



В.А. Визир, А.Е. Березин

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: гіперліпідемія, лікування, клінічні результати, прогноз, гіполіпідемічні лікарські засоби.

Ключевые слова: гиперлипидемия, лечение, клинические исходы, прогноз, гиполлипидемические лекарственные средства.

Key words: hyperlipidaemia, treatment, clinical outcomes, prognosis, hypolipidemic drugs.

У лекції розглянуто сучасні підходи до проведення немедикаментозного та фармакологічного лікування гіперліпідемій. Висвітлено питання вибору стратегії профілактики і лікування, в залежності від типу й тяжкості гіперліпідемії, а також наявності коморбідних станів. Наводяться стислі відомості про основні гіполіпідемічні лікарські засоби й особливості їх застосування при первинних і вторинних гіперліпідеміях.

В лекции рассматриваются современные подходы к проведению немедикаментозного и фармакологического лечения гиперлипидемий. Раскрыты вопросы выбора стратегии профилактики и лечения, в зависимости от вида и тяжести гиперлипидемии, а также сопутствующих коморбидных состояний. Приводятся краткие сведения об основных гиполлипидемических лекарственных средствах и особенностях их применения при первичных и вторичных гиперлипидемиях.

Lecture deals with contemporary approaches to non-pharmacologic and pharmacologic treatment of hyperlipidaemia. It is discussed some questions on strategy of prevention and treatment of hyperlipidaemia depends on its both type and severity as well as on associated comorbid states. Some data about basic hypolipidemic drugs and particularities of their implementation in primary and secondary hyperlipidaemias are provided.

Современная стратегия лечения гипердислипидемий исходит из представлений о необходимости внедрения наиболее раннего, мощного и иногда агрессивного подхода к проведению гиполлипидемических мероприятий, с целью минимизации риска возникновения сердечно-сосудистых и метаболических событий путем достижения наиболее низкого уровня холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и восстановления соотношений иных компонентов липидного профиля (апо-А и апо-В-липопротеины, триглицериды (ТГ), не-липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и т.п.). Поскольку гиперлипидемии представляют собой гетерогенную группу нарушений липидного обмена, то индивидуализация гиполлипидемических мероприятий является залогом их успешности. Существуют 3 основных направления в лечении гиперлипидемий: модификация образа жизни, среди которых расширение физической активности, отказ от вредных привычек (сокращение употребления алкоголя, прекращение курения) и гиполлипидемическая диета занимают главное место; медикаментозное лечение (в том числе, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и ожирения) и инвазивные методы (гравитационная хирургия крови, аферез, шунтирующие операционные процедуры). Кроме того, в стадии разработки находятся методы лечения гиперлипидемии, основанные на внедрении с помощью векторной РНК части генома, обеспечивающей ресинтез рецепторов к ЛПНП, что, как полагают, позволит преодолеть рефрактерность к терапии и снизить вероятность использования инвазивных методов лечения.

Гиполлипидемическая диета

Лечение гиперлипидемий должно быть основано на обязательном применении диеты, основными принципами которой являются снижение веса при его избытке; расширение потребления овощей и фруктов, а также редукция

общей калорийности пищи. Последнее обеспечивается за счет сбалансированного приема пищевых продуктов, содержащих 55% углеводов, 10–15% белка и до 30% жиров, включая по 10% насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, холестерина (менее 300 мг/день) и 35 мг/день клетчатки, получаемой, в основном, в виде бобовых. Традиционно принято считать, что в том случае, когда указанные мероприятия рассматриваются как не- или малоэффективные (потеря массы тела менее 4–5 кг в течение 8 недель), то потребление жира необходимо снизить до 20–25%, а холестерина – до 150 мг/день и меньше.

Мероприятия, направленные на снижение массы тела, у пациентов с мягкой и умеренной гипертриглицеридемией способствуют редукции уровня ТГ в среднем на 22% и повышению ХС ЛПВП на 9%. Необходимо отметить, что содержание мелких и плотных гранул ЛПНП при этом снижается почти на 40%. Многие исследователи отмечают, что аэробные физические нагрузки (не менее 4 часов в неделю) оказываются чрезвычайно эффективными в отношении снижения избыточного пула ТГ, в том числе и постпрандиального уровня ТГ. При этом аэробные тренировки способствуют повышению пула ХС ЛПВП, редукции апо-В-липопротеина и ТГ.

В таблице 1 приведены рекомендации Европейского общества кардиологов, касающиеся категорий продуктов, рекомендованных для ежедневного употребления при проведении гиполлипидемических мероприятий.

Без сомнения, диетические ограничения должны присутствовать как компонент во всех рекомендациях врача, касающихся модификации образа жизни, но они не должны подменять собой иные способы лечения.

Ограничение употребления в пищу жирных продуктов, а также использование углеводной диеты может способствовать значительной редукции содержания ТГ, ХС ЛПНП



Диетические рекомендации Европейского общества кардиологов

Категории продуктов	Рекомендуемые продукты	Продукты, употребление которых необходимо ограничить	Продукты, употреблять которые нежелательно
Злаки	Хлеб грубого помола, овсяная каша, хлопья различных злаков, макаронные изделия из цельных зерен и коричневый рис	Макаронные изделия из белой муки, белый рис	Круассан, булочки бриошь
Молочные продукты	Обезжиренные молоко, йогурт, творог	Частично обезжиренные молоко, творог, обезжиренные или нежирные сорта сыра, нежирный йогурт	Цельное молоко, сгущенное молоко, сливки, искусственное молоко, жирные сыры, жирный йогурт
Супы	Овощные, консоме	Все остальные	Супы с большим содержанием жира, крем-супы
Рыба	Вареная, копченая, жареная рыба без кожи	Жареная рыба на рекомендуемом масле	Икра, жареная рыба на неизвестном масле или жире
Морепродукты	Устрицы, гребешки	Мидии, омары, креветки, кальмары	-
Мясо и другие продукты	Индейка, курица, телятина, дичь, свинина, кролик, молодая баранина. 1–2 раза в неделю – постная говядина, ветчина, свинина. Белок яйца.	Гуси, утки, любое мясо с видимым включением жира, сосиски, салями, паштеты. 2 яйца в неделю.	-
Жиры	Подсолнечное масло, кукурузное, оливковое, рапсовое, виноградных косточек. «Мягкие» сорта маргарина, содержащие повышенные количества моно- и полиненасыщенных жирных кислот.	-	Сливочное масло, шпик, сало, топленый жир, твердые маргарины
Фрукты и овощи	Овощи, а также бобовые: свежие и высушенные бобы, фасоль, чечевица, сладкая кукуруза, вареный картофель	Жареный картофель, картофель-фри, приготовленные с применением рекомендованных жиров	Жареный картофель, картофель-фри, овощи или рис, приготовленные на не рекомендуемом или неизвестном масле/жире, чипсы, соленья
Десерты	Фруктовое мороженое, желе, пудинги на «снятом» молоке, фруктовые салаты, «гоголь-моголь»	-	Сливочное мороженое, пудинги, пирожки, приготовленные со сливочным маслом или сливками
Выпечка	-	Песочные и бисквитные пирожные, приготовленные на ненасыщенных маргаринах и жирах	Коммерческие песочные пирожные, бисквиты, пироги, пудинги и т. п.
Кондитерские изделия	Лукум, нуга, карамельные конфеты	Марципан, халва	Шоколад, ирис, сливочная помадка
Орехи	Грецкие орехи, каштан, миндаль	Кешью, арахис, фисташки	Кокосовый орех, соленые орехи
Напитки	Чай, фильтрованный или растворимый кофе, низкокалорийные безалкогольные напитки	Алкогольные напитки, нежирные напитки из какао.	Шоколадные напитки, солодовые напитки, натуральный кофе, безалкогольные напитки
Приправы	Перец, горчица, пряные травы, специи	Салатные соусы с низким содержанием жира	Добавление соли, салатных соусов, майонеза и др.

и повышению ХС ЛПВП. В то же время, употребление в пищу простых углеводов может негативно отразиться на постпрандиальном уровне ТГ. В этой связи, замещение насыщенных жиров и углеводов полиненасыщенными производными жирных кислот является более оптимальным шагом. Так, использование омега-3 производных жирных кислот в качестве пищевых добавок может способствовать редукции плазменного уровня ТГ и снижению количества сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем, результаты ряда мета-анализов, посвященные этому вопросу, не продемонстрировали позитивного влияния этого метода лечения на величину сердечно-сосудистой смертности, несмотря на под-

тверждение значительной реверсии исходно повышенного плазменного пула ТГ.

Отказ от курения и употребления алкоголя

Отказ от курения часто приводит к позитивным изменениям липидного профиля вообще и снижению уровня ТГ в частности. Более того, хорошо известно благоприятное влияние отказа от курения на сердечно-сосудистую и общую смертность.

Употребление алкоголя ассоциируется с редукцией риска атеротромбоза, но при этом риск других сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии и мозгового геморрагического инсульта, существенным



образом возрастает. Умеренное употребление алкоголя (не более 2 унций для мужчин и 1 унции для женщин в сутки) рассматривается как относительно безопасное в категории лиц с низкой предрасположенностью к развитию алкоголизма. Однако пациенты с тяжелой гипертриглицеридемией должны воздержаться от употребления алкоголя вообще, в связи с высоким риском панкреонекроза, а у лиц с мягкой триглицеридемией (менее 5,6 ммоль/л) использование низких доз алкоголя не предотвращает постпрандиального увеличения уровня ТГ.

Расширение физической активности

Многие эксперты полагают, что стандартизированный подход (40 мин физической нагрузки в сутки в темпе выше среднего) не является оптимальным и может быть предложен только ограниченному контингенту лиц. В большинстве случаев выбор варианта проведения физических упражнений и их модификаций (шейпинг, ходьба, бег, гимнастика) адресуется субъективному мнению врача.

Медикаментозная гиполипидемическая терапия

Медикаментозные и инвазивные методы лечения гиперлипидемий имеют свои показания, часто являющиеся атри-

бутом величины инициального сердечно-сосудистого риска, зависящие от возраста и пола пациентов, фенотипа самой гиперлипидемии и многих других обстоятельств. Следует четко сформировать у пациента мнение о необходимости придерживаться рекомендаций о модификации образа жизни и правилах применения гиполипидемических лекарственных средств. Желательно обстоятельно оговорить необходимость мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии. Не следует пренебрегать элементами обучения пациента, включая обсуждение сведений о некоторых деталях фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых гиполипидемических лекарственных средств. Установлено, что приверженность пациента к лечению в значительной мере определяется уровнем понимания состояния собственного здоровья и возможности достижения успеха лечения.

Основные гиполипидемические лекарственные средства

Современная классификация гиполипидемических лекарственных средств основана на их преимущественном механизме действия. По этому принципу все гиполипидемические препараты могут быть разделены на следующие основные группы, характеристика которых представлена в табл. 2.

Таблица 2

Гиполипидемические лекарственные средства

Класс лекарственных средств	Основные препараты и их доза	Влияние на липидный спектр		Противопоказания	Побочные эффекты	Частота встречаемости побочных эффектов
Статины	Аторвастатин (10–80 мг) Ловастатин (20–80 мг) Питавастатин (2–4 мг) Правастатин (20–40 мг) Розувастатин (10–40 мг) Симвастатин (5–80 мг) Флювастатин (20–80 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 18–55% ↑ 5–15% ↓ 7–30%	Абсолютные: Гепатоцеллюлярная недостаточность. Относительные: Одновременный прием некоторых препаратов.	Миопатия, повышение печеночных ферментов.	~ 1%
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин (4–16 г) Холестипол (5–20 г)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 15–30% ↑ 3–5% - или ↑	Абсолютные: Дисбеталипопротеинемия. ТГ > 400 мг/дл Относительные: ТГ > 200 мг/дл.	ЖКТ расстройства, обстипации, ухудшение всасывания др. лекарственных препаратов.	20%
Никотиновая кислота	1–3 г	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–25% ↑ 15–35% ↓ 25–50%	Абсолютные: Хр. заболевание печени; тяжелая подагра. Относительные: Сахарный диабет; гиперурикемия; язвенная болезнь.	Жар, приливы, гипергликемия, гиперурикемия, подагра, ЖКТ расстройства, гепатотоксичность.	50–80%
Фибраты	Гемфиброзил (1200 мг) Фенофибрат (100–300 мг) Клофибрат (2000 мг) Безафибрат (400–600 мг) Этофибрат (300–1500 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–20% ↑ 10–25% ↓ 20–50%	Абсолютные: Тяжелые заболевания печени или почек.	Диспепсия, ЖКБ, Миопатия	11–20%
Ингибиторы абсорбции холестерина	Эзетимиб (10 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–25% ↑ 2–3% ↓ 6–11%	Относительные: Заболевание печени.	Головная боль, Боль в животе, Диарея.	?

Выбор препаратов первой и второй линии для лечения гиперлипидемии, в соответствии с рекомендациями British Hyperlipidaemia Association (2006)

Тип гиперлипидемии по Фридриксону	Уровень ХС	Уровень ТГ	Уровень ЛПНП	Тяжесть гиперлипидемии	Выбор гиполипидемического препарата	
					Первая линия	Вторая линия
Тип IIa	↑	Нормальный или ↑	↑	Умеренная	Секвестранты ЖК	Фибраты
				Тяжелая	Статины	Пробукол
Тип IIb	↑	↑	↑		Умеренная	Фибраты
				Тяжелая	Секвестранты ЖК + статины	Секвестранты ЖК+фибрата
Тип III	↑	↑	Нормальный или ↓	Обычно тяжелая	Фибраты	Статины
Тип IV	Нормальный или ↑	↑	↑	Умеренная	Фибраты	Статины
				Тяжелая	Фибраты + статины	?
Тип V	↑	↑	↑	Всегда тяжелая	Фибраты + статины	Статины + ω-3 ПНЖК

Примечание: ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЖК – желчные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике. К секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы – холестирамин, колестипол); неспецифические энтеросорбенты, ингибиторы абсорбции холестерина (зетимиб);

Препараты, усиливающие катаболизм триглицеридов: фибраты (безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат);

Препараты, подавляющие синтез холестерина: статины {ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы} (симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин).

Препараты, снижающие выработку ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП): производные никотиновой кислоты (никофураноза, аципимокс, эндурацин) и препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ловаза, омакор).

Стимуляторы эндогенного эндцитоза (пробукол) и прямые ингибиторы протеина, транспортирующего эстрифицированный ХС (торцетрапиб) в настоящее время не рекомендованы для лечения гиперлипидемий.

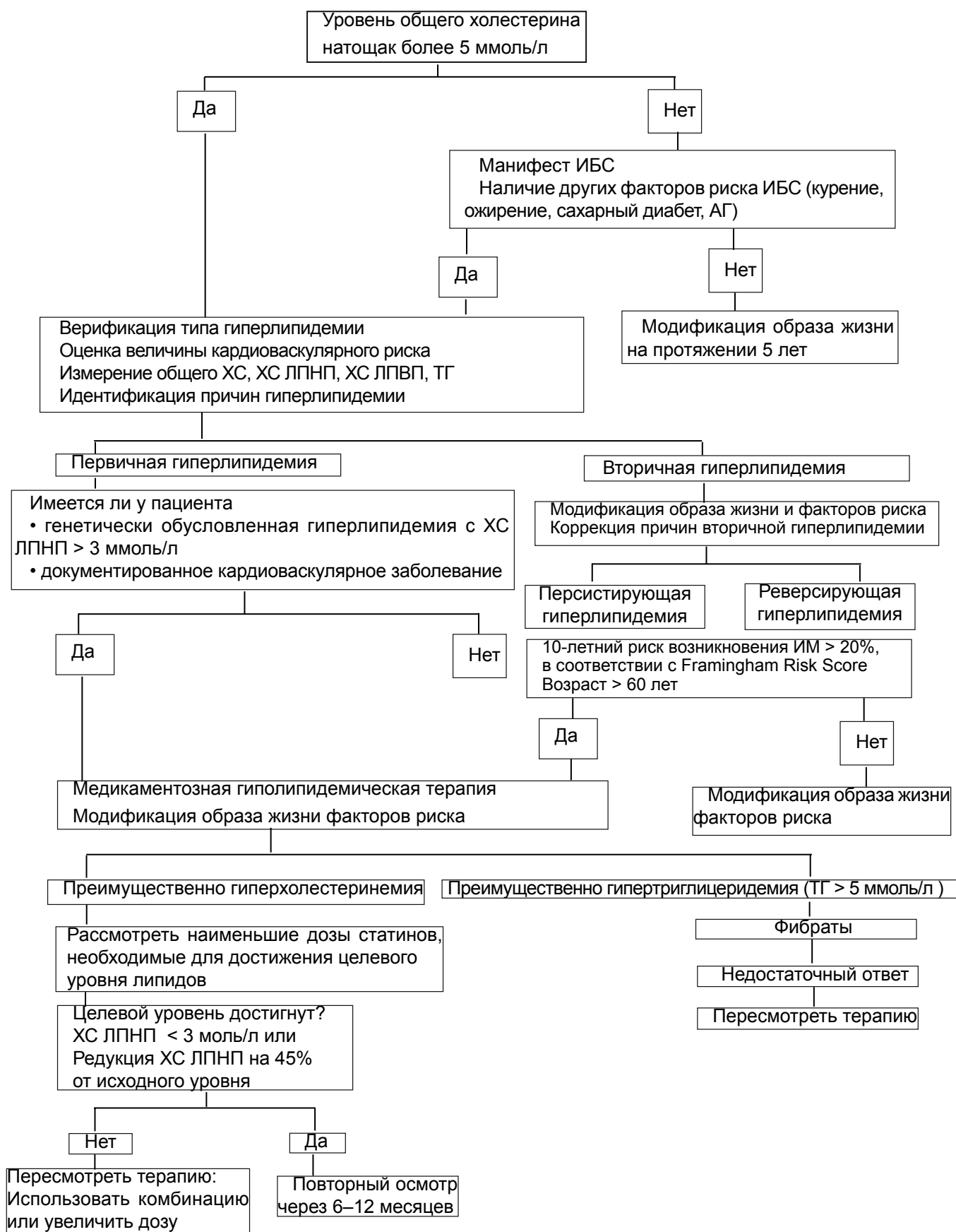
Выбор инициального гиполипидемического препарата основан на многих факторах: фенотипе гиперлипидемии, популяции пациентов, структуре системы здравоохранения, характере программ профилактики (первичная или вторичная), наличия коморбидных состояний, инициального сердечно-сосудистого риска, ожидаемой эффективности лечения, профиля безопасности того или иного лекарственного средства, риске возможного взаимодействия с другими препаратами и др. Тем не менее, чаще всего предварительный выбор гиполипидемического лекарственного средства производят на основании фенотипа гиперлипидемии (табл. 3) и коморбидных состояний, тяжесть которых часто рассматривается в рамках эволюции атеротромбоза, а также предварительного расчета величины сердечно-сосудистого

риска (системы SCORE, Framingham и др.).

Выбор гиполипидемической терапии в программах первичной или вторичной профилактики возникновения сердечно-сосудистых событий (схема 1) должен быть осуществлен с учетом объема и уровня полученных для каждого из препаратов доказательств.

Общие принципы отбора кандидатов для фармакологической гиполипидемической терапии, а также стратегия проведения последней представлены в табл. 4 и на схеме 2. При этом, перед началом терапии необходимо по возможности модифицировать все идентифицированные факторы риска, включая артериальную гипертензию, курение, избыточную массу тела, употребление алкоголя, сахарный диабет/метаболический синдром, а также провести скрининг в отношении возможной дисфункции щитовидной железы. Если по каким-либо причинам не представляется возможным добиться устойчивого контроля над указанными факторами риска, включая недостаток времени для проведения эффективных мероприятий, гиполипидемическая терапия должна быть назначена с рекомендациями о продолжении модификации образа жизни и контроля за ней. Для проведения первичной профилактики в категории пациентов с 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий более 20% рутинно рекомендуются статины, как препараты с наиболее оптимальным профилем эффективности и безопасности, что может иметь определяющее значение для пациентов с коморбидными состояниями. При этом в качестве инициального препарата предлагается симвастатин в суточной дозе 40 мг/сут. Если существует опасность клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно вовлекаемыми в деградацию на системе цитохромов, то в качестве инициального препарата необходимо рассмотреть правастатин в средних дозах. Эксперты дополнительно указывают на отсутствие существен-

Алгоритм принятия решения о выборе стратегии лечения гиперлипидемии





ной необходимости применения высоких доз статинов для рутинной клинической практики в программах первичной профилактики. Вместе с тем, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, необходимо заменить симвастатин аторвастатином в средних дозах. Обращается внимание на то, что нет крайней необходимости в повторении измерений содержания липидов в плазме крови при проведении программ первичной профилактики, если терапия статином уже осуществляется. Необходимо отметить, что для первичной профилактики фибраты, секвестранты желчных кислот и производные никотиновой кислоты резервируются только для тех случаев, когда статины оказываются малоэффективными или плохо переносятся, и требуется их отмена. Эзетимиб рекомендован для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией в монотерапии или в сочетании со статинами. Комбинация статина с фибратом, производным никотиновой кислоты или секвестрантом желчных кислот, а также с ω -3 ПНЖК при проведении программ первичной профилактики не рекомендована. В программах вторичной профилактики инициальным классом лекарственных средств являются статины. Выбор молекулы должен определяться, в том числе, и ожидаемой стоимостью лечения. Интенсивная стратегия лечения с использованием высоких доз препаратов оправдана для пациентов с ОКС или для тех лиц, которые на протяжении приема более низких доз не достигли рекомендованного уровня общего ХС (менее 4 ммоль/л) и ХС ЛПНП (менее 2 ммоль/л). Фибраты, производные никотиновой кислоты, секвестранты желчных кислот, рекомендованы пациентам, прежде всего, при непереносимости статинов. Эзетимиб может быть добавлен к статину при лечении больных с несемейной или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Мониторинг уровня безопасности при лечении статинами должен осуществляться непрерывно, измерение концентрации печеночных трансаминаз и билирубина рекомендовано каждые 3 месяца лечения. Измерение уровня КФК или альдолазы требуется только при появлении клинических признаков миопатии/миозита. Использование комбинации гиполипидемических препаратов требует более пристального внимания к мониторингованию уровня безопасности.

Стратегия лечения первичных гиперлипидемий

Первичная гиперлипидемия является достаточно редкой генетической аномалией, манифестация которой тесно связана с погрешностями в диете и снижением уровня физической активности. Чаще всего идентифицируются следующие формы первичной гиперлипидемии: первичная гиперхолестеринемия, первичная гипертриглицеридемия и комбинированные формы.

Семейная гиперхолестеринемия

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, современная стратегия лечения семейной гиперхолестеринемии должна основываться на использовании немедикаментозных (преимущественно диеты) и фармакологических (в основном рекомендованы статины и секвестранты желчных кислот) методов. Статины рекомендованы как препараты первой линии для большинства пациентов с семейной гиперхолестеринемией (схема 2).

Переносимость терапии высокая, частота отказов от лечения, связанная с возникновением побочных эффектов, обычно не превышает 1%, а случаи серьезных побочных эффектов редки. В этой категории пациентов гиполипидемический потенциал статинов существенно зависит от качества молекулы препарата. Так, наибольшая степень снижения ХС ЛПНП (около 60%) достигнута при применении аторвастатина в суточной дозе 80 мг/сут., тогда как симвастатин в дозе 40 мг/сут. способствовал редукции этого показателя только на 40% от исходного уровня. Другие представители этого класса также рекомендованы для лечения семейной гиперхолестеринемии, однако, за исключением розувастатина, приводят к менее существенным результатам. Необходимо отметить, что в настоящее время розувастатин резервируется для пациентов, при лечении которых с помощью монотерапии другими представителями этого класса лекарственных средств не удастся добиться достижения целевого уровня ХС ЛПНП. В то же время, большинство статинов позволяют повысить плазменное содержание ЛПВП приблизительно на 6–10%, а также снизить уровень ТГ на 10–15%, хотя более выраженная редукция содержания ТГ могла быть достигнута у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией.

У пациентов с семейной гиперхолестеринемией не редко встречаются ситуации, когда даже при применении высоких доз статинов или их комбинации с фибратами невозможно добиться достижения рекомендованного уровня ХС ЛПНП. В этих ситуациях рекомендованы секвестранты желчных кислот или антагонисты абсорбции холестерина (ezetимиб), систематическое применение которых позволяет дополнительно редуцировать уровень ХС ЛПНП на 25%. В то же время, широкое применение этих лекарственных средств серьезным образом лимитировано низким уровнем переносимости (диарея, тошнота, обстипации) и потенциально высоким риском взаимодействия как с пищевыми продуктами (витаминами), так и некоторыми лекарственными средствами. Вместе с тем, отсутствие потенциально негативных побочных эффектов в отношении почечной и печеночной функции, а также метаболизма скелетных мышц, позволяет рассматривать секвестранты желчных кислот в качестве одних из наиболее оптимальных лекарственных средств при проведении гиполипидемической терапии в детской практике, особенно новорожденных. Однако, проведенный недавно мета-анализ показал, что статины имеют приемлемый уровень эффективности и безопасности у детей старше 8 лет с гетерозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии. К настоящему времени получены убедительные доказательства клинической эффективности и высокого уровня безопасности у детей и подростков с семейной гиперхолестеринемией аторвастатина, ловастатина, правастатина.

Для повышения эффективности статинов в детской практике часто дополнительно используют эзетимиб. В завершившемся недавно крупном РКИ, посвященном этому вопросу, комбинированное применение симвастатина и эзетимиба у подростков с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии приводило к реализации

Принципиальная схема фармакологического лечения различных нарушений липидного обмена



синергичного гиполипидемического эффекта и отличалось высоким уровнем безопасности при крайне низкой частоте возникновения побочных эффектов. Все это позволяет надеяться, что эзетимиб придет на смену секвестрантам желчных кислот у детей старшего возраста и подростков. Но данных, позволяющих рекомендовать эзетимиб у новорожденных и детей раннего возраста не достаточно, а значит, в этой категории пациентов альтернативы секвестрантам желчных кислот пока нет.

Современные подходы к лечению гипертриглицеридемии

В лечении гипертриглицеридемии рассматривают возможность достижения адекватного контроля за эволюцией тех заболеваний, которые привели к повышению плазменного уровня ТГ, а также отказ от использования лекарственных средств и диеты, способствующих формированию этого синдрома. Немаловажное значение придается обучению пациентов и модификации их образа жизни. Медикаментозная стратегия лечения гипертриглицеридемии направлена, прежде всего, на снижение риска ИБС. Поскольку пациенты с повышением уровня ТГ плазмы крови метаболически гетерогенны, то решение вопроса о выборе лекарственного средства основывается, в том числе, и на наличии и тяжести сопутствующих нарушений липидного обмена. Плазменная концентрация ТГ в пределах 1000–1500 мг/дл (11,3–16,9 ммоль/л) требует назначения фибратов для реверсии высокого риска развития панкреатита. Успех от лечения мягкой и умеренной гипертриглицеридемии в отношении редукции кардиоваскулярного риска определен менее четко. При документированной гипертриглицеридемии медикаментозное

лечение рассматривается как необходимое в следующих случаях: высокий риск панкреатита, семейная агрегация с ИБС, документированная ИБС, наличие смешанной формы гиперлипидемии, особенно при верификации увеличения ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП. У таких пациентов с высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний в качестве препаратов первой линии обычно рассматриваются статины, даже в случае нормального или сниженного уровня ХС ЛПНП. Позитивное влияние статинов на выживаемость пациентов высокого кардиоваскулярного риска доказано в многочисленных исследованиях. Однако необходимо признать, что статины не относятся к лекарственным средствам, лидирующим в списке наиболее активно редуцирующих уровень ТГ в крови. Исключение составляет только розувастатин, который в этом отношении не уступает фибратам и обеспечивает почти 50% редукцию уровня ТГ. Последнее обстоятельство рассматривается как чрезвычайно важно, поскольку принято считать, что отсутствие снижения избыточно повышенного уровня ТГ, даже после достижения целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, создает так называемый *резидуальный риск*. Именно он и обеспечивает сохраняющийся риск возникновения любых неблагоприятных клинических исходов даже в том случае, когда контроль за уровнем ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, апо-В и апо-А фактически идеален. Кажущаяся «адекватность» контроля за липидным профилем является результатом отказа от мониторингования других не менее важных, чем выше перечисленные, компонентов и продуктов метаболизма липидов, таких как апо-С_{II}, LpL, LpA и т.п. Разработка стратегии модификации резидуального риска – чрезвычайно сложная и до сих пор не решенная задача.



Общие принципы отбора кандидатов для фармакологической гиполипидемической терапии

Характеристика пациентов	Особенности липидного профиля плазмы крови
Пациенты с документированной ИБС	Общий ХС более 4 ммоль/л, ХС ЛПНП более 2,7 ммоль/л
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа	Общий ХС более 6,5 ммоль/л или общий ХС более 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 0,9 ммоль/л
Пациенты с семейной гиперхолестеринемией	
Пациенты с отягощенным семейным анамнезом, связанным с ранним возникновением случаев ИБС (родственники первой степени родства моложе 60 лет)	
Пациенты с артериальной гипертензией	
Пациенты с документированным облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей	
Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда	Общий ХС более 4,8 ммоль/л, ХС ЛПНП более 3,3 ммоль/л
Пациенты с содержанием ХС ЛПВП менее 0,9 ммоль/л	Общий ХС более 6,5 ммоль/л
Мужчины в возрасте 35–75 лет	Общий ХС более 7,5 ммоль/л или ТГ более 4 ммоль/л
Постменопаузальные женщины моложе 75 лет	
Другие пациенты, не включенные в выше указанные группы	Общий ХС более 8,5 ммоль/л или ТГ более 8 ммоль/л
Все пациенты должны придерживаться гиполипидемической диеты (не менее 8 недель). Рекомендации приемлемы при наличии у пациента не более чем 1 фактора сердечно-сосудистого риска.	

Добавление производных никотиновой кислоты к статинам или применение первых в качестве монотерапии могло бы быть альтернативным методом в достижении адекватного контроля над гиперлипидемией у больных высокого риска возникновения ИБС с элевацией ТГ, ХС ЛПНП и снижением апо-А/ЛПВП. Никотиновая кислота не только приводит к снижению избыточного пула ТГ, но и позволяет добиться дополнительного снижения ХС ЛПНП. В комбинации с другими гиполипидемическими лекарственными средствами никотиновая кислота оказалась также эффективной в отношении ограничения прогрессирования атеросклероза у пациентов с гипертриглицеридемией и высоким риском возникновения ИБС. Так, ниацин (никотиновая кислота в форме контролируемого освобождения) в сочетании с симвастатином обладал способностью к редукации риска возникновения ИБС в популяции пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП, погранично-высоким уровнем ТГ. Существуют данные о том, что ниацин в комбинации с секвестрантом жирных кислот коlestиполом существенным образом редуцирует частоту сердечно-сосудистых событий и снижает риск прогрессирования коронарного атеросклероза в категории мужчин с повышенными уровнями апо-В-липопротеина. Основным ограничением в ее широкому применению являются нежелательные побочные эффекты, в основном, покраснение кожи и кожный зуд. Вместе с тем, частота их возникновения может быть существенным образом минимизирована при обучении пациентов рациональному применению лекарственного средства.

Фибраты рассматриваются как одни из основных классов гиполипидемических лекарственных средств, модифицирующие уровень ТГ в плазме крови. Результаты многочисленных РКИ показали их позитивное влияние на ближайшие и отдаленные клинические исходы, однако

этот класс веществ оказался не способным редуцировать вероятность возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий и величину общей смертности. Фибраты могут быть добавлены к статинам в случаях их недостаточной эффективности в отношении редукации уровня ТГ. Вместе с тем, одним из наиболее весомых сдерживающих факторов широкого использования фибратов являются их побочные эффекты, в частности гастроинтестинальные, снижающие приверженность пациентов к терапии. Необходимо отметить, что добавление фибратов к статинам может способствовать увеличению риска возникновения рабдомиолиза, что потенциально ограничивает широкое применение этой комбинации. Вместе с тем, величина абсолютного риска подобного осложнения популяционно минимальна.

Лечение смешанных форм гиперлипидемии

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, наряду с модификацией образа жизни показана медикаментозная терапия. Последняя основана на использовании комбинации статинов с фибратами или ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами. Альтернативным подходом может быть так называемая *step-down* терапия, при которой используются высокие дозы статинов (особенно аторвастатина, а при его низкой эффективности – розувастатина) для наиболее раннего достижения целевого уровня липидов. Следующим этапом является попытка снижения дозы с последующей ее фиксацией на оптимальном для конкретного пациента уровне, при котором наблюдается оптимальное соотношение эффективности и безопасности. В том случае, когда не представляется возможным добиться устойчивого снижения уровня ЛПНП и ТГ у пациентов со смешанными формами гиперлипидемии, рекомендовано добавление фибратов. Комбинация статинов с ниацином при этом выглядит менее перспективной. Роль ω -3 поли-



ненасыщенных жирных кислот в настоящее время широко обсуждается. Однако многие данные свидетельствуют об отсутствии позитивного влияния этого класса лекарственных средств в отношении твердых клинических конечных точек, хотя в отдельном РКИ доказана возможность снижения риска внезапной сердечной смерти.

Таким образом, статины сохраняют свои позиции как основной компонент комбинированной терапии у пациентов со смешанными формами гиперлипидемии, тогда как в отношении фибратов и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот единства мнений пока нет.

Лечение гипертриглицеридемии у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом

У пациентов с документированным сахарным диабетом 2 типа использование статинов в качестве гиполипидемических средств считается наиболее оправданным в силу их доказанной способности к редукции кардиоваскулярной смертности и летальности, улучшения клинических исходов, в том числе и кардиоваскулярных, и качества жизни. В то же время, достоверно установлено, что больные с метаболическим синдромом имеют достаточно высокий уровень апо-В в крови и должны подвергаться агрессивной гиполипидемической терапии преимущественно статинами.

Наиболее часто добавление фибратов к статинам у пациентов с сахарным диабетом 2 типа вызывает неадекватную активность последних в отношении редукции плазменного уровня ТГ. Кроме того, именно в этой категории пациентов при изолированной гипертриглицеридемии чаще всего назначают монотерапию фибратами. Однако подобный подход не всегда оказывается клинически эффективным. Так, в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) применение фенофибрата не привело к снижению частоты возникновения первичной конечной точки – нефатального инфаркта миокарда или всех фатальных случаев ИБС. Более того, некоторое снижение частоты нефатального инфаркта миокарда в этом РКИ было компенсировано небольшим увеличением случаев фатальных кардиоваскулярных событий. Интересно, что попытки использовать производные никотиновой кислоты (ниацин) в лечение гипертриглицеридемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа также оказались противоречивыми, что привело к отказу от применения этого класса веществ в качестве препаратов первой линии в этой категории пациентов. Оказалось, что ниацин способен ухудшать контроль за гликемией у больных с сахарным диабетом, в то же время существуют данные о том, что этот класс лекарственных средств может быть использован для лечения гипертриглицеридемии у в популяции больных с контролируемым сахарным диабетом. С другой стороны, у больных с сахарным диабетом 2 типа статины уже в средних терапевтических дозах позволяют добиться значительной редукции ХС ЛПНП, апо-В, а также и уровня ТГ, что позитивно отражается на клинических исходах и качестве жизни пациентов.

Лечение гипертриглицеридемии у пациентов с отягощенным семейным анамнезом в отношении ИБС

Необходимо отметить, что многие пациенты с повышен-

ными уровнями ТГ в плазме крови и отягощенным семейным анамнезом в отношении ИБС могут существенным образом различаться между собой по содержанию апо-В и не-ХС ЛПВП. Особенно это характерно для больных с семейными формами гипертриглицеридемий. Это оказывается особенно важным, поскольку клиническими рекомендациями не предусмотрен рутинный анализ в отношении содержания апо-В и (или) генетическое исследование. До тех пор, пока основные биохимические дефекты для каждой из генетически опосредованных форм гипертриглицеридемий не будут достаточно четко определены, решение об использовании того или иного класса гиполипидемических лекарственных средств с целью модификации кардиоваскулярного риска остается прерогативой субъективного мнения врача.

Согласно National Cholesterol Education Program ATP III (2006), целевые уровни для ТГ, в отличие от ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, отсутствуют. В то же время, терапия фибратами рекомендуется при их уровне в крови более 1000 мг/дл (13 ммоль/л) с целью редукции высокого риска панкреатита. Если в результате гиполипидемических мероприятий достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, то имеет смысл обеспечить дополнительное снижение уровня ТГ, если он исходно выше, чем 200 мг/дл (2,6 ммоль/л), хотя какие-либо доказательные данные по этому вопросу отсутствуют, и рекомендация основана на мнении экспертов.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что у пациентов с семейно отягощенным анамнезом в отношении ИБС, а также у пациентов с уже документированной ИБС есть все основания для инициального назначения статина в монотерапии или в комбинации с производными никотиновой кислоты. Наиболее оптимистично выглядит применение статинов с благоприятным терапевтическим потенциалом в отношении редукции содержания ТГ в плазме крови (розувастатин, питавастатин). Это позволяет существенным образом не только сократить расходы на лечение за счет отказа от дополнительного применения фибрата, но и сохранить высокий уровень безопасности и приверженности к терапии. Фибраты резервируются для пациентов с мягкой и умеренной изолированной гипертриглицеридемией, а также для лиц с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, поскольку они не продемонстрировали позитивного влияния на редукцию частоты фатальных кардиоваскулярных событий.

Инвазивные методы лечения гиперлипидемий

При доказанной неэффективности медикаментозной терапии пациентам с высокой гиперхолестеринемией показаны хирургические методы коррекции дислипидемии, в частности ЛПНП-аферез через колонки с моно- и поликлональными антителами к ЛПНП и каскадная плазмофильтрация через колонки с гепарином. В настоящее время ЛПНП-аферез наиболее эффективное средство при лечении тяжелых наследственных гиперлипидемий, рефрактерных к медикаментозной терапии. Этот метод экстракорпоральной терапии достаточно дорогостоящий. Установлено, что при применении ЛПНП-афереза в комбинации с низкокалорийной диетой и максимальной медикаментозной терапией у больных с наследственной формой гиперлипидемии удается



стабилизировать атеросклеротический процесс в коронарных артериях в 50% случаев и даже индуцировать его реверсию у 30% пациентов при снижении уровня общего холестерина плазмы крови до 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Негативные побочные эффекты при таком подходе встречаются достаточно редко (менее чем в 4% случаев) и связаны, в основном, с возникновением железодефицитной анемии и эпизодах артериальной гипотензии в ортостазе. Предполагается, что артериальная гипотензия в значительной мере может быть обусловлена существенным снижением клиренса эндогенного брадикинина, оказывающего выраженный вазодилатирующий эффект. Активация брадикинина отмечается преимущественно в первые часы после начала процедуры афереза и часто наблюдалась у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. Таким образом, возможности гравитационной хирургии в лечении пациентов с наследственными формами гиперлипидемии до сих пор однозначно не определены.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Липовецкий Б.М.* Клиническая липидология / *Липовецкий Б.М.* – СПб.: Наука, 2000. – С. 92.
2. *Assmann G.* Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study / *Assmann G., Schulte H.* // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – №70 (7). – P. 733–737.
3. *Avis H.J.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia / *Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A., Wijburg F.A., Trip M.D., Kastelein J.J.P., Hutten B.A.* // *Arteriosclerosis, Thromb. Vascular Biology.* – 2007. – №27. – P. 1803–1810.
4. *Ballantyne C.M.* Session: Management of mixed hyperlipidemia: Beyond LDL cholesterol / *Ballantyne C.M., Schaefer E.J.* // Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism; October 4–7, 2007. – NY, 2007.
5. *Brindle P.M.* The accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review / *Brindle P.M., Beswick A.D., Fahey T., Ebrahim S.B.* // *Heart.* – 2006. – №92 (12). – P. 1752–1759.
6. *Brunzell J.D.* Clinical practice. Hypertriglyceridemia / *Brunzell J.D.* // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – №357 (10). – P. 1009–1017.
7. *Brunzell J.D.* Diagnosis and treatment of dyslipidemia / *Brunzell J.D., Failing R.A.* // Dale DC, ed. *ACP medicine.* – Vol. 1. – NY: WebMD, 2006.
8. *Steinberg D.* Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia / *Steinberg D., Glass C.K., Witztum J.L.* // *Circulation.* – 2008. – №118. – P. 672–677.
9. *Thompson G.R.* Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia / *Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B.* // *Lancet.* – 1975. – №1. – P. 1208–1211.
10. *Yokoyama S.* Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolaemia / *Yokoyama S., Hayashi R., Santani, M., Yamamoto A.* // *Arteriosclerosis.* – 1985. – №5. – P. 613–622.

Сведения об авторах:

Визир В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней №2 ЗГМУ.

Березин А.Е., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней №2 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Визир Вадим Анатольевич. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

E-mail: vizir@zsmu.zp.ua

Рецензент: проф. В.В. Сыволап
Поступила в редакцию 02.11.2010 г.