	< 130 (3,5)	мягкая 130-160 (3,5-4,2) умеренная 160-190 (4,2-4,9) выраженная > 190 (> 4,9)
Индекс атерогенности	$\frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}}{\text{ХС ЛВП}}$	4,5 - 5,0	
апо В		60-160 (1,6-4,2)	
апо АІ		90-160 (2,3-4,2)	
апоВ/апоАІ		< 1,0	

Примечание: перевод из мг/дл в ммоль/л: ХС – разделить величину в мг/дл на 38,7; ТГ – разделить величину в мг/дл на 88,5.

Определение уровня ОХС плазмы крови целесообразно проводить у всех больных, обратившихся в медицинское учреждение. При уровнях ОХС выше 200 мг/дл (5, 2 ммоль/л) следует сообщить об этом пациенту, информировать его о необходимости и методах оздоровления образа жизни. Через 2-6 месяцев необходимо сделать повторный анализ крови с

расширенным определением липидных параметров для выявления показаний к назначению гиполипидемических препаратов.

Исследование проводится в плазме венозной крови, взятой натощак (через 10-12 часов голодания). Определяют уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП (или ХС α -липопротеинов), последний характеризует уровень антиатерогенных липопротеинов крови.

Целесообразно выделить три степени гиперхолестеринемии, если ориентироваться на уровень ОХС:

- *мягкая* при ОХС от 200 до 250 мг/дл (5,2-6,5 ммоль/л)
- *умеренная* при ОХС от 250 до 300 мг/дл (6,5-7,8 ммоль/л)
- *высокая* при ОХС > 300 мг/дл (> 7,8 ммоль/л)

Гипертриглицеридемией считается уровень ТГ выше 200 мг/дл (> 2,3 ммоль/л).

Гипоальфахолестеринемией считается снижение уровня ХС ЛВП $\leq$ 39 мг/дл ($\leq$ 1,0 ммоль/л).

При определении показаний к медикаментозному лечению целесообразно оценивать уровень наиболее атерогенных ЛНП, которые рассчитываются по формуле Фридвальда, если ТГ не превышают 400 мг/дл (4,5 ммоль/л). Если превышают этот уровень, то определяют методом ультрацентрифугирования.

Более точное определение степени гиперхолестеринемии проводят по уровню ХС ЛНП:

- *мягкая* при ХС ЛНП от 130 до 160 мг/дл (3,5-4,2 ммоль/л)
- *умеренная* при ХС ЛНП от 160 до 190 мг/дл (4,2-4,9 ммоль/л)
- *высокая* при ХС ЛНП > 190 мг/дл (> 4,9 ммоль/л)

Для определения соотношения атерогенных к неатерогенным липопротеинам вычисляют индекс атерогенности (ИА), который в норме не должен превышать 5,0. Повышение ИА, а также низкий ХС ЛВП, свидетельствуют о повышенном риске атеросклероза и являются основанием для коррекции дислипидемии даже при мягкой гиперхолестеринемии.

В последнее время все большее внимание привлекают аполипопротеины. Показано, что апо В липопротеин, входящий в состав ЛНП, и апо АІ, входящий в состав ЛВП, обладают большим прогностическим значением, чем уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП. Причем более информативным показателем является величина соотношения апо В/апоАІ. Клинические наблюдения показали, что увеличение содержания апо В и снижение апо АІ, высокое, более 1,0 их соотношение характерно для больных с выраженным атеросклерозом, в частности коронарных сосудов.

Для рационального подхода к диагностике и лечению создана классификация дислипидемий (таблица 3).

Прогноз, тактика ведения больного и эффективность липидоснижающей терапии зависят от варианта первичной

гиперлипидемии. Первичные и наследственные (семейные) гиперлипидемии могут быть моногенными и полигенными.

У лиц с моногенными СГЛ, которые встречаются реже, чем полигенные, содержание липидов крови гораздо выше и прогноз хуже. Примером служит семейная моногенная гетерозиготная гиперхолестеринемия (тип IIa), при которой частично утрачены рецепторы для атерогенных ЛНП, их содержание в крови повышается вследствие снижения рецептор-зависимого метаболизма.

У 50% мужчин к 50 годам развивается ИБС. При ангиографическом исследовании определяется поражение 3 коронарных артерий в 70%, левого основного ствола - в 30% случаев. Мужчины гетерозиготы со IIb типом гиперлипидемии имеют более низкие значения ХС ЛНП и ХС ЛВП, чем в случае IIa типа, что отражает обратную корреляцию между ХС ЛВП и ТГ. Частота инфаркта миокарда у них выше. Смертность от ИБС среди лиц с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в 8 раз выше, чем у больных с аналогичным уровнем ХС ЛНП, не являющихся носителем аномального гена. Это объясняется более ранним (с внутриутробного периода) и более длительным воздействием фактора гиперхолестеринемии на сосуды.

У больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии уже в детском возрасте появляются кожные и сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы. В период полового созревания развивается атероматозное поражение корня аорты, коронарных артерий сердца. Без гиперлипидемической терапии, как правило, они внезапно умирают от острой коронарной недостаточности в возрасте до 30 лет. Гомозиготные больные либо не имеют вообще функционально активных рецепторов на поверхности цитоплазматических мембран (рецептор-негативная форма), либо число рецепторов резко уменьшены и клетки не способны эффективно связывать и разрушать ХС ЛНП (рецептор-дефицитная форма). ИБС у рецептор-негативных гомозигот развивается до 10 лет, у рецептор-дефицитных - после 10 лет. варианту относится и часто встречающаяся (1:300) семейная комбинированная гиперлипидемия (тип II б).

Таблица 3– Классификация дислипидотемий (ВОЗ)

Тип	Повышенная	Внешний вид	Риск атеро-	ОХС	ТГ	ХС
	фракция	плазмы	склероза	мг/дл (ммоль/л)		
I	Хиломикроны	Молочно-белый поверхностный слой, под ним – прозрачная плазма	Отсутствует	160-400 (4,1 - 10,3)	1500 - 5000 (16,9 - 56,5)	5 - 20 (0,1-0,5)
Встречается очень редко (1: 1 000 000). Симптомы: эруптивные ксантомы, липидная инфильтрация печени, рецидивирующий панкреатит, гепатоспленомегалия. Генетическая форма, дефицит липопротеинлипазы, аполипопротеина С _{II} . Основное лечебное мероприятие – ограничение потребления жиров. Медикаментозное лечение неэффективно.						
IIa	ЛНП	Прозрачная, более желтая, чем обычно	Высокий	Гетерозиготная семейная ГХС: 400-600 (10,3 - 15,5) Гомозиготная семейная	< 200 (2,3)	30 - 50 (0,8 - 1,3)
				ГХС: 800-1200 (20,7 - 31) Несемейные формы ГХС: 240-400 (6,2-15,5)		
Встречается часто. Симптомы при выраженной гиперхолестеринемии: липоидная дуга роговицы, бугорчатые и сухожильные ксантомы, ксантелазмы. Наследственные формы: гетерозиготная семейная ГХС (распространенность 1: 500), гомозиготная семейная ГХС (1: 1000000), смешанная семейная ГХС, полигенная ГХС. Диетотерапия и гиполипидемические препараты эффективны, за исключением гомозиготной семейной ГХС.						

Таблица 3–Классификация дислипидемий (ВОЗ)
(продолжение)

Тип	Повышенная фракция	Внешний вид плазмы	Риск атеро-склероза	ОХС	ТГ	ХС ЛВП
				мг/дл (ммоль/л)		
II б	ЛНП ЛОНП	Мутная, без поверхностного слоя	Высокий	250-400 (6,5-10,3)	250-500 (2,8-5,6)	30 - 50 (0,8-1,3)
	Встречается очень часто. Симптомы при выраженной гиперлипидемии: липоидная дуга роговицы, ксантелазмы, нарушение толерантности к глюкозе. Наследственные формы: смешанная семейная ГХС (1: 500). Диетотерапия и гиполипидемические препараты обычно эффективны.					
III	ЛПП	Мутная, сверху тонкий белый слой	Высокий	300-600 (7,8-15,5)	300-800 (3,4-9,0)	30 - 50 (0,8-1,3)
	Распространенность 1: 1000 - 5000. Симптомы: ладонные ксантомы - патогномоничный признак), бугорчато-эруптивные ксантомы. Наследственная аномалия апо-Е. Диетотерапия и гиполипидемические препараты обычно эффективны.					
IV	ЛОНП	Мутная, без поверхностного слоя	Умеренный	< 250 (< 6,5)	300-700 (3,4-7,9)	30-50 (0,8-1,3)
	Встречается очень часто. Нередко сочетается с АГ, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, гиперурикемией. Гипертриглицеридемия может вызвать панкреатит. Ксантомы редки. При семейном характере аутосомно-доминантный тип наследования, первые проявления в молодом возрасте. Диетотерапия и гиполипидемические препараты обычно эффективны.					
V	ЛОНП Хиломикроны	Мутная, сверху белый слой	Умеренный	250-800 (6,5-9,0)	1500 - 5000 (16,9 - 56,5)	5-20 (0,1-0,5)
	Встречается очень редко. Симптомы: эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, боли в животе. Диетотерапия и гиполипидемические препараты эффективны.					

При полигенных гиперлипидемиях множественные генетические детерминанты совместно с внешними воздействиями (в том числе с пищевыми факторами) определяют повышение ХС крови. К полигенному

Природа генетического дефекта при данном заболевании до сих пор неясна. Нет каких-либо четких клинических особенностей. Повышен риск атеросклероза и инфаркта миокарда.

При редкой семейной гипертриглицеридемии I типа наследуется рецессивный ген, вызывающий дефицит внепеченочной липопротеинлипазы. Атерогенность данного типа отсутствует, но существует угроза острого панкреатита.

Природа генетического дефекта при IV и V типах гипертриглицеридемий пока не ясна. Дифференциальная диагностика

тяжелой гипертриглицеридемии I и V типов осуществляется визуальным сравнением плазмы крови на холоде: при обоих типах сверху появляется молочно-белый слой хиломикронов, при I типе далее следует прозрачная плазма, а при V типе - мутная из-за повышенного содержания ЛОНП.

Нужно помнить, что тип гипертриглицеридемии у больного может изменяться с одного на другой под влиянием диеты, изменения массы тела и лечения.

В практической деятельности врача удобнее использовать схематичное изображение классификации гиперлипидемии (таблица 4).

Таблица 4 – Схема классификации гиперлипидемий (ВОЗ)

Тип гиперлипидемии	ОХС	ХС ЛНП	ТГ	Нарушение липопротеинов
	п л а з м ы			
I	↑	N, ↓	↑	Избыток хиломикрон
IIa	↑, N	↑	N	↑ ЛНП
IIб	↑	↑	↑	↑ ЛНП, ↑ ЛОНП
III	↑	N, ↓	↑	↑ ЛПП ↑ ремнантов (остатков) хиломикрон
IV	↑, N	N	↑	↑ ЛОНП
V	↑	N	↑	Избыток хиломикрон, ↑ ЛОНП

Алгоритм диагностики семейной гиперхолестеринемии по критериям британского руководства (S. Broom). «Определенная» семейная гиперхолестеринемия: – у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни липидов на терапии), у детей 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП >4,0 ммоль/л; – обязательно наличие сухожильного ксантоматоза у родственников 1-ой степени родства (родители, дети), или у родственников 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); – или у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни липидов на терапии); – или позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛНП-рецептора или мутацию гена апобелка апо В-100. «Возможная» семейная гиперхолестеринемия: – у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни на терапии), у детей 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП >4,0 ммоль/л; – наличие одного из нижеперечисленного: а). Отягощенный семейный анамнез (ИМ) ≤50 лет у родственника 2-й степени родства, ≤ 60 лет у родственника 1-й степени родства; б). У взрослого 1-й или 2-й степени родства ОХС >7,5 ммоль/л; в). У ребенка или родственника 1-й степени родства ОХС >6,7 ммоль/л.

ДНК диагностика семейной гиперхолестеринемии К настоящему времени установлены мутации трех генов, которые вызы- вают семейную

гиперхолестеринемию (ген ЛНП рецептора, ген апопротеина апо В-100 и ген фермента-конвертазы рецептора ЛНП – PCSK9). ДНК – тест имеет высокую чувствительность (90-99,5%), но не всегда дает положительный ответ, вероятно, из-за большого числа их мутаций, определяющих ее развитие.

Существует еще ряд дислипидемий, не включенных в классификацию ВОЗ, определяющих высокий риск развития атеросклероза:

Первичная гипоальфахолестеринемия. Особенности: ХС ЛВП < 39 мг/дл (1,0 ммоль/л); уровни остальных липидов в норме. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Вызывает раннее развитие атеросклероза. Основа лечения -изменение образа жизни: диета, физические упражнения, контроль веса, прекращение курения.

Повышение ЛП (а). Особенности: Уровень ХС ЛП (а) > 30 мг/дл (0,8 ммоль/л). ЛП (а) образуется путем присоединения к ЛНП белка апо (а), гомологичного плазминогену. Независимый фактор риска ИБС. Содержание ЛП (а) в крови вариабельно и в значительной степени определяется генетическими факторами. Никотиновая кислота, фенофибрат, флувастатин приводят к снижению ХС ЛП (а). Однако нет данных о влиянии этого на долгосрочный прогноз.

Гипер-апо В-липопротеинемия. Особенности: Уровень апо В-протеина $\geq$ 135 мг/дл. Относительное увеличение апо В₁₀₀ свидетельствует о повышении общей концентрации ЛНП. Увеличивает вероятность раннего развития атеросклероза, особенно при нормальном ОХС; ТГ в норме или повышены. Лечение зависит от уровня ХС ЛНП.

Аномалия ЛНП («тяжелые» ЛНП) Особенности: Особая разновидность ЛНП с повышенным отношением белка к ХС. Обычно сочетается с гиперинсулинемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, АГ, сниженным ХС ЛВП.

Каждый из перечисленных фенотипов гиперлипидемий может быть как первичным – генетически предопределенным, так и вторичным – в ответ на факторы окружающей среды или основные заболевания.

При наличии дислипидемии в первую очередь необходимо исключить вторичную гиперлипидемию вследствие сахарного диабета, гипотиреоза, первичного билиарного цирроза, хронического алкоголизма, длительного приема оральных контрацептивов, тиазидов, кортикостероидов.

Подробное описание вариантов нарушений липидного профиля при вторичных дислипидемиях в зависимости от нозологии приведено в таблице 5.

После диагностики этих заболеваний необходимо провести их целенаправленное лечение, при достижении компенсации повторить анализ липидов крови. Если уровень липидов не нормализовался, то необходимо назначить противоатеросклеротическую терапию.

Оценка суммарного риска ИБС

В связи с тем, что ИБС является многофакторным заболеванием, очень важно при оценке риска развития этой болезни для каждого конкретного больного рассматривать все факторы риска одновременно. Тем более, что комплекс этих факторов не просто складывается, а приобретает потенцированный эффект. Примером может служить карта оценки суммарного риска ИБС, составленная на основании данных Фримингамского исследования (схема 1).

Абсолютный риск появления смертельных и несмертельных осложнений ИБС в ближайшие 10 лет определяется нахождением соответствующей клетки для конкретного больного. Для этого отдельно для мужчин и женщин необходимо выбрать вертикальную колонку квадратов, соответствующую наличию клинических признаков ИБС, статусу курения пациента, затем выбрать квадрат, соответствующий его возрасту. В данном квадрате выбрать клетку, соответствующую уровню его систолического артериального давления (САД) по вертикали и уровню ОХС плазмы крови по горизонтали.

По цвету выбранной клетки квадрата в соответствии со шкалой определяется процент риска иметь острое осложнение ИБС в ближайшие 10 лет: 40% - 20% - 10% - 5% и < 5%.

Необходимо оценить дополнительные факторы риска: ХС ЛВП < 39 мг/дл (< 1,0 ммоль/л), ТГ > 200 мг/дл (> 2,3 ммоль/л), ожирение более 30% от идеального веса, сахарный диабет, ИБС или гиперлипидемия у близких родственников.

Таблица 5–Основные причины вторичных дислипопроteinемий

Этиология	Липиды плазмы			Примечания
	ОХС	ТГ	ХС ЛВП	
Сахарный диабет: инсулинозависимый	- / ↓	- / ↑	- / ↑	Содержание липопротеинов сильно варьирует и зависит от уровня глюкозы.
инсулинонезависимый	- / ↑	↑ до 200-800 мг/дл (5,2-20,7) ммоль/л	- / ↓	Дефицит липопротеинлипазы - инсулинозависимое состояние, возникает гиперхиломикронемия. Жирные кислоты, освобождающиеся из периферических тканей, обуславливают увеличение синтеза ЛОНП в печени.
Гипотиреоз	↑ до 200-300 мг/дл (5,2-7,8) ммоль/л	- / ↑	- / ↑	Рецептор - зависимая элиминация ЛНП снижается, т. к. зависит от активности тиреоидных гормонов. Снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к увеличению ТГ и ХС ЛОНП.
Первичный билиарный цирроз печени	↑ до 400-500 мг/дл (10,3-12,3) ммоль/л	↑ до 200-700 мг/дл (2,3-7,9) ммоль/л	на ранней стадии ↑ до 60-90 мг/дл (1,6-2,3 ммоль/л), на поздней ↓	Обнаруживается аномальный липопротеин X - незрелая форма ЛВП.
Нефротический синдром	↑ > 350 мг/дл (> 9,0) ммоль/л	↑ до 180-240 мг/дл (2,0-2,7) ммоль/л	- / ↓	Повышение печеночной продукции ХС, снижение катаболизма ЛНП. Низкий или нормальный уровень ОХС - плохой прогностический признак. Низкомолекулярные ЛВП выводятся с мочой, что ведет к снижению их уровня в плазме крови.
Почечная недостаточность	-	↑ 200 - 300 мг/дл (5,2-7,8) ммоль/л	- / ↓ до 35 - 38 мг/дл (0,9-1,0 ммоль/л)	Низкая активность липопротеинлипазы приводит к повышению ТГ, замедлению катаболизма ЛОНП. После трансплантации почки - снижение ТГ и повышение ЛВП.

Таблица 5–Основные причины вторичных дислиппротеинемий
(продолжение)

Этиология	Липиды плазмы			Примечания
	ОХС	ТГ	ХС ЛВП	
Алкоголь	- /↓	↑ до 300-700 мг/дл (3,4-7,9) ммоль/л	↑ на 20%	При нормальной функции печени чаще развивается гипертриглицеридемия. При малом и умеренном потреблении алкоголя повышается ХС ЛВП ₃ , при значительном - ХС ЛВП ₂ . При циррозе печени снижаются ОХС и ХС ЛВП.
Лекарственные средства: Тиазиды	↑ на 5%	↑ на 20-25%	-	Причина: увеличение синтеза ЛОНП.
β - адреноблока - торы	-	↑ на 15 - 20%	↓ на 10%	Кардиоселективные β-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на уровень липопротеинов, чем неселективные. β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью могут повысить ХС ЛВП.
Кортикостероиды	↑ на 17%	↑ на 10%	↑ на 68%	ОХС прямо зависит от дозы преднизолона
Эстрогены	↓ на 10%	↑ на 14%	↑ на 19%	
Прогестины	↑	↓	↓	Действуют противоположно эстрогенам.
Андрогены	↑	↓	↓	По очень низкому уровню ХС ЛВП можно заподозрить злоупотребление анаболическими гормонами.

При наличии у пациента дополнительных факторов следует увеличить уровень суммарного риска по шкале на одну более высокую степень.

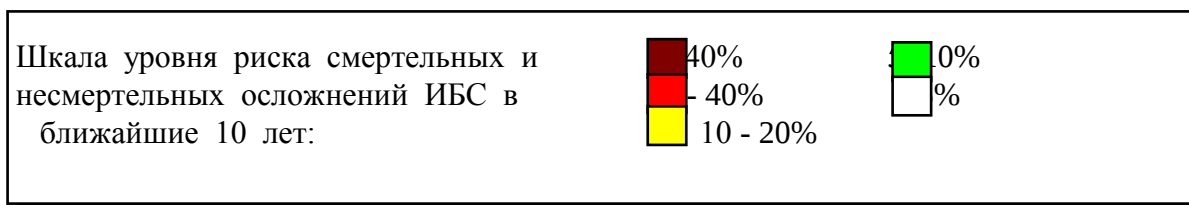
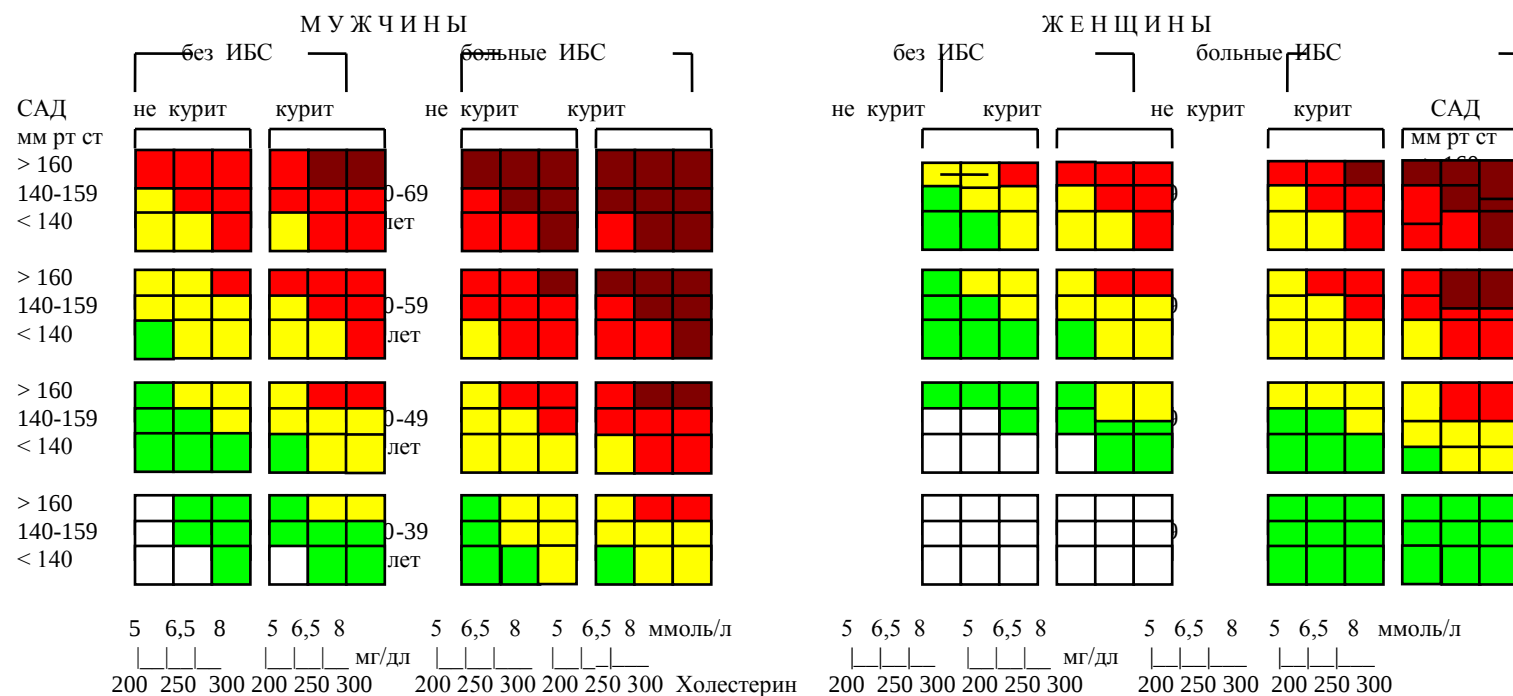


Схема 1. Карта суммарного риска ИБС.

Стратификация больных атеросклерозом по риску фатальных исходов. Согласно Российским Национальным клиническим рекомендациям (2009) медикаментозную терапию дислипидемий необходимо назначать больным с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики атеросклероза. В практической деятельности при выборе индивидуальной тактики профилактики и лечения атеросклероза необходимо определить количество основных факторов риска (ФР) ССЗ атеросклеротического генеза, провести стратификацию риска по шкале SCORE (Карта оценки 10-летнего суммарного риска фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в регионах Европы с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (Европейские рекомендации 2003 г.), дать больному рекомендации по антиатеросклеротической диете, по воздействию на модифицируемые факторы риска и принять принципиальное решение о назначении гиполипидемической фармакотерапии в соответствии с разработанными критериями показаний.

Современные возможности профилактики атеросклероза

Целью профилактических мероприятий атеросклероза является снижение суммарного риска: у пожилых пациентов ниже 10%, у молодых - ниже 5%.

Лечение атеросклероза и гиперлипидемии в частности должно начинаться с немедикаментозного воздействия на факторы риска:

- физические упражнения,
- нормализация или коррекция АД,
- снижение массы тела,
- нормализация уровня сахара крови при сахарном диабете и т. д.

Проблема состоит в том, что зачастую мало кто способен в течение длительного времени соблюдать рекомендации по изменению образа жизни.

Установлено, что между повышенным уровнем ОХС, точнее ХСЛНП, и вероятностью возникновения атеросклероза существует прямая причинно-следственная связь. Уменьшение ОХС в плазме на 1% ведет к уменьшению риска ИБС на 2%. Для выбора правильного средства лечения врачу необходимо знать, к какому уровню ОХС следует стремиться. Понятие о норме относительно; лучше говорить о «желательном» уровне ХС. Эти уровни различны у здоровых, у больных с факторами риска и у больных, имеющих клинические проявления атеросклероза.

Желательный уровень ОХС:

- у пациентов без факторов риска ≤ 250 мг/дл ($\leq 6,5$ ммоль/л);
- у больных с 2 факторами риска ≤ 200 мг/дл ($\leq 5,2$ ммоль/л);
- у больных с ИБС или клиническими проявлениями атеросклероза ≤ 180 мг/дл ($\leq 5,0$ ммоль/л).

При выявлении гиперхолестеринемии и назначении адекватной фармакотерапии предпочтительно использовать уровень ХС ЛНП.

Целевой уровень ХС ЛНП при лечении:

- у больных без ИБС ≤ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)
- у больных с ИБС ≤ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)

Не опасно ли значительное снижение уровня ХС в крови? В многочисленных эпидемиологических исследованиях при небольших сроках наблюдения связь ХС с общей смертностью носила J- или U-образный характер, т. е. вероятность смерти была повышена как при высоком, так и низком уровне ОХС. Причина в том, что у людей с низким уровнем ОХС имелись другие заболевания: цирроз печени, алкоголизм, онкологические заболевания, служащие причиной гипохолестеринемии. При длительном наблюдении после 5 лет устанавливается только прямая зависимость между ОХС и смертностью. По-видимому, к этому сроку больные, страдавшие «скрытыми» при исходном обследовании заболеваниями, уже умирали. Таким образом, низкий ОХС был не причиной заболеваний, приведших к ранней смерти, а их следствием.

Борьба с нарушениями липидного обмена должна носить целенаправленный характер. Предпринимая те или иные профилактические лечебные мероприятия, врач должен четко понимать механизмы и цели воздействия (таблица 6).

Диетотерапия

Подбор диеты - это краеугольный камень любой терапии, направленной на нормализацию уровня липидов. Часто коррекции диеты достаточно для того, чтобы купировать гиперлипидемию, особенно, если она обусловлена ожирением. Применение специальной диеты благотворно даже при наследственных формах гиперлипидемии. Она должна соблюдаться в дополнение к медикаментозной терапии гиперлипидемии.

Таблица 6 –План нормализации уровней липопротеинов крови

Снижение ХС ЛНП	- ограничительная диета с низким содержанием ХС и насыщенных жиров - снижение массы тела - прием гипохолестеринемических препаратов (статинов, смол - секвестрантов желчных кислот, никотиновой кислоты, фибратов, пробукола)
Снижение Г	- ограничительная диета с низким содержанием ХС, насыщенных жиров, с повышенным содержанием полиненасыщенных ω - 3 жирных кислот. - снижение массы тела - прием гипотриглицеридемических препаратов (фибраты, никотиновая кислота, пробукол)
Повышение уровня ХС ЛВП	- аэробные физические упражнения: быстрая ходьба, бег трусцой, лыжи, плавание, велосипед. - прием препаратов, способных повысить ХС ЛВП (никотиновая кислота, фибраты, статины)
Избегать воздействий, нарушающих липидный обмен	- длительный прием β - адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности (снижают ХС ЛВП, повышают ТГ) - кортикостероиды (увеличивают ОХС, ТГ) - циклоспорины (повышают ОХС, ХС ЛНП) - тиазидные диуретики (повышают ОХС, в большей степени ТГ) - пероральные контрацептивы (снижают ХС ЛВП) - курение (снижает ХС ЛВП) - алкоголь более 30 мл в сутки (повышение ТГ)

Ожирение – это частая причина гиперлипидемии, особенно гипертриглицеридемии. Поэтому важно проводить взвешивание пациентов и определение степени отклонения от идеального значения веса. Для оценки ожирения вычисляют индекс массы тела (индекс Кетле): масса тела (кг)/рост² (м²).

Оценка индекса массы тела следующая:

желательный вес	$< 25 \text{ кг/м}^2$
избыточный вес	$> 25 \text{ кг/м}^2 < 30 \text{ кг/м}^2$
ожирение	$> 30 \text{ кг/м}^2 < 35 \text{ кг/м}^2$
выраженное ожирение	$\geq 35 \text{ кг/м}^2$

Кроме того, должно быть уделено внимание характеру распределения жира, т. к. ожирение центрального типа с распределением жировой клетчатки преимущественно в области тела, брюшной полости ассоциируется с преобладанием липидных аномалий, в особенности с повышением ТГ и низким уровнем ЛВП, ранним развитием атеросклероза, артериальной гипертензии и нарушенной толерантностью к глюкозе, часто сочетается с резистентностью к инсулину.

Основу диеты составляет ограничение насыщенных жиров и холестерина. Она должна быть настолько близкой к вегетарианской, насколько у больного хватит сил. При этом пища должна содержать не более 30% жира от энергетического уровня потребляемой пищи (причем насыщенных жиров не более 1/3 общего жира), а потребление ХС не должно быть выше 300 мг.

Подробные рекомендации по диетическому питанию изложены в соответствии с советами Европейского Общества по изучению Атеросклероза в таблице 7.

Для лиц с избыточной массой тела к диете с низким содержанием липидов должно быть добавлено ограничение общего калоража пищи (таблица 8). Уменьшение калорийности достигается дробным питанием (до 5-6 раз в сутки), включением в рацион салатов из овощей и фруктов, богатых растительными волокнами, снижением содержания сахара, сладостей, выпечки. В течение недели допустимо проводить 1-2 разгрузочных дня. Полезно употребление снятого молока, нежирного (до 1%) кефира, йогурта, творога, блюд из овсяной крупы (100г овсянки в день снижают уровень ЛНП на 14%), проросшего риса.

Наиболее благоприятным темпом снижения массы тела является потеря 0,5 - 1,0 кг в неделю.

Рекомендуется умеренное употребление алкоголя (не более 30 мг этанола в сутки), однако для лиц с избыточной массой тела, повышением уровня ТГ, повышением АД необходимо его строгое ограничение. Кроме того, алкоголь увеличивает риск заболеваний печени и онкологических болезней.

Для лиц, имеющих повышенное АД, рекомендуется снижение потребления поваренной соли до 5 г в сутки и глютамата натрия, последний часто встречается в блюдах быстрого приготовления, супах.

Соблюдение диеты позволяет снизить ОХС на 8-10%, однако в отдельных случаях результаты бывают более высокие.

Таблица 7 –Гиполипидемическая диета (из рекомендаций Европейского общества по изучению атеросклероза)

	Рекомендуемые продукты (1)	Продукты, потребление которых следует ограничить (2)	Продукты, потребление которых не рекомендовано (3)
Хлеб	Хлеб грубого помола, крупяные хлопья, каша, макароны, хрустящие хлебцы, рис, маца.		Кроусаны, бриоши (сладкая булка из сдобного теста на пивных дрожжах с добавлением масла).
Продукты на каждый день	Снятое молоко, яичный белок, заменители яиц, сыры с очень низкой жирностью, йогурт с очень низкой жирностью.	Полуснятое молоко, сыры со сниженным содержанием жира, например: Брю, Эдам, Гауда, Камамбер, Фета, йогурт с низким содержанием жира, два целых яйца в неделю.	Цельное молоко, концентрированное молоко, сливки, заменители молока, жирные сорта сыров и йогуртов.
Супы	Супы-консоме, овощные супы.		Густые супы, жирные супы.
Рыба	Белая рыба, жирная рыба (приготовленная в гриле, вареная, копченая). Не употреблять кожу рыбы (сардин, сетков).	Рыба, жаренная на подходящем масле.	Икра, рыба жареная на неизвестном или неподходящем масле или жире.
Морепродукты	Устрицы, гребешки.	Двустворчатые моллюски, омары, креветки.	Креветки, в том числе пальчатые, кальмары.
Мясо	Индейка, цыпленок, телятина, дичь, молодая баранина, крольчатина.	Очень постная телятина, ветчина, бекон, баранина (1-2 раза в нед). Телятина, печень, сосиски из цыплят (2 раза в месяц)	Утки, гуси, все сорта жирного мяса, обычные сосиски, салями, мясные пироги, кожа птицы, шпик.
Жиры		Полиненасыщенное масло: кукурузное, соевое, подсолнечное, ореховое; мононенасыщенное: оливковое, рапсовое. Мягкий маргарин с низким содержанием жира, сделанный на основе этих масел.	Масло, нутряное сало, лард, жир, пальмовое масло, тяжелые сорта маргарина.

Таблица 7 –Гиполипидемическая диета (Продолжение)

	Рекомендуемые продукты (1)	Продукты, потребление которых следует ограничить (2)	Продукты, потребление которых не рекомендовано (3)
Фрукты и овощи	Все свежие и замороженные овощи, особенно бобовые: фасоль, высушенная фасоль, чечевица, горох, кукуруза, вареный картофель в мундире; все свежие или высушенные фрукты, консервированные несладкие фрукты	Жареный картофель, картофельные хлопья, приготовленные на подсолнечном масле.	Жареный картофель или картофельные хлопья, овощи или рис, жареные на неизвестном или неподходящем масле или жире, хрустящий картофель, печеные чипсы, соленья (консервированные овощи).
Десертные блюда	Сорбит, желе, пудинги на основе снятого молока, фруктовые салаты, меренга.	Пирожное, бисквиты приготовленные на маргарине или масле, содержащем ненасыщенные жиры.	Мороженое, пудинги, клецки, соусы, приготовленные на основе сливок или масла. Фабричное пирожное, бисквиты, пироги, пудинги.
Бакалея Кондитерские изделия	Восточные сладости, нуга, леденцы.	Марципан, халва.	Шоколад, конфеты из сахара и масла, помадка, мякоть кокоса, конфеты из жженого сахара и масла.
Орехи	Грецкие орехи, миндаль, каштаны	Бразильский орех, арахис, фисташки.	Кешью, кокос, соленые орешки.
Напитки	Чай, молотый и быстрорастворимый кофе, легкие напитки.	Алкоголь, жидкий шоколад с низким содержанием жира.	Жидкий шоколад, солодовые напитки с высоким содержанием жира, сваренный кофе
Приправы	Перец, горчица, специи.	Салатные соусы с низким содержанием жира.	Досаливание пищи, соуса для салатов, майонез для салатов.

Примечания: (1) - продукты, рекомендуемые к употреблению, содержат мало жиров и/или много клетчатки; должны быть основой гиполипидемической диеты; (2) - продукты, потребление которых следует ограничить, содержат ненасыщенные жиры или небольшие количества насыщенных жиров. Потребление этих продуктов должно быть ограничено; (3) - продукты, потребление которых не рекомендуется, содержат большое количество насыщенных жиров и холестерина. При соблюдении гиполипидемической диеты эти продукты, по возможности, должны быть полностью исключены из рациона.

Таблица 8–Гипокалорийная диета с низким содержанием липидов (из рекомендаций Европейского общества по изучению атеросклероза)

Продукты, потребление которых не	Продукты, потребление которых
----------------------------------	-------------------------------

следует ограничивать (используя в качестве легкой закуски или во время еды)	следует контролировать. В каждой группе возможна замена одного продукта другим.
Овощи (свежие или замороженные, не консервированные); употреблять в салате или целиком, артишок, спаржа, цветная капуста, морковь, сельдерей, цикорий, кресс(салат), огурцы, цикорий - эндивий, зеленая фасоль, зеленый перец, лук, салат-латук, грибы, кабачок, репчатый лук, тыква, помидоры, турнепс, редис, шпинат.	Стручковые: 1/2 чашки 3-4 раза в неделю. Отвар чечвицы, гороха, фасоли.
Фрукты (свежие, не консервированные) грейпфрут, ревень.	Хлеб: 1 кусочек хлеба грубого помола или 1 стакан хлопьев на завтрак, или 1/2 стакана макарон или 1/2 стакана риса или 1 небольшая отварная или печеная картошка.
Супы: консоме, похлебка, другие чистые супы.	Рыба, курица, очень постное мясо, индейка: 100 г в день.
Напитки: кофе или чай со снятым молоком, напитки без сахара, минеральная вода. Аспартам, сахарин для подслащивания.	Продукты на каждый день: 2 раза в день 1 чашка снятого молока или 1/2 чашки йогурта с низким содержанием жиров и без сахара или 30 г обезжиренного сыра, 1-2 яйца в неделю.
	Масла и жир: 10г. (2-3 чайные ложки) в день. Подсолнечное масло, оливковое, рапсовое или полиненасыщенный маргарин. Плюс 10 г в день маргарина с очень низким содержанием жиров (20 %).
	Фрукты: 4 раза в день.

При мягкой гиперлипидемии возможно применение так называемых пищевых добавок, эффективность которых сопоставима с эффективностью правильно составленной и соблюдаемой гиполипидемической диеты. С их помощью возможно снижение ОХС не более чем на 8-15%.

Пищевые добавки с гиполипидемическим действием представлены в таблице 9. В их состав входят полиненасыщенные ω -3 и ω -6 жирные кислоты, мононенасыщенная олеиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды, препараты растворимой клетчатки, растительные сорбенты, антиоксиданты витаминного происхождения (альфа - токоферол, β - каротин, витамины С и Е, препараты чеснока).

Для лечения атеросклероза активно предлагаются препараты из группы антиоксидантов (витамины А, Е, С, убихинон и т. д.). Было показано, что только их высокие дозы (для витамина Е 200 - 400 МЕ) могут предупреждать развитие несмертельного инфаркта миокарда, однако показатели общей смертности имели недостоверную тенденцию к повышению (исследование

СНАОС). Исследование с аскорбиновой кислотой до 1000 мг/сут в течение 3-х месяцев не выявили никаких изменений в липидном спектре. Не получено также убедительных данных об эффективности β -каротина (витамина А). Очевидно, что использование только витаминов для терапии атеросклероза явно недостаточно.

Вспомогательную роль при повышении ТГ (IV, V, II Б типы гиперлипидемий) играет введение в рацион морской рыбы и/или препаратов, содержащих полиненасыщенные ω -3 жирные кислоты (эйконол, максепа, консервы «Янтарный берег» и т. п.) - эйкозапентаеновую и декозагексаеновую, которые, кроме того, улучшают дезагрегационные свойства крови. При гиперхолестеринемии их назначение нецелесообразно, а иногда и вредно из-за опасности возрастания ЛНП.

Пищевые добавки из фруктов, бобов типа лецителлы и мисуры содержат растворимые растительные волокна, усиливают экскрецию желчных кислот и, таким образом, уменьшают ОХС. Они удобны в применении - их добавляют в пищу в виде порошка, обладающего приятным вкусом.

Активным компонентом чеснока считают аминокислоту L- аллиин, из которой образуется аллицин. Гиполипидемический эффект чеснока объясняют его способностью ингибировать синтез ХС. По результатам нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ОХС снижался на 9-12%, что равносильно диетотерапии. Выявлено, что чеснок обладает антиоксидантными, антикоагулянтными свойствами, умеренной гипотензивной и фибринолитической активностью. По-видимому, непосредственное противоиатеросклеротическое действие его связано не с гиполипидемическим эффектом, а с воздействием на функцию эндотелия сосудов, пролиферативные процессы в сосудистой стенке.

Пищевые добавки, как правило, хорошо переносятся, побочные реакции достаточно редки и носят диспептический характер.

Таблица 9—Пищевые добавки с гиполипидемическим действием.

Химический состав	Механизм действия	Препарат	Торговое название	Разовая доза, г	Прием в день	
					раз	г
ω-3 жирные кислоты: эйкозапента-еновая и декозагексаеновая кислоты.	Ускоряют катаболизм ЛОНП, ЛНП повышают сниженные ЛВП, уменьшают вязкость крови.	Препараты рыбьего жира Препараты рыбьего жира и вит. А, Д, Е ω-3 жирные к-ты и чеснок	Максепа	0,3 - 0,6	2-3	1,2-1,8
			Эйконол	1 - 3	2-3	6-8
			консервы «Янтарный берег»			30
			икра «Оздоровительная» масло «Эйфитол»	0,3 - 0,9	2-3	80 2,8
Растительные стерины, Полиненасыщенные жирные кислоты, Токоферол.	Тормозят абсорбцию и реабсорбцию ХС в ЖКТ, увеличивают выделение ХС с желчью, уменьшают агрегацию тромбоцитов.	Препараты сои	Мористерол	0,2 - 3,0	3	3,6-9,0
Препараты чеснока (аллицин)	Снижают уровень липидов крови, повышают реактивность организма, антиагрегантные и антиоксидантные свойства.	Порошок чеснока	Илья Рогов форте	0,2 - 0,4	3	1,2
			Квай	0,1 - 0,3	3	0,3-0,9
			Алисат	0,3	2	0,6
Эссенциальные фосфолипиды (субстанция EPL), Лецитин.	Нормализующее действие на липопротеины, снижают повышенный уровень липидов крови.	Препарат из фруктов Препарат из бобов + вит. В ₆ и Е	Лецителла	10	2-3	30
			Мисура	10	2-3	30

Медикаментозная терапия гиперлипидемий

Обоснование медикаментозной терапии гиперлипидемий

Если диетотерапия и другие нефармакологические методы коррекции гиперлипидемии были недостаточно эффективными в течение 2 - 6 месяцев, показан переход к медикаментозной терапии гиперлипидемии с целью профилактики атеросклероза и ИБС. Медикаментозное лечение гиперлипидемии при сходных обстоятельствах более оправданно у молодых пациентов, чем у пожилых. Целью фармакотерапии в сочетании с диетотерапией является достижение целевого уровня ХС ЛНП различного для разных категорий больных.

Показания к медикаментозной терапии гиперлипидемий

Больные без ИБС:

- ✓ несколько факторов риска атеросклероза с ОХС > 250 мг/дл (6,5 ммоль/л) и/или ТГ > 200 мг/дл (2,3 ммоль/л);
- ✓ ХС ЛНП > 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) и индекс атерогенности > 5.

Больные с ИБС:

- ✓ 2 фактора риска (в т. ч. мужской пол) с С ЛНП $\geq$ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л);
- ✓ хирургическая коррекция коронарных сосудов в анамнезе;
- ✓ инфаркт миокарда в анамнезе;
- ✓ облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей с синдромом перемежающейся хромоты.

Гиполипидемическая терапия должна быть рассчитана на длительное (в идеале постоянное) применение. Поэтому, учитывая возможные побочные действия высоких доз лекарств и их дороговизну, целесообразно придерживаться следующих основных принципов терапии гиперлипидемий:

1. Медикаментозное лечение должно сочетаться со всеми немедикаментозными мероприятиями для достижения эффекта меньшими дозами.

2. Начинать медикаментозную терапию с минимальной, но признанной эффективной дозы, при ОКС назначать максимальные дозы статинов (аторвастатин 40-80 мг/сут.)

3. Повышать дозу при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛНП (ТГ) не ранее, чем через 1 – 2 месяца лечения. Удвоение дозы статинов дополнительно снижает ХС ЛНП на 6% («правило шести»).

4. Дозу препарата можно снизить, если ОХС $\leq$ 140 мг/дл (3,6 ммоль/л) или ХС ЛНП $\leq$ 75 мг/дл (1,94 ммоль/л).

5. Переходить к комбинации гиполипидемических препаратов, если желаемый гиполипидемический эффект не достигнут в течение 6-12 месяцев.

6. Для обеспечения безопасности лечения необходим биохимический контроль: в период подбора дозы 1 раз в месяц на протяжении 2–3 месяцев, затем 1 раз в 2–3 месяца до 1 года, далее в период поддерживающей терапии 1 раз в 3–6 месяцев. У больных, употребляющих значительное количество алкоголя, контроль осуществляется чаще.

7. Временно прекращать лечение гиполипидемическими средствами при следующих состояниях: острой инфекции, обширных хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых метаболических нарушениях.

Основные классы гиполипидемических препаратов

Основные классы гиполипидемических препаратов представлены в таблице 10.

Статины или ингибиторы едуктазы ГМГ - коэнзима

Статины - наиболее эффективные к настоящему времени гипохолестеринемические средства, ингибируют (подавляют) активность фермента ГМГ - Ко А - редуктазы в клетках печени и таким образом снижают синтез ХС в клетках печени. В результате синтезируется больше белка для рецепторов ЛНП, который раньше подавлялся внутриклеточным ХС. Количество рецепторов значительно увеличивается, что приводит к повышенному извлечению из крови ЛНП и их предшественников - ЛОНП, т. к. рецепторы распознают апопротеины В и Е, которые присутствуют в обоих липопротеинах. Это также ведет к уменьшению содержания как ЛНП, так и ОХС. Однако в клетках всегда имеется достаточное количество ХС для обеспечения нормального функционирования. Не отмечено и нарушений образования стероидных гормонов надпочечниками.

К статинам относятся следующие препараты: *ловастатин (мевакор), флувастатин (лескол), симвастатин (зокор), правастатин (липостат, эптастатин), аторвастатин*. Все прошли длительные многоцентровые испытания, в которых доказана их высокая эффективность. Они снижали ОХС на 20-40%, ХС ЛНП на 25-45%, умеренно уменьшали ТГ - на 10-20%, несколько повышали ХС ЛВП - на 5-8% (таблица 11).

Таблица 10– Основные классы гиполипидемических препаратов

Класс	Механизм действия	Препарат	Торговое название	Разовая доза	Прием в день раз мг-г
Статины	Ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, снижают ЛНП, умеренно - ТГ, повышают ЛВП	Ловастатин Флувастатин Симвастатин Правастатин Аторвастатин Розувастатин	Мевакор Лескол Зокор Липостат Аторвастатин Крестор	20-40-80 мг 20-40-80 мг 10-20-40 мг 10-20-40 мг 5-10-20 мг 5-10-20-40 мг	1-2 20-80 мг 20-80 мг 10-40 мг 10-40 мг 5-80 мг 5-40 мг
Смолы - секвестранты желчных кислот	Снижают кишечную реабсорбцию желчных кислот, повышают активность рецептора ЛНП, повышают катаболизм ЛНП	Холестирамин Колестипол Хьюаровая кислота	Холестирамин Квестран Вазозан Колестид Гуарем	4 - 8 г 4 - 8 г 4 - 8 г 5 - 10 г 2,5 - 5,0 г	2-6 4-24 г 4-24 г 4-24 г 5-30 г 2-3 10-15 г
Никотиновая кислота и ее производные	Снижают выработку ЛОНП и ЛНП, снижают ХС, ТГ и ЛП(а), повышают ХС ЛВП	Никотиновая кислота Пролонгированная форма Производные	Никотиновая кислота Ниацин Эндурацин Аципимокс	0,05-1,0 г 0,25-1,0 г 0,25-1,0 г 0,25-0,5 г	2-3 1,5-4 г 1,5-3 г 1,5-3 г 2 0,5-1,0г
Фибраты (феноксиизобутираты)	Усиливают катаболизм ТГ, ЛОНП, повышают активность липопротеинлипазы, увеличивают выделение ХС с желчью, снижают ТГ, ЛНП, ЛПП, ЛОНП, ЛП(а), фибриноген, повышают ЛВП	Клофибрат Фенофибрат Гемфиброзил Безафибрат Ципрофибрат	Мисклерон Липантил Липантил - 200 М Гевилон Безалип Безалип - ретард Липанор	100-200 мг 200 мг 450-600 мг 200-400 мг 400 мг 100-200 мг	2-3 300-600 мг 1-2 200-400 мг 1-2 0,9 - 1,2 г 2-3 0,4-0,6 г 1 400 мг 1-2 100-200 мг
Пробукол	Усиливает нерецепторный путь удаления ЛНП, экскрецию желчных кислот, антиоксидантные св-ва, умеренно снижает все липопротеины	Пробукол	Пробукол Фенбутол	0,5 г 0,5 г	2 1,0 г

Таблица 1–Влияние различных гиполипидемических препаратов на липиды крови

Класс	Препарат	ОХС (%)	ХС ЛНП (%)	ТГ (%)	ХС ЛВП (%)	ИА
Статины	Ловастатин	↓ 20-40	↓ 25-45	↓ 10-20	↑ 5-8	↓
	Флувастатин Симвастатин Правастатин Аторвастатин	↓ 40-60	↓ 25-61	↓ 25-43	↑ 8	
Смолы - секвестранты желчных кислот	Холестирамин	↓ 15-25	↓ 15-25	↑ !	=	↓
	Колестипол Хьюаровая смола (Гуарем)	↓ 10-15	↓ 15-20	↑ !	=	↓
Никотиновая кислота и ее производные	Никотиновая кислота Ниацин Эндурацин	↓ 15-30	↓ 30-40	↓ 20-40	↑ 10-25	↓
Фибраты	Фенофибрат Гемфиброзил Безафибрат Ципрофибрат	↓ 10-25	↓ 15-20	↓ 30-45	↑ 15-20	↓
Пробукол	Пробукол	↓ 15-20	↓ 10-17	↓ 15	↓ 10-30	= ↑

Крупные исследования, проведенные с **симвастатином** в Скандинавских странах и **правастатином** в Западной Шотландии, показали, что длительный (свыше 5 лет) прием данных статинов приводит к снижению частоты возникновения инфаркта миокарда, соответственно на 34 и 31%; риск смерти от ИБС - на 42 и 28%; риск хирургического восстановления сосудов (в том числе чрескожной ангиопластики) - на 37 и 37% по сравнению с этими показателями в группах лиц, получавших плацебо.

Различия между основными и контрольными группами наблюдаются уже через 1 год, достоверные - через 2,3 года. Ангиографические изменения сосудов под влиянием лечения были незначительные. Считается, что наступление клинического эффекта обусловлено стабилизацией “ранимых” бляшек, подверженных разрыву вследствие уменьшения воспалительной реакции фиброзной покрышки, уменьшения липидного ядра бляшки, влияния на фракционное состояние тромбоцитов (в большей степени у **правастатина** и **флувастатина**) и улучшения функциональных свойств эндотелия вследствие уменьшения локальной констрикторной реакции. Выявлено, что правастатин оказывает антиишемическое действие у больных ИБС с болевой и безболевой ишемиями, получавших β - адреноблокаторы и нитраты.

Имеются экспериментальные указания на то, что статины способны “рассасывать” холестериновые камни желчного пузыря.

Флувастатин способен снижать ЛП(а).

По литературным данным, **аторвастатин** снижает ОХС на 40-60%, ХС ЛНП - на 25-61%, значительно снижает ТГ - на 25-43%, умеренно повышает ХС ЛВП, как и другие статины - на 8% (таблица 16).

Способ применения и дозы: Все статины, как правило, назначают в 19-20 часов во время ужина, т. к. в ночное время идет наиболее интенсивный синтез ХС.

Ловастатин, флувастатин назначают в дозе 20 мг/сут. Через 1 месяц при недостаточном эффекте (не достигнут целевой уровень ХС ЛНП) дозу увеличивают до 40 мг/сут в один или два приема утром и вечером. Через 1-2 месяца дозу можно увеличить до 80 мг/сут, обязательно разделяя на два приема.

Симвастатин и правастатин назначают в дозах 10-40 мг/сут один раз вечером; **аторвастатин** - 5-20 мг/сут однократно во время ужина, 30 - 80 мг/сут - в два приема. Подбор эффективной дозы проводится также, как и при использовании вышеописанных статинов.

Побочные эффекты: Статины хорошо переносятся. Препараты действуют избирательно в клетках печени, поэтому изредка регистрируется повышение активности трансаминаз, как правило, в течение первого года лечения. При повышении их в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы дозу статина уменьшают или препарат отменяют полностью.

Очень редко, но препараты этой группы могут вызвать изменения мышц - миозит, рабдомиолиз. В легких случаях повышается содержание КФК в крови, в тяжелых случаях возникают миалгии, мышечная слабость (миопатия). При повышении КФК в 3 раза по сравнению с нормой статины отменяют. Следует учитывать, что повышение может быть ложным после тяжелой физической работы, упражнений, травм. Необходимо помнить, что перед контролем крови больные должны избегать тяжелой физической нагрузки в течение 12 часов. Есть сообщения, что статины могут вызвать нарушения сна (укорочение), головную боль, запоры. Частота побочных реакций небольшая - 5%.

Смолы - секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот довольно активные гипохолестеринемические средства. Попадая в кишечник, они связывают (секвестируют) желчные кислоты и выводят их из организма. В результате активируется синтез желчных кислот, а, следовательно потребность клеток печени в ХС. Это приводит к возрастанию количества поверхностных рецепторов ЛНП и повышению скорости удаления ХС ЛНП из плазмы, что делает эти лекарства особенно полезными при лечении гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии (т. к. высокий уровень ЛНП обусловлен лишь частичным нарушением рецептор-опосредованного катаболизма ЛНП). В случае гомозиготной гиперхолестеринемии смолы неэффективны.

К смолам относят следующие препараты: *холестирамин (квестран, кванталан, вазозан и др.), колестипол (колестид) и хьюаровая смола из африканских бобов (гуарем)*. Препараты применяются давно, поэтому достаточно хорошо изучены.

Под влиянием *холестирамина и колестипола* ОХС снижается на 15-20%, в основном за счет ХС ЛНП, ХС ЛВП не изменяется. К сожалению, у части больных эти препараты при длительном применении могут индуцировать

ниже: ОХС снижается на 10-15 %, ХС ЛНП на 15-20%, ХС ЛВП не изменяется. Кроме того, препарат, снижая всасывание углеводов, уменьшает гипергликемию. Поэтому может применяться также у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом, и что важно - способствует снижению массы тела.

Доказано, что у больных, принимавших 5 лет и более *холестирамин, колестипол*, реже происходило увеличение стенозирования коронарных артерий, число инфарктов миокарда и случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снизилось на 19%. Важнейшим достоинством ионообменных смол является то, что они не всасываются в кровь, а действуют только в кишечнике, не вызывают тяжелых нарушений, в том числе аллергических проявлений, поэтому могут быть рекомендованы для использования у детей.

Способ применения и дозы: Все секвестранты желчных кислот представляют собой нерастворимые в воде порошки, которые взбалтывают в какой - нибудь жидкости (воде, соках, супе) и принимают во время еды, иногда посыпают пищу. Дозы холестирамина 4-24 г/сут, эквивалентные дозы колестипола 5-30 г/сут, прием малых и средних доз 2-3 раза, больших - до 6 раз в сутки. Для преодоления развития частых диспепсических побочных реакций (запоры, метеоризм, тошнота в результате неприятного вкуса препаратов) дозу препарата необходимо увеличивать постепенно: вначале минимальную дозу 1 раз в день, через 5-7 дней двукратный прием и т. д., останавливаясь на каждой ступени для преодоления нежелательных явлений.

Вазозан - это холестирамин с улучшенными органолептическими свойствами, несколько лучше переносится больными.

Гуарем применяют в дозе 10-15 г/сут. В течение первой недели лечения назначают по 2,5 г (1/2 пакетика) 3 раза в день, запивая стаканом жидкости. Затем дозу постепенно увеличивают каждые 5-7 дней до 10-15 г/сут.

Побочные эффекты: При условии медленного наращивания дозы холестирамин и колестипол в 30-33% вызывают диспепсические явления: в первую очередь запоры, которые иногда осложняются непроходимостью кишечника, может быть вздутие кишечника, тошнота, реже поносы. При появлении запора необходимо увеличить количество потребляемой жидкости и грубоволокнистой пищи. Гуарем может вызывать тошноту, метеоризм, но в отличие от других смол - диарею до 57% случаев. Эти явления наблюдаются в начале лечения, проходят самостоятельно при уменьшении дозы.

Высокие дозы секвестрантов желчных кислот при длительном приеме могут препятствовать усвоению жирорастворимых витаминов (А, Д, К) и фолиевой кислоты, поэтому необходимо дополнительное назначение жирорастворимых поливитаминов.

Анионообменные смолы нарушают усвояемость дигоксина, тиазидных диуретиков, β - адреноблокаторов и непрямых антикоагулянтов. Поэтому рекомендуется принимать лекарства за 1 час до и через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Никотиновая кислота и ее производные

Никотиновая кислота - витамин РР. Как витаминную добавку ее принимают по 0,05 г/сут, а в качестве гиполипидемического средства - по 1,5-4,0 г/сут и более. За рубежом этот препарат известен под сокращенным названием **ниацин**.

Никотиновая кислота уменьшает образование в печени ЛОНП, а, следовательно, и ТГ, снижает образование “атерогенных” ЛНП, уровень ЛП(а) в крови. Содержание ЛП(а), как правило, повышено у больных с коронарным атеросклерозом, степень повышения прямо связана с распространенностью поражения коронарных артерий. Препараты никотиновой кислоты активируют образование биологически активных веществ - простагландинов, участвующих в процессах тромбообразования, вазодилатации, существенно повышают ХС ЛВП.

Опыт длительного применения никотиновой кислоты (7-15 лет) показал, что частота инфарктов миокарда снизилась на 27%, общее число умерших от любой причины - на 11%. Отмечено уменьшение выраженности (регрессия) стенозов. Уровень ТГ снижается на 20-40%, ОХС - на 15-30%, ХС ЛНП - на 30-40%, ЛП(а) - на 33%, повышается ХС ЛВП - на 10-2 %.

Способ применения и дозы: Никотиновую кислоту начинают принимать с малых доз, вскоре после еды, сначала 50 мг 1 раз после ужина, затем 100 мг, позже 2 приема, затем 3 приема. Дозы увеличивают очень медленно до эффективно снижающей ХС - 2-3 г/сут. Для ее достижения потребуется 1-2 месяца.

Другая схема наращивания дозы никотиновой кислоты: первая неделя - 3 приема по 100 мг, вторая неделя - 3 приема по 200 мг, третья неделя - 3 приема по 400 мг и четвертая неделя - 3 приема по 1000 мг.

Для того чтобы избежать чувство жара и покраснения лица, до приема никотиновой кислоты не нужно пить кофе и горячие напитки; за 30 минут можно принять таблетку аспирина или индометацина в качестве антипростагландиновых средств. Данная реакция исчезает через 1-2 месяца лечения, но если сделать, перерыв в 2-3 дня, то она возобновляется и вновь необходимо постепенное наращивание дозы.

Эндурацин, слоу - ниацин, - это никотиновая кислота пролонгированного действия. Благодаря инкорпорации ее в восковую матрицу данный препарат в меньшей степени вызывает побочные явления в виде покраснения и жара, применяется в дозе 1,5 - 3 г/сут в 2 приема.

Аципимокс, производное никотиновой кислоты, лучше переносится, чем никотиновая кислота. Применяется в капсулах в дозе 0,5 - 1,0 г в сутки в 2 приема после еды.

Побочные эффекты: Основное действие никотиновой кислоты осуществляется в клетках печени, поэтому могут возникать функциональные нарушения, выражающиеся в повышении активности трансаминаз. Печеночные ферменты снижаются при уменьшении дозы препарата, изредка требуется временная отмена.

Наиболее частая побочная реакция - покраснение лица, ощущение “приливов” к верхней половине туловища вследствие расширения сосудов кожи. Это явление не оказывает отрицательного действия на организм.

Никотиновая кислота может раздражать желудок, вызывать обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Другими серьезными побочными эффектами являются развитие гипергликемии и повышение уровня мочевой кислоты при длительном применении у больных ИБС.

В литературе описаны редкие побочные эффекты: появление коричневых пятен на коже (черный акантоз), а также отека сетчатки, проявляющегося в расплывчатости, затуманенности видимых предметов. Эти явления проходят после прекращения лечения.

Фибраты (феноксиизобутираты)

Это группа гиполипидемических средств, обладающих преимущественно гипотриглицеридемическим действием в результате уменьшения синтеза ТГ, включающихся в ЛОНП, а также увеличения

активности фермента липопротеинлипазы, который расщепляет ЛОНП. Эти два эффекта ведут к уменьшению ЛОНП в крови и, соответственно, ТГ, при этом возрастает ангиопротекторная фракция ХС ЛВП. Кроме того, фибраты увеличивают активность рецепторов ЛНП, предполагается, что некоторые из фибратов (фенофибрат и безафибрат) снижают активность ГМГ - КоА - редуктазы, т. е. в какой - то мере обладают действием, присущим статинам, уменьшают ХС ЛНП и уровень фибриногена.

Фибрат первого поколения **клофибрат (мисклерон)** известен с 1965г. В настоящее время не используется главным образом из-за опасности вызывать холелитиаз. Появились более эффективные фибраты второго поколения - **гемфиброзил (гевилон, липигем, нормолип, синелип), фенофибрат (липантил, липантил-200М), безафибрат (безалип, безалип-ретард), ципрофибрат (липанор).**

Данные многочисленных исследований показали, что все фибраты активно снижают ТГ на 30-45%, ХС ЛНП - на 15-20%, ОХС - на 10-25%, отчетливо повышают ХС ЛВП - на 15-20%. Была выявлена зависимость этих изменений от типа гиперлипидемии: при II Б и IV типах в результате применения фибратов заметно снижается уровень ТГ, однако в случае IV типа это иногда сопровождается повышением ХС ЛНП! В то же время у больных с гиперхолестеринемией (II А и Б типы) ХС ЛНП достоверно уменьшается. Различий в возрастании уровня ХС ЛВП между типами гиперлипидемий под влиянием фибратов не выявлено.

По результатам Хельсинских программных исследований через 5 лет число инфарктов миокарда и случаев смерти от ИБС оказалось значительно меньшим (на 34%) в группе больных гиперлипидемиями, получавших гемфиброзил. Математический анализ связи показал, что наиболее тесной она была с повышением ХС ЛВП и затем со снижением “плохого” ХС ЛНП.

Достоверные отличия были выявлены только после двух лет применения гемфиброзила, таким образом, для проявления действия требуется длительное время.

Фенофибрат и ципрофибрат в отличие от других фибратов обладают более интенсивным воздействием на ХС ЛНП. К преимуществам фенофибрата относится урикозурическое действие - он снижает уровень мочевой кислоты на 10-28%. **Липантил 200-М** (микронизированный фенофибрат) является в настоящее время наиболее совершенным и широко применяемым фибратом, обеспечивающим коррекцию липидного профиля при однократном приеме в сутки.

Ципрофибрат наименее известен и реже применяется; опыта длительного применения нет.

Безафибрат при длительном применении (2-4 года) не уступает по гиполипидемической эффективности **фенофибрату**, у больных с гиперфибриногенемией снижает уровень фибриногена в крови.

Способ применения и дозы: **Клофибрат**, как указывалось выше, в настоящее время имеет только историческое значение.

Гемфиброзил (гевилон) применяют в виде таблеток по 300, 450, 600 мг; назначают по 600 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды (утром и вечером) или по 900 мг один раз вечером, запивая водой и не разжевывая.

Фенофибрат (липантил) в капсулах по 100 мг назначают в суточной дозе 300 - 400 мг в 2 приема; пролонгированную форму - липантил 200 М - как правило 200 мг однократно, при выраженной гиперлипидемии - 400 мг в 2 приема.

Безафибрат (безалип) в таблетках по 200 мг рекомендуется принимать 3 раза в день, при достижении гиполипидемического эффекта дозу препарата можно уменьшить до 400 мг в день. **Безалип - ретард** применяют по 1 таблетке (400 мг) в сутки.

Цирофибрат (липанор) по 100 мг в капсуле, пролонгированного действия, назначают 100 - 200 мг однократно в сутки.

Побочные эффекты: При применении фибратов наиболее часто встречаются желудочно-кишечные расстройства: диспепсия, боль, тошнота, чувство дискомфорта в животе.

Фибраты, подобно представителям группы статинов, достаточно редко, но способны вызвать миозиты. Появление болей в мышцах, слабости в сочетании с повышением КФК является основанием для прекращения применения препаратов этой группы.

Все фибраты увеличивают литогенность желчи. Однако до настоящего времени нет данных, свидетельствующих об увеличении частоты образования желчных камней на фоне лечения фибратами второго поколения, за исключением **гемфиброзила**: в Хельсинском исследовании в течение 5 лет камни желчного пузыря обнаруживались чаще (в 7% случаев), чем у лиц, получавших плацебо (4,9%). Поэтому при применении фибратов необходим УЗ-контроль за состоянием желчного пузыря.

Как и при использовании других гиполипидемических средств, действующих в клетках печени, возможно повышение активности печеночных ферментов, которое проходит при уменьшении дозы или временной отмене фибрата.

Реже наблюдается сыпь, кожный зуд, головокружение, головная боль, бессонница, нарушение потенции, анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Поэтому на протяжении первого года применения фибратов рекомендуется периодически контролировать клинический анализ крови, КФК, трансаминазы. Частота побочных реакций на фоне применения фибратов составляет 3-5%.

Пробукол

Пробукол, несмотря на то, что значительно снижает ХС ЛНП и уменьшает ХС ЛВП, занимает отдельное место среди препаратов,

обладающих гиполипидемическим действием, т. к. имеет еще и свойств антиоксиданта. Как известно, основная часть ЛНП захватывается клетками (преимущественно печени) с помощью специфических рецепторов. Но 1/3 - 1/4 часть ЛНП проникает в клетки нерецепторным путем. Предполагается, что пробукол активирует нерецепторный путь удаления из крови ХС ЛНП. Вероятно, поэтому пробукол способен снижать ХС у больных, не имеющих рецепторов к ЛНП, т. е. при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Кроме того, пробукол увеличивает в крови содержание протеина, переносящего эфиры ХС. Таким образом способствует усилению обратного транспорта ХС, несмотря на снижение уровня ХС ЛВП.

Полученные в экспериментах на животных факты, указывают на то, что пробукол обладает антиоксидантными свойствами, предотвращает перекисное окисление липидов и тем самым ингибирует захват ЛНП макрофагами, следовательно, тормозит атерогенез. Это позволяет предположить, что лечебный эффект препарата может быть и не связан с его ЛНП-снижающим действием. Клиническим подтверждением антиатеросклеротического действия пробукола пока является известный факт рассасывания ксантом при семейной гиперхолестеринемии, причем более выраженный при большем снижении ХС ЛВП.

В среднем пробукол уменьшает ОХС на 15-20%, ХС ЛНП на 10-17%, ТГ на 15%, снижает также ХС ЛВП на 10-30%, в связи с чем, очевидно, не следует рекомендовать его при исходно низком уровне ХС ЛВП.

Способ применения и дозы: Пробукол (лорелко, фенбутол) применяется в таблетках по 500 мг 2 раза в сутки во время еды. Превышать эту дозу не рекомендуется. Отчетливое действие препарата проявляется не ранее двух месяцев лечения.

Пробукол - липофильный препарат, очень долго сохраняется в жировой ткани, постепенно выделяясь в кровь. Поэтому его действие сохраняется в течение длительного времени (до 6 месяцев) после прекращения лечения.

Побочные эффекты: При применении пробукола возможно развитие диспепсических явлений: поносы, метеоризм кишечника, тошнота, болевые ощущения в эпигастральной области.

Важнейшее из побочных эффектов - это удлинение интервала QT на ЭКГ, что связано с возникновением опасных для жизни желудочковых аритмий. Поэтому пробукол следует назначать больным с нормальным исходным QT, не сочетать его с приемом амиодарона и других средств, удлиняющих данный интервал. Необходим контроль ЭКГ первые 2-3 месяца, затем с интервалами не менее полугод.

При выборе гиполипидемического препарата необходимо руководствоваться не только типом гиперлипидемии, но и учитывать сопутствующие заболевания, которые могут служить противопоказанием к назначению данного класса препаратов (таблица 12).

Другие методы лечения гиперлипидемий

В качестве противоатеросклеротического метода для женщин (в особенности в США и странах Западной Европы) в пред- и постменопаузальном периоде, когда снижается защитная функция собственных эстрогенов, получает распространение гормональная заместительная терапия. Было показано, что в результате такой терапии уровень ЛВП повышается, атерогенные липиды изменяются в благоприятную сторону. Однако необходим периодический гинекологический контроль, особенно после 6-7 лет непрерывного лечения заместительной терапией, в связи с риском онкологических заболеваний молочной железы и матки.

Таблица 12–Противопоказания к назначению различных классов гиполипидемических препаратов

Класс препаратов	Название (МНН)	Противопоказания (кроме непереносимости)
Статины	ловастатин, флувастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин	Дисфункция печени, беременность, лактация, миопатии - миалгии.
Смолы - секвестранты желчных кислот	холестирамин, колестипол, хьюаровая кислота	непроходимость желчевыводящих путей, фенилкетонурия, беременность (и подозрение на нее), период лактации
Никотиновая кислота и ее производные	никотиновая кислота	Активное заболевание печени, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, подагра, гиперурикемия, язвенная болезнь 12-п. кишки и желудка.
Фибраты	клофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат	Дисфункция печени, ЖКБ, ХПН II-III ст., беременность, лактация.
Пробукол	пробукол	Острый инфаркт миокарда, увеличение QT интервала на

		ЭКГ, желудочковая аритмия с удлинением QT интервала, лактация, беременность.
--	--	--

Хирургическое лечение - весьма агрессивный способ коррекции нарушений липидного обмена, применяется у лиц с семейной гиперхолестеринемией при ОХС > 300 мг/дл (> 7,8 ммоль/л), выраженным ксантоматозом и ранними проявлениями атеросклероза. Операция Бухвальда - частичное илеошунтирование - ведет к резкому снижению всасывания желчных кислот и экзогенного ХС, в значительной степени снижается ОХС и ХС ЛНП. Основной недостаток операции - диарея и нарушение всасываемости витаминов, в частности В₁₂ и фолиевой кислоты. Однако при непереносимости медикаментозной терапии такая операция является единственным способом помочь больному.

Экстракорпоральные процедуры - плазмаобмен и особенно селективная иммуносорбция, в частности с сорбентами, с моноклональными антителами к ЛНП, с успехом применяется для лечения гетерозиготных и гомозиготных гиперхолестеринемий. К сожалению, широкому применению этого метода препятствует его высокая стоимость.

Генная терапия - не получила широкого клинического применения, Она заключается в том, что ген, кодирующий нормальный белок - рецептор к ЛНП, с помощью ретровируса вносят в культуру клеток - гепатоцитов больного, и затем через катетер, установленный в воротной вене, доставляется взвесь таких клеток в печень, где они приживаются и нормальные рецепторы донора начинают функционировать. Пока выполнены единичные операции, результаты оказались скромными: функция введенных генов постепенно понижалась.

Дифференцированное применение гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии

В таблице 13 показано, при каком типе гиперлипидемии целесообразно применять то или иное гиполипидемическое средство, дана краткая характеристика механизма действия этих средств.

Комбинированная медикаментозная терапия гиперлипидемий

Часто сочетание двух лекарств, снижающих уровень липидов, оказывается при лечении гиперлипидемии более эффективным, чем каждое из этих лекарственных средств по отдельности. Комбинированную терапию используют в следующих случаях:

1. Лечение смешанных гиперлипидемий.

2. Коррекция нежелательных изменений липидов плазмы после применения какого-либо гиполипидемического препарата.
3. Усиление гиполипидемического действия при лечении рефрактерных тяжелых гиперлипидемий.
4. Преодоление нежелательных побочных реакций малыми дозами препаратов.
5. Необходимость снижения стоимости лечения за счет использования низких доз двух лекарств.

Таблица 13–Дифференцированное применение гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии

Препарат	Тип гиперлипидемии	Действие
Статины: Ловастатин Флувастатин Симвастатин Правастатин Аторвастатин	II А, II Б, гетерозиготная и поли- генная, вторичная ги - перхолестеринемия при нефротическом синдро- ме и сахарном диабете	Снижение: - ОХС - ХС ЛНП - ТГ - ЛП(а) (флувастатин) Повышение: - ХС ЛВП Улучшение функции эндотелия сосудов
Секвестранты желчных кислот: Холестирамин Колестипол Гуарем	II А, гетерозиготная гипер - холестеринемия, возможно применение у детей	Снижение: - ОХС - ХС ЛНП
Никотиновая кислота и ее производные: Никотиновая к-та Эндурацин Аципимокс	II А, II Б, III, IV, V	Снижение: - ОХС - ХС ЛНП - ТГ - ХС ЛОНП - ЛП(а) Повышение: - ХС ЛВП
Фибраты: Гемфиброзил Фенофибрат Безафибрат Ципрофибрат	II А, II Б, III, IV, V, вторичная гиперлипиде- мия при сахарном диабете	Снижение: - ТГ - ХС ЛОНП - ОХС - ХС ЛНП - ЛП(а) - фибриногена Повышение: - ХС ЛВП
Пробукол	II А, II Б, гетерозигот - ная, гомозиготная ги - перхолестеринемия с	Снижение: - ОХС - ХС ЛНП

	кожными и туберозными ксантомами	- ТГ - ХС ЛВП
--	----------------------------------	------------------

Комбинированную терапию применяют в первую очередь с целью получения максимального гиполипидемического эффекта при семейной гиперхолестеринемии.

Можно сочетать препараты из всех классов гиполипидемических средств, однако комбинация статинов и фибратов считается **нежелательной** вследствие высокой вероятности развития миозита, за исключением комбинации флувастатина и фибратов, т. к. к первому из них не описано случаев развития поражения мышц.

Трехкомпонентная лекарственная смесь может снизить ХС ЛНП у больных с гомозиготной формой гиперхолестеринемии на 60%. Для усиленного проведения комбинированной лекарственной терапии больным рекомендуется лечиться в специализированных клиниках.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. МЕХАНИЗМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ СВЯЗАН С БЛОКАДОЙ

- 1) липопротеиновой липазы
- 2) циклооксигеназы
- 3) ангиотензинпревращающего фермента
- 4) ГМГ КоА-редуктазы
- 5) брадикинина

2. НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА (ОХС) У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА 1)

- 1) < 7,2ммоль/л (300мг/дл)
- 2) < 6,5ммоль/л (250мг/дл)
- 3) < 5,0ммоль/л (190мг/дл)
- 4) < 4,5ммоль/л (176мг/дл)
- 5) < 3,5ммоль/л (130мг/дл)

3. К АТЕРОГЕННЫМ ЛИПИДАМ И ЛИПОПРОТЕИДАМ ПЛАЗМЫ КРОВИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ЛП (а)
- 2) ХС ЛНП
- 3) ХС ЛПП
- 4) ХС ЛВП
- 5) ТГ

4. НОРМАЛЬНЫЙ И ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ 1)

- 1) < 3,4ммоль/л (300мг/дл)
- 2) < 6,5ммоль/л (250мг/дл)
- 3) < 2,3ммоль/л (200мг/дл)
- 4) < 1,7ммоль/л (150мг/дл)
- 5) < 1,5 ммоль/л (130 мг/дл)

5. ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВЫШЕНИЕМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА СОПРОВОЖДАЮТСЯ

- 1) гипотиреоз
- 2) избыточное потребление алкоголя
- 3) билиарный цирроз печени
- 4) острый панкреатит
- 5) прием анаболических гормонов

6. ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВЫШЕНИЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СОПРОВОЖДАЮТСЯ

- 1) ожирение, булимия
- 2) СД 2 типа, ХПН
- 3) избыточное потребление алкоголя, панкреатит
- 4) применение тиазидных диуретиков, глюкокортикостероидов
- 5) гипотиреоз

7. АТЕРОГЕННЫЕ ТИПЫ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

- 1) I
- 2) IIa
- 3) IIб
- 4) III
- 5) IV

8. ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМЕЕТСЯ У

- 1) больных с ОКС
- 2) больных, перенесших реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах
- 3) больных с наличием нескольких ФР + риск смерти >10%
- 4) пациентов без ССЗ, но есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE
- 5) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти ≤1% по таблице SCORE

9. ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМЕЕТСЯ У

1) больных с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа с микроальбуминурией)

2) пациентов, у которых есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE

3) пациентов без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР + риск смерти 5-9% по таблице SCORE

4) пациентов без ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом

5) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти $\leq 1\%$ по таблице SCORE

10. НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМЕЕТСЯ У

1) больных с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа с микроальбуминурией)

2) пациентов, у которых есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE

3) пациентов без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР риска + риск смерти 5-9% по таблице SCORE

4) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти $\leq 1\%$ по таблице SCORE

11. ЦЕЛЕВОЙ (ОПТИМАЛЬНЫЙ) УРОВЕНЬ ХС ЛНП ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА (РИСК ПО ТАБЛИЦЕ SCORE $\geq 5\%$) И БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

1) $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл)

2) $< 3,5$ ммоль/л (130 мг/дл)

3) $< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)

4) $< 2,0$ ммоль/л (80 мг/дл)

5) $< 1,7$ ммоль/л (65 мг/дл)

12. РОЗУВАСТАТИН (КРЕСТОР®) ОТНОСИТСЯ К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ ГРУППЫ

1) статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы)

2) фибратов (производных фиброевой кислоты)

- 3) никотиновой кислоты
- 4) секвестрантов желчных кислот (ионообменных смол)
- 5) ингибиторов кишечной абсорбции ХС

13. ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПРИЕМА СТАТИНОВ I И II ПОКОЛЕНИЙ (ЛОВАСТАТИНА, СИМВАСТАТИНА, ФЛУВАСТАТИНА, ПРАВАСТАТИНА)

- 1) в 7 часов утра до еды
- 2) в 12 часов до еды
- 3) в 16 часов после еды
- 4) вечером вне зависимости от приема пищи
- 5) в любое удобное время суток

14. ВРЕМЯ ПРИЕМА СТАТИНОВ III И IV ПОКОЛЕНИЙ (АТОРВАСТАТИНА, РОЗУВАСТАТИНА)

- 1) в 7 часов утра до еды
- 2) в 12 часов до еды
- 3) в 16 часов после еды
- 4) вечером вне зависимости от приема пищи
- 5) в любое удобное время суток

15. СТАТИНЫ увеличивают

- 1) частоту переломов костей
- 2) частоту онкологических заболеваний
- 3) продолжительность жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза
- 4) литогенность печени
- 5) стеатоз печени

16. ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АНГИОПЛАСТИКОЙ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У

- 1) флувастатина
- 2) правастатина
- 3) аторвастатина
- 4) розувастатина
- 5) церивастатина

17. ФЕНОТИП ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ У БОЛЬНОГО ИБС [липидный профиль: ОХС – 283 мг/дл (7,3 ммоль/л), ТГ – 266 мг/дл (3,0 ммоль/л), ХС ЛНП – 191мг/дл (4,9 ммоль/л), ХС ЛВП – 39 мг/дл (1,0 ммоль/л), индекс атерогенности – 6,3]

- 1) IIa
- 2) IIb

- 3) III
- 4) IV
- 5) V

18. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ БУДУТ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНОГО С ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ, ПРЕДСТАВЛЕННЫМ В ПРЕДЫДУЩЕМ ВОПРОСЕ

- 1) эзетимиб (Эзетрол®)
- 2) аторвастатин (Липримар®, Тулип, Аторис, Торвакард)
- 3) флувастатин (Лескол ЕЛ)
- 4) розувастатин (Крестор®)
- 5) омега-3 жирные кислоты (Омакор®)

19. ФЕНОТИП ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ [липид- ный профиль: ОХС – 190 мг/дл (5,0ммоль/л), ТГ – 325 мг/дл (3,7 ммоль/л), ХС ЛНП –101 мг/дл (2,6 ммоль/л), ХС ЛВП – 27 мг/дл (0,7 ммоль/л), индекс атерогенности –6,7]

- 1) IIa
- 2) IIb
- 3) III
- 4) IV
- 5) V

20. СТАТИНЫ НАЗНАЧАЮТСЯ БОЛЬНОМУ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

- 1) в течение недели после поступления в стационар с постепенным повышением дозы на 10 мг 1 раз в 1-2 мес
- 2) только при повышении уровня ХС ЛПН $>4,0$ ммоль/л (155 мг/дл)
- 3) в первые 24 ч после поступления в стационар при уровне ХС ЛНП >77 мг/дл (2,0 ммоль/л)
- 4) при выписке из стационара с дальнейшей титрацией до целевого уровня ХС ЛНП
- 5) не назначают

21. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ СТАТИНОВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) тяжелые заболевания печени с повышением АЛТ, АСТ в 3 раза выше нормы; миопатии с повышением КФК в 5 раз выше нормы; беременность, лактация
- 2) острый ИМ, увеличение интервала QT на ЭКГ
- 3) подагра, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
- 4) запоры, гипертриглицеридемия
- 5) желчнокаменная болезнь, ХПН II-III ст.

22. ИЗ-ЗА РИСКА РАЗВИТИЯ МИОЗИТА И РАБДОМИОЛИЗА НЕ РЕКОМЕНДОВАНО ПРИМЕНЯТЬ СО СТАТИНАМИ

- 1) фибраты и никотиновую кислоту
- 2) эритромицин и кларитромицин
- 3) циклоспорин и азольные противогрибковые средства
- 4) бета-адреноблокаторы
- 5) триметазидин

23. ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

- 1) способствует контролю гипергликемии
- 2) предупреждает микрососудистые поражения
- 3) снижает постпрандиальную гипертриглицеридемию
- 4) снижает уровень модифицированного ХС ЛНП, корректирует ТГ, предупреждает макрососудистые поражения и осложнения
- 5) снижает гиперурикемию

24. НЕОБХОДИМО ВРЕМЕННО ОТМЕНЯТЬ СТАТИНЫ ПРИ

- 1) острой инфекции
- 2) обширном хирургическом вмешательстве
- 3) тяжелой травме
- 4) тяжелых метаболических, электролитных нарушениях
- 5) остром коронарном синдроме

25. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ

- 1) 1 раз в месяц
- 2) 1 раз в 3 месяца
- 3) 1 раз в 6 месяцев
- 4) 1 раз в 12 месяцев
- 5) можно не контролировать

26. КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

- 1) повышение АЛТ, АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы
- 2) повышение АЛТ, АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы
- 3) повышение КФК в 3 раз выше верхней границы нормы
- 4) повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы
- 5) появление миалгий

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больная Р., 58 лет. Диагноз ИБС, стенокардия напряжения – II ФК. Атриовентрикулярная блокада I ст. Нарушения ритма: желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. Артериальная гипертензия II ст., 3 степень повышения АД, риск высокий. В биохимическом анализе крови: общий ХС – 7,6 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,3

ммоль/л, ХС ЛНП – 5,4 ммоль/л. Больная получает тромбо-асс (ацетилсалициловая кислота) 100 мг/сут., престанс (периндоприл 10 мг+амлодипин 10 мг) 1 табл/сут., конкор (бисопролол) 5 мг/сут., арифон-ретард (индапамид) 1,5 мг/сут. Частота приступов стенокардии 1 в 2 недели, АД 130/85 мм рт.ст. Какой фенотип гиперлипидемии? Какие дополнительные анализы крови необходимо сделать, чтобы исключить вторичный характер высокой гиперхолестеринемии?

Задача 2. Больная Р., 58 лет. Диагноз см. выше. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы было выявлено умеренное увеличение обеих долей, единичные мелкие узловые образования, неоднородность эхоструктур щитовидной железы. В анализах крови: уровень ТТГ – 14 мЕд/л (норма 0,4-4), Т4 свободный – 8 пмоль/л (норма 9-22), Т3 свободный – 2,8 пмоль/л (норма 3,2-7,2), антитела к ТПО 125,70 МЕ/мл (норма < 30). Какое выявлено сопутствующее заболевание, влияющее на липидный профиль? Какие два препарата дополнительно Вы назначите данной больной?

Задача 3. Больная Б., 34 лет. Диагноз: семейная гиперхолестеринемия. Атеросклеротический стеноз устья аорты (градиент давления 23 мм рт.ст). Артериальная гипертензия II ст., 2 степень повышения АД, риск высокий. Больная получает липримар (аторвастатин) 20 мг/сут., индапамид 1,5 мг/сут., моноприл (фозинорм) 20 мг/сут. Общий ХС снизился с 12,4 ммоль/л до 7,6 ммоль/л. Через 9 месяцев лечения у больной появились боли в мышцах предплечий и бедер, слабость в руках и ногах. В анализе крови выявлено увеличение КФК до 820 ед/л (норма ≤174 ед/л), креатинина – до 190 мкмоль/л (норма для женщин ≤ 97 мкмоль/л). У больной развилось побочное действие 1) медикаментозный миокардит 2) медикаментозный гепатит 3) миалгии 4) миозит и рабдомиолиз 5) медикаментозный полиневрит На какой препарат развилось побочное действие? При развитии какой побочной реакции необходимо 1) отменить статин, назначить фибрат (трайкор, липантил 200М) 2) дополнительно назначить эзетимиб (эзетрол) 3) заменить на другой статин 4) заменить на пролонгированную форму никотиновой кислоты (эндурацин) 5) отменить статин, назначить ионообменные смолы, проводить сеансы селективной иммуносорбции ЛНП.

Задача 4. Больной П. 57 лет. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения I ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ с Q в 2008г. в переднеперегородочной области левого желудочка. Ангиопластика в 2008 году (2 покрытых стента в нисходящей межжелудочковой артерии и артерии тупого края). Гиперлипидемия IIa типа. Гепатит А в анамнезе. Больной получает плавикс (клопидогрел) 75 мг 1 табл./сут., тромбо-асс (ацетилсалициловая кислота) 100 мг/сут., конкор (бисопролол) 5 мг/сут., липримар (аторвастатин) 20 мг/сут. В биохимическом анализе крови: общий холестерин 6,0 ммоль/л, ХС ЛНП 3,6 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,6 ммоль/л,

триглицериды 1,7 ммоль/л, АЛТ – 56 МЕ/л, АСТ-60 МЕ/л. К какой группе риска относится данный больной? Целевой уровень ХС ЛНП у данной категории больных? Ваши действия по достижению целевого уровня ХС ЛНП у данного больного?

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. – 4	6. – 1,2,3,4	11. – 4	16. – 1	21. – 1
2. – 3	7. – 2,3,4,5	12. – 1	17. – 2	22. – 1,2,3
3. – 1,2,3,5	8. – 1,2,3	13. – 4	18. – 2	23. – 4
4. – 4	9. – 1,2,3,4	14. – 5	19. – 4	24. – 3
5. – 1,2,5	10. – 4	15. – 3	20. – 3	25. – 3
26. – 2,4				

Задача 1. Па фенотип гиперлипидемии. Необходимо исследовать уровень гормонов щитовидной железы: ТТГ, свободный Т3 и Т4, антитела к ТПО – для исключения патологии щитовидной железы с гипофункцией. Кроме того, исследовать биохимические печеночные тесты для исключения гепатита или цирроза печени.

Задача 2. Выявлены: узловой зоб, хронический тиреоидит, гипотиреоз. Последний приводит к вторичной гиперхолестеринемии. Рекомендовано назначить левотироксин (L-тироксин), титровать дозу до целевого уровня ТТГ 2,0-3,0 мЕд/л. Кроме того, учитывая высокий риск смерти от ССЗ, необходимо назначить статин III или IV поколения, дозу титровать каждый месяц до достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Задача 3. У больной на прием аторвастатина развилось побочное действие – миозит и рабдомиолиз. Необходимо отменить статин, назначить ионообменные смолы, проводить сеансы селективной иммуносорбции ЛНП.

Задача 4. Больной относится к группе очень высокого риска. Целевой уровень ХС ЛНП у данной категории больных < 2,0 ммоль/л. Возможно продолжить титрацию дозы аторвастатина до 40–80 мг/сут или розувастатина до 20-40 мг/сут. Однако учитывая гепатит А в анамнезе и уже существующее повышение АЛТ и АСТ, возможна комбинация указанных высокоэффективных статинов с эзетимбом (эзетролом) 10 мг/сут. для усиления гипохолестеринемического эффекта.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ACAPS – Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (Изучение динамики бессимптомного течения атеросклероза в сонных артериях), 1992.

ADMIT – Arterial Disease Multiple Intervention Trial (Исследование по оценке влияния различных методов терапии на течение атеросклероза и его осложнений), 2000.

ALERT– Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial (Исследование, в котором оценивались результаты терапии Лесколом у больных, перенесших трансплантацию почки), 2004.

ALLHAT-LLT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial (Исследование, в котором изучалось влияние снижения АД и уровня ХС-ЛНП на развитие ИМ и других ССЗ), 2002.

ALLIANCE – Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (Исследование по влиянию интенсивной липидснижающей терапии на предупреждение новых сердечно-сосудистых заболеваний), 2004.

AMORIS – Apolipoprotein MOrtality RISk study (Исследование, в котором изучался риск смерти от ССЗ в зависимости от спектра апопротеинов, входящих в различные классы липопротеинов), 2010.

ARBITER – Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (Ультразвуковое исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниапаном, в дозе 1000 мг, добавленного к терапии статинами в течение 1 года, по сравнению с плацебо), 2002.

ASAP – Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression (Ультразвуковое исследование эффекта интенсивной гиполипидемической терапии atorвастатином 80 мг и симвастатином 40 мг на ТИМ у больных с семейной ГЛП), 2005.

ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (Англо-Скандинавское исследование, показавшее эффективность atorвастатина 10 мг в предупреждении ССО, в частности ишемического инсульта, у больных с АГ), 2003.

ASTEROID – A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden (Исследование, показавшее возможность регрессии объема атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у лиц с

нормальным уровнем холестерина, принимавших розувастатин 40 мг/сут.), 2006.

AVERT – Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment (Исследование, показавшее преимущества длительной терапии аторвастатином на течение ИБС по сравнению с внутрисосудистой баллонной ангиопластикой), 1999.

BIP – Bezafibrate Infarction Program (Исследование, в котором оценивалось влияние безафибрата 400 мг на предупреждение ССО у больных, перенесших ИМ), 2008.

CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Исследование, доказавшее эффективность применения аторвастатина в дозе 10 мг у больных с СД 2 типа в первичной профилактике ССО), 2004.

CARE – Cholesterol and Recurrent Events (Исследование, в котором изучали правастатин у больных с ИБС и ИМ в анамнезе с умеренным уровнем ХС-ЛНП, которое доказало необходимость назначения статинов у больных высокого риска, безотносительно уровня ХС), 1995.

CDP – Coronary Drug Project (Исследование, проходившее в период, когда статины еще не вошли в клиническую практику, и в котором оценивалось влияние никотиновой кислоты на предупреждение ССО), 1976.

CLAS – Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии, 1999.

CLAS I-II (колестипол 30 г + никотиновая кислота 4 г), 1987. CORONA – Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (Исследование, в котором изучалось влияние розувастатина на предупреждение ССО у пожилых больных, с ишемической кардиопатией и СН III-IV функционального класса по классификации NYHA), 2007.

DAIS – Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (Исследование, в котором оценивалось влияние фенофибрата 200 мг/сут. на течение атеросклероза у больных с СД II типа в коронарных артериях по данным повторной коронарографии), 2001.

ENHANCE – Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhANces atherosClerosis rEgression (Исследование, в котором сравнивали два режима терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг на динамику ТИМ у больных с СГХС; исследование не показало преимуществ комбинации по сравнению с монотерапией), 2008.

FATS – Familial Atherosclerosis Treatment Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарографии при лечении колестиполом 30 г и ловастатином 40 мг; колестиполом 30 г и никотиновой кислотой 4 г), 2005.

FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Многоцентровое рандомизированное исследование фенофибрата у больных с СД 2 типа с целью оценки влияния терапии на предупреждение ССО.

Исследование показало, что фенофибрат более эффективно влиял на снижение частоты осложнений, связанных с поражением микроциркуляторного русла и в незначительной степени снижал частоту макрососудистых осложнений), 2005.

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц с СН. В этом же исследовании розувастатин 10 мг/сут. не показал каких-либо преимуществ у больных с СН), 2008.

HATS–HDL – Atherosclerosis Treatment Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниацином замедленного высвобождения 2-4 гр с симвастатином 10-20 мг/сут. в течение 3 лет в снижении риска смерти, ИМ, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации), 2001.

HHS – Helsinki Heart Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность гемфиброзила 1200 мг/сут. в предупреждении смертельных исходов и ИМ, особенно у больных с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛВП), 1992.

HPS – Heart Protection Study (Самое крупное исследование со статинами с участием 20526 пациентов, показавшее достоверное снижение риска общей смертности, количества ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов, в первичной и вторичной профилактике, у мужчин и женщин, у лиц с различным исходным уровнем ХС при терапии симвастатином 40 мг в течение 5 лет), 2001.

IDEAL – Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering (Рандомизированное исследование, не показавшее преимущества агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут. по сравнению со «стандартной» терапией симвастатином 20-40 мг/сут. у пациентов с ИБС в предупреждении «больших» коронарных событий), 2005.

ILLUMINATE – Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Исследование с применением торсетрапиба, ингибитора белка-переносчика эфиров ХС. Гипотеза о возможности предупреждения осложнений атеросклероза при значительном повышении ХС-ЛВП с использованием торсетрапиба в этом исследовании не подтвердилась; в группе, получавшей торсетрапиб, наблюдали большее число смертельных исходов от ССО), 2007.

IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Исследование, в котором изучается влияние комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных после ОКС), 2010.

JUPITER – Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (Исследование по первичной профилактике, показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект по

снижению ССС и общей смертности при лечении розувастатином 20 мг/сут. у 8900 лиц с низким риском ССО, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка), 2003.

KAPS – Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (Сравнительное рандомизированное плацебо контролируемое исследование по первичной профилактике каротидного и феморального атеросклероза. Исследование по применению правастатина в дозе 40 мг/сут. было проведено у 447 мужчин в течение 3 лет. В группе правастатина прогрессирование средней ТИМ было на 45% меньше, чем в группе плацебо), 1995.

LAARS – LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (Исследование LAARS показало улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных СГХС, получавших комбинированную терапию: аферез ЛНП + симвастатин 40 мг/сут., по сравнению с группой, получавшей только симвастатин 40 мг/сут.). 1996.

LCAS – Lipoproteins in Coronary Atherosclerosis Study (Исследование регрессии коронарного атеросклероза при монотерапии флувастатином 40 мг/сут. и комбинированной терапии колестиполом и флувастатином 40 мг/сут.), 1996.

LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Исследование по долговременному применению правастатина в дозе 40 мг/сут. у пациентов с ИБС и умеренной ГХС в котором наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности и осложнений ИБС; в исследовании также была показана хорошая переносимость и безопасность правастатина при длительном применении), 1998.

LIPS – Lescot Intervention Prevention Study (Двойное-слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики, показавшее, что лечение флувастатином 80 мг/сут. способствовало снижению количества ССО у больных после успешной ангиопластики), 1996.

MARS – Monitored Atherosclerosis Regression Study (Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование с повторной количественной коронарографией по применению ловастатина у пациентов с коронарным атеросклерозом), 1993.

MERCURI – Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (Исследование по изучению эффективности снижения ХС с использованием розувастатина. В двух (MERCURI 1 и MERCURI 2) сравнительных 16 недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10-20 мг в сутки по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС- ЛНП согласно критериям NCEP ATP и EAS), 2004.

MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (В рамках многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая

значимость кальциноза коронарных артерий и создана референсная база по определению возрастных норм коронарного кальция), 2008.

METEOR – Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin (В исследовании METEOR показана возможность обратного развития ТИМ под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут. в течение 24 месяцев у лиц, относящихся к группе низкого риска с гиперхолестеринемией), 2007.

MIRACL – Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (Двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, показавшее, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут., назначенная в первые 24-96 часов после начала ОКС, снижает смертность и количество нефатальных ишемических событий в последующие 16 недель), 2001.

MONICA – Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (Эпидемиологический проект ВОЗ MONICA, в котором проведен мультивариантный анализ связи динамики традиционных ФР с сердечно-сосудистой смертностью, а также с заболеваемостью ИБС и мозговым инсультом), 2009.

MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial (Проспективное исследование по изучению основных факторов риска ИБС, включая липиды сыворотки крови у мужчин 35-57 лет (361662 человека). Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), начиная с которого регистрировался значительный рост смертности от ИБС за 12-летний период наблюдения), 1986.

MSS – Moscow Statins Survey (Московское исследование по изучению назначения статинов в поликлиниках г. Москвы), 2006.

NASDAC – New Atorvastatin Starting Doses – A Comparison («Новые стартовые дозы аторвастатина-сравнение». 8-недельное сравнительное исследование разных стартовых доз аторвастатина 10-80 мг/сут.), 2005.

ORION – Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation («Исходы при лечении розувастатином на каротидную атерому: наблюдение с помощью магнитного резонанса». Современное регрессионное сравнительное исследование с розувастатином 5 и 40 мг/сут. у больных с гиперхолестеринемией и стенозами в сонных артериях, продолжительность 24 месяца. По результатам работы, через 2 года терапии, количество «опасных» бляшек уменьшилось на 41,4%, разницы по морфологии атеросклеротических бляшек у лиц на терапии розувастатином 5 мг и розувастатином 40 мг получено не было), 2007.

ORIGIN – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Текущее исследование по изучению применению гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа), 2008.

ОСКАР – ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высокого риска в реАльной клинической пРактике 2005-2006 гг. (Российское эпидемиологическое исследование, в котором показана низкая частота назначения статинов в различных городах России и низкая приверженность пациентов к назначаемой терапии), 2006.

PROCAM – PROspective Cardiovascular Munster Study (Внутрипопуляционное исследование в г. Мюнстер, Германия, в котором изучалось влияние факторов риска на вероятность развития ИМ и была выявлена взаимосвязь ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, высокой концентрации ТГ и умеренно повышенных значений ХС-ЛНП и риска развития ИБС), 1997. PROSPER – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Рандомизированное, плацебо контролируемое исследование, показавшее эффективность терапии правастатином 40 мг/сут. у пожилых пациентов, в возрасте 70-82 года с высоким риском ИБС или ишемического инсульта; по результатам исследования терапия правастатином в течение 3 лет снижает риск ИБС у пожилых пациентов на 24%), 2002.

PROVE IT – TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (В рандомизированном исследовании по применению агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут. по сравнению с правастатином 40 мг/сут. у пациентов с ОКС было установлено, что снижение уровня ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л (при агрессивной терапии), более эффективно в предупреждении повторных сердечно-сосудистых событий, чем достижение стандартного уровня ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л (при терапии правастатином), 2004.

REVERSAL – Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (Исследование с использованием методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.), 2004.

SAFARI – The Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (В исследовании сравнивались монотерапия симвастатином 20 мг, монотерапия фенофибратом 160 мг или комбинация фенофибрата 160 мг с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП. За 12 недель лечения уровень Тг на комбинации снизился на 43%, ХС-ЛНП – на 31,2%, уровень ХС-ЛВП повысился на 18%), 2005.

SEAS – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (В исследовании SEAS основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) позволила добиться значительного снижения уровня ХС-ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) и снижения частоты

ишемических событий на 22%, вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было), 2008.

SHARP – Study of Heart and Renal Protection (Рандомизированное исследование с «твердыми» конечными точками проводится в настоящее время у пациентов с ХПН, принимающих комбинированную терапию эзетимиб/симвастатин), 2005.

SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Рандомизированное, двойное–слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное у пациентов с инсультом или ТИА (в течение 6 месяцев до рандомизации) и без ИБС показало, что применение аторвастатина 80 мг/сут. снижало количество инсультов и кардиоваскулярных событий у этих пациентов), 2006.

STELLAR – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (В исследовании изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут. или правастатином 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией), 2003.

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study (По результатам плацебо контролируемого исследования 4S была впервые показана возможность существенно снижать сердечно-сосудистую (-42%) и общую (-30%) смертность у больных с высоким уровнем ХС, перенесшим ИМ, которые в течение 5 лет получали симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки), 1994.

TNT – Treating to New Targets Study (В исследовании изучалась эффективность и безопасность длительного снижения уровня ХС-ЛНП (<2,6 ммоль/л) у пациентов со стабильной ИБС, находящихся на терапии аторвастатином 10 мг или 80 мг в сутки), 2005.

VA-HIT – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein term Evaluation Intervention (В рандомизированном двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании было впервые показано, что у пациентов с ИБС и исходно сниженным уровнем ХС-ЛВП, лечение гемфиброзилом в дозе 1200 мг в сутки приводило к достоверному снижению числа случаев нефатального ИМ), 2002.

WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study (В этом исследовании по первичной профилактике атеросклероза у мужчин 45-64 лет с высоким риском была доказана эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут. по влиянию на сердечно-сосудистую смертность), 1995.

Список литературы:

1. Ольбинская Л. И., Вартанова О. А., Захарова В. Л. Медикаментозное лечение нарушений липидного обмена. - М.: Русский врач, 1998. - 51 с.
2. Морозова Т.Е., Вартанова О.А.. Статины в клинической практике. Учебное пособие. – М.: Силиция-Полиграф, 2011. – 72 с.

Содержание

Введение	4
Патогенез атеросклероза	4
Оценка риска заболеваний, связанных с атеросклерозом	6
Липиды и липопротеины плазмы крови	7
Метаболические взаимосвязи между липидами	9
Диагностика атерогенных дислипидемий	12
Оценка суммарного риска ИБС	19
Современные возможности профилактики атеросклероза	23
Медикаментозная терапия гиперлипидемий	32
Обоснование медикаментозной терапии гиперлипидемий	33
Основные классы гиполипидемических препаратов	33
Другие методы лечения гиперлипидемий	43
Дифференцированное применение гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии	44
Комбинированная медикаментозная терапия гиперлипидемий	44
Тестовые задания для самоконтроля	46
Ситуационные задачи	51
Ответы на тестовые задания и ситуационные задачи	53
Клинические исследования гиполипидемических средств	54
Список литературы	61

ХАПАЕВА Алима Башировна
ЛОБЖАНИДЗЕ Асият Назировна

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Учебно-методическое пособие для студентов 6 курса, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело», клинических интернов (ординаторов) по специальности «Терапия», и аспирантов, обучающихся по направлению 31.06.01 «Клиническая медицина», направленность (профиль) «Внутренние болезни», «Кардиология».

Корректор Чагова О.Х.
Редактор Чагова О.Х.

Сдано в набор 01.03.2018 г.
Формат 60х84/16
Бумага офсетная.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 3,72
Заказ № 2862
Тираж 100 экз..

Оригинал-макет подготовлен
в Библиотечно-издательском центре СевКавГГТА
369000, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36

