

И. А. Комиссаренко  
С. В. Левченко

# Коррекция дислипидемии в практике терапевта

Москва 2014

И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко

# **Коррекция дислипидемии в практике терапевта**

Методическое руководство

Москва  
2014

УДК 616.34-008.9(035.3)

ББК 54.13я81

К63 Комиссаренко, И. А.

Коррекция дислипидемии в практике терапевта : метод. руководство : [для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, слушателей курсов повышения квалификации, аспирантов и студентов ст. курсов мед. ин-тов] / И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко. - Москва : Прима Принт, 2014. - 64 с. : ил. - ISBN 978-5-9905962-4-5.

И. Левченко, С. В.

ISBN 978-5-9905962-4-5

В методическом руководстве на основании современных европейских и российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена наряду с немедикаментозным лечением представлены основные группы гиполипидемических препаратов.

Рассмотрены примеры коррекции гипер- и дислипидемии в отдельных группах пациентов: у женщин, больных пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом, артериальной гипертонией. А также даны ответы на наиболее часто задаваемые врачами вопросы о мониторинге уровня липидов и печеночных ферментов.

Более подробно отражены результаты исследований по изучению различных точек приложения лекарственного препарата псиллиум (мукофальк). На примере мукофалька показана возможность применения принципа «многоцелевой монотерапии», а именно – использование системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем.

Данное методическое руководство предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, слушателей курсов повышения квалификации, аспирантов и студентов старших курсов медицинских институтов.

Авторы: Комиссаренко Ирина Арсеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Московского научного клинического центра, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Левченко Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

ISBN 978-5-9905962-4-5

**УДК УДК 616.34-008.9(035.3)**  
**ББК 54.13я81**

## Введение

*Данное методическое руководство предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, слушателей курсов повышения квалификации, аспирантов и студентов старших курсов медицинских институтов.*

Хорошо известно, что к модифицируемым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относится гиперлипидемия. Необходимость коррекции нарушений липидного обмена в настоящее время не вызывает сомнений. Результаты многочисленных исследований поддерживают представление о том, что снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП гиполипидемическими препаратами приводят к уменьшению относительного риска заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС.

Больные с нарушением липидного обмена обращаются в первую очередь к терапевту. Возможно также случайное выявление изменений уровня липидов при обследовании у врачей различных специальностей. Врач должен выявить причину гипер- или дислипидемии и определить тактику ведения таких пациентов.

Важно не только назначить гиполипидемическую терапию, но и подобрать препараты с учетом сопутствующей патологии.

## Коррекция дислипидемии в практике терапевта

*И. А. Комиссаренко  
С. В. Левченко*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности во всем мире. Если в 1900 году на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то по данным ВОЗ в 2000 году сердечно-сосудистые заболевания стали основной причиной смертности.

Факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, отягощенная наследственность. Модифицируемые ФР – это курение, гиподинамия, избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия (ДЛП).

Наши методические рекомендации посвящены коррекции дислипидемии, что лежит в основе профилактики ССЗ.

Само понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. В настоящее время сохраняют свое ведущее значение общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) для оценки прогноза и эффективности лечения. Определена прогностическая роль холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в оценке риска ССЗ; этот показатель рекомендуется учитывать дополнительно с использованием шкалы SCORE. Подчеркивается роль повышенного уровня триглицеридов (ТГ), в частности, при СД и метаболическом синдроме (МС). Отдельно необходимо рассматривать ДЛП

вследствие генетических нарушений и вторичную ДЛП как результат других заболеваний.

Еще несколько лет назад основное значение в развитии атеросклероза придавали гиперхолестеринемии, однако после проведения клинических и эпидемиологических научных исследований были представлены доказательства того, что возникновению и дальнейшему развитию атеросклероза может способствовать любая гиперлипидемия. Например, гипертриглицеридемия (ТГ) и низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) часто обнаруживаются у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, что играет важную роль в развитии атеросклероза не только коронарных артерий, но и церебральных и периферических сосудов.

Более 95% липидов, поступающих с пищей, являются триглицеридами, остальное количество составляют фосфолипиды, свободные жирные кислоты (СЖК), холестерин (в пищевых продуктах присутствует в виде этерифицированного холестерина) и жирорастворимые витамины. Пищевые триглицериды в желудке и двенадцатиперстной кишке под влиянием желудочной и панкреатической липаз превращаются в моноглицериды (МГ) и свободные жирные кислоты. Эфиры холестерина, содержащиеся в пище, подвергаются деэтерификации в свободный холестерин по тому же механизму. Моноглицериды, свободные жирные кислоты и свободный холестерин под действием желчных кислот растворяются и абсорбируются энтероцитами, затем соединяются с триглицеридами и вместе с холестерином включаются в хиломикроны. Хиломикроны почти полностью (на 80-95%) состоят из триглицеридов и являются основной транспортной формой экзогенных (пищевых) триглицеридов, перенося их из энтероцитов тонкого кишечника в кровоток. В плазме крови

апопротеин С-II на хиломикронах активирует эндотелиальную липопротеинлипазу, под действием которой 90% триглицеридов в хиломикронах расщепляется до глицерина и свободных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). НЭЖК используются в жировой и мышечной ткани в качестве энергетического субстрата. Остатки хиломикронов (ремнанты), содержащие холестерин, захватываются гепатоцитами и быстро удаляются из кровотока. Этот процесс опосредован аполипопротеином Е.

В печени из эндогенных триглицеридов и холестерина синтезируются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП находятся в кровотоке до тех пор, пока триглицериды, содержащиеся в них, не поступят в периферические ткани. Остатки ЛПОНП захватываются гепатоцитами. В результате образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые транспортируют холестерин в периферические ткани. Освобожденный холестерин участвует в синтезе мембран и метаболизме. В то время как в клеточных мембранах происходит обмен веществ, неэстерифицированный холестерин высвобождается в плазму, где связывается с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Сложные эфиры холестерина ЛПВП превращаются в ЛПОНП и, в итоге, в ЛПНП. Посредством этого цикла ЛПНП доставляет холестерин в клетки, а холестерин возвращается из внепеченочных зон с помощью ЛПВП.

Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение липопротеидов различных классов: ЛПНП, ЛПОНП и липопротеин (а), обладающие отчетливым атерогенным, а ЛПВП – антиатерогенным действием. Наиболее высокий риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с высоким содержанием ЛПНП и ЛПОНП и низким – ЛПВП.

*Повышение содержания ЛПНП и липопротеина (а) и их атерогенности обусловлено:*

- нарушением синтеза специфических ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, что препятствует элиминации холестерина печеночными клетками
- нарушением структуры и функции апопротеинов
- увеличением синтеза эндогенного холестерина
- увеличением количества модифицированных (окисленных) форм ЛПНП и липопротеина (а), образующихся, например, в результате перекисного окисления липидов.

*Факторы, способствующие снижению содержания ЛПВП:*

- мужской пол
- ожирение
- гипертриглицеридемия
- высокое потребление углеводов
- сахарный диабет
- курение

Дислипидемии могут быть первичными и вторичными, встречается как повышение содержания только холестерина (изолированная гиперхолестеринемия), триглицеридов (изолированная гипертриглицеридемия) или триглицеридов и холестерина (смешанная гиперлипидемия).

Концентрация в плазме крови общего холестерина или его фракций тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ИБС и других осложнений атеросклероза. Поэтому характеристика нарушений липидного обмена является обязательным условием эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В липидной части Фремингемского проспективного эпидемиологического исследования (США), которое началось в 50-е годы прошлого столетия и продолжается по настоящее вре-



мя, были определены оптимальные уровни ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП как основных липидных факторов риска нефатальных и фатальных кардиоваскулярных исходов атеросклероза. В понятие «оптимальных, целевых» значений липидных профилей крови были включены такие их диапазоны, которые ассоциированы с минимальными уровнями заболеваемости и смертности в когорте, наблюдаемой несколько десятилетий (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Характеристика уровня	ОХС	ХС ЛПНП*
Оптимальный	< 5,0 ммоль/л	< 3,0 ммоль/л
Умеренно повышенный	5,0–5,9 ммоль/л	3,0–3,9 ммоль/л
Высокий	≥ 6,0 ммоль/л	≥ 4,0 ммоль/л

\* Концентрация ХС ЛПНП рассчитывается по формуле Фридвальда (W. Friedwald, 1972):  
 $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$

Чтобы оценить влияние снижения общего холестерина и ХС-ЛПНП на клинические события, Gould и соавт. провели мета-анализ рандомизированных, контролируемых клинических исследований, дизайн которых позволял соотнести абсолютное снижение уровня холестерина с частотой коронарных событий.

Из 62 проанализированных исследований (N = 216 616), в 42 включались пациенты с установленным диагнозом ИБС (исследования вторичной профилактики), в 13 – пациенты без ИБС (исследования первичной профилактики), и в 7 включались пациенты и с ИБС, и без ИБС. В этих исследованиях вмешательство с помощью липидснижающих препаратов сравнивались с плацебо или активными препаратами сравнения.

Как отражено на рисунке 1, первичный анализ показал, что на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) снижения уровня ХС-ЛПНП отмечалось 26,6% снижение относительного риска связанных с ИБС событий (фатальный или нефатальный ИМ) и 28% снижение относительного риска смертности от ИБС. Каждому снижению уровня общего холестерина на 1 ммоль/л (39 мг/дл) соответствовало 29,5% снижение относительного риска связанных с ИБС событий и 24,5% снижение относительного риска смертности от ИБС.

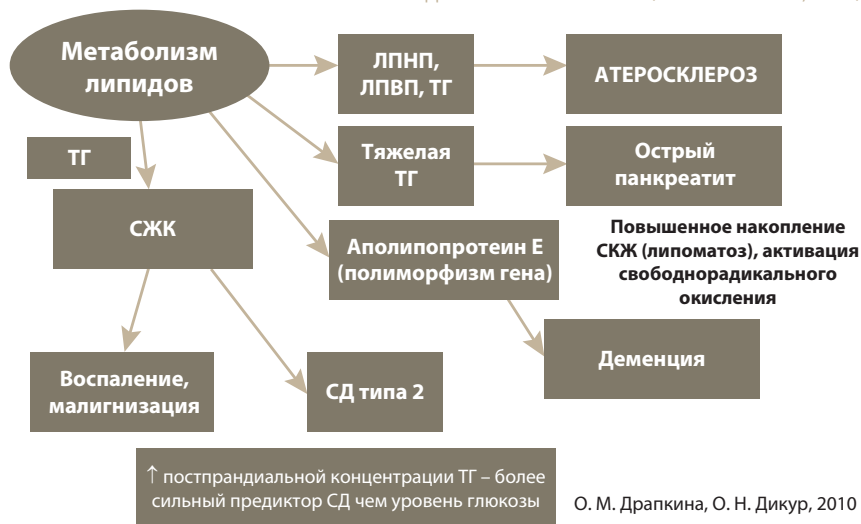
РИСУНОК 1. МЕТА-АНАЛИЗ  
GOULD AL: СНИЖЕНИЕ Х-ЛПНП НА 1 ММОЛЬ/Л СНИЖАЕТ РИСК ИБС БОЛЕЕ, ЧЕМ НА 20%  
62 рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях;  
216 616 пациентов.



Результаты этого мета-анализа поддерживают представление о том, что снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП гиполипидемическими препаратами приводят к уменьшению относительного риска заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС и с повышенным риском ИБС. Важно отметить, что коронарный риск постоянно снижался по мере снижения уровня липидов без видимого плато в снижении риска [1].

Изменения липидного обмена имеют большое клиническое значение, в том числе и при различных заболеваниях (рис. 2).

РИСУНОК 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА (ПО PARBOFER J., 2008)



Так, например, **при сахарном диабете** типа 2 наблюдаются специфические изменения в составе липопротеинов крови, характеризующиеся повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладанием малых плотных ЛПНП. Ключевым механизмом в развитии метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 является увеличение в крови концентрации свободных жирных кислот (СЖК), вследствие гипертриглицеридемии [2]. Результаты недавних исследований доказывают, что СЖК непосредственно участвуют в процессе фосфорилирования и инактивации инсулиновых рецепторов [3]. Этот процесс предшествует развитию СД типа 2 и ССЗ, причем, повышение постпрандиальной концентрации ТГ в плазме служит более сильным предиктором развития СД типа 2, чем уровень глюкозы [4].

Патологические изменения метаболизма липидов могут быть причиной развития **нейродегенеративных заболеваний**

(в том числе и сосудистой деменции), а также вовлекаться в развитие болезни Альцгеймера. Данные формы деменции связаны с полиморфизмом гена аполипопротеина Е (апоЕ). В норме апоЕ препятствует накоплению липидов в сенильных бляшках. У гомозиготных по варианту гена апоЕ4 пациентов риск развития болезни Альцгеймера повышается в 12 раз, а у гетерозиготных – в 5 раз по сравнению с контролем. По-видимому, это связано с тем, что изоформа гена апоЕ4 менее эффективна, чем другие формы апоЕ, участвует в процессах деградации и удалении  $\beta$ -амилоида из нейронов [5].

**Воспалительные процессы** независимо от своей причины вызывают изменения в концентрации и основных параметрах СЖК. При этом СЖК служат как субстратами, так и медиаторами воспаления, потому что способны как потенцировать развитие процессов воспаления, так и изменять свой метаболизм под действием медиаторов воспаления.

Тяжелая гипертриглицеридемия может стать причиной развития приступа **острого панкреатита**, механизм развития которого, по-видимому, связан с повышенным накоплением СЖК поджелудочной железой (липоматоза) и активацией их свободнорадикального окисления. Данная форма острого панкреатита является составной частью синдрома хиломикронемии, следствием которого служит снижение артериальной перфузии, развитие транзиторных ишемических атак и острого коронарного синдрома [2].

**Известно, что существует ряд заболеваний, сопровождающихся гиперлипидемией:**

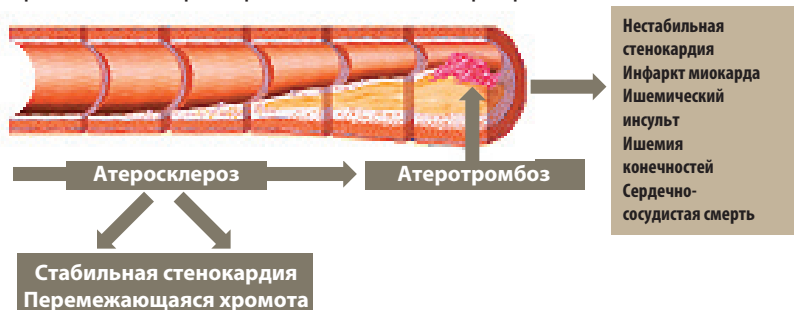
- Атеросклероз
- Метаболический синдром
- Ожирение
- Артериальная гипертензия

- Диабет
- Заболевания билиарного тракта (хронический некалькулезный холецистит, ЖКБ)
- Заболевания печени
- Гипотиреоз

Прием некоторых лекарственных препаратов также может привести к гиперлипидемии (мочегонные, бета-блокаторы, иммунодепрессанты и др.)

Атеросклероз, как правило, является причиной таких патологических состояний как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Атеросклеротические бляшки сужают просвет сосудов и делают стенку артерий более жесткой. Сама бляшка может в значительной степени прерывать кровоток в артериях (в сердце, головном мозге и на периферии). Они могут становиться хрупкими и разрываться, образуя на своей поверхности тромбы, полностью блокирующие кровоток. Таким образом, тромбоз является основным осложнением атеросклероза и может называться атеротромбозом.

- Ежегодно в России от ССЗ умирает более 1 миллиона человек.
- Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС (51%) и мозговой инсульт (27%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий.



**Острый коронарный синдром** – термин, определяющий несколько клинических синдромов острой ишемии миокарда. Является результатом разрыва атеросклеротической бляшки и образования тромба, который закупоривает просвет коронарной артерии. Острый коронарный синдром включает в себя следующие нозологии: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (часто означаемый как инфаркт миокарда без зубца), инфаркт миокарда с подъемом ST- (часто обозначаемый как инфаркт миокарда с зубцом Q).

**Ишемический инсульт** возникает вследствие блокирования бляшкой или тромбом артерии, питающей головной мозг. **Инсульт** – третья по распространенности причина смерти в мире и основная причина инвалидизации.

**Периферическая болезнь артерий** – хронические состояния вследствие сужения просвета сосудов.

ТАБЛИЦА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ ВОЗ

Тип ГЛП	Повышенный уровень	ХС	ТГ	Атерогенность	Встречаемость	Возможные клинические проявления
I	Хиломикроны	Норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1 %	Ожирение, приступы болей в животе, гепатоспленомегалия
IIa	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10 %	Липоидная дуга роговицы, ИБС, артериальная гипертензия
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40 %	Липоидная дуга роговицы, ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальная гипертензия, панкреатит, атеросклероз периферических артерий
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %	Гепатоспленомегалия, ИБС, артериальная гипертензия
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45 %	Приступы болей в животе, гепатоспленомегалия, ожирение
V	ЛПНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+	5 %	Приступы болей в животе, гепатоспленомегалия, ожирение

В соответствии с общепринятой классификацией различают 5 типов гиперлипопротеинемий.

1. Существование 1-го типа обусловлено недостаточной активностью ЛПЛ. Вследствие этого из кровотока очень медленно выводятся хиломикроны. Они накапливаются в крови, выше нормы отмечается и уровень ЛПОНП.
2. Гиперлипопротеинемия 2-го типа делится на два подтипа: 2а, характеризующийся высоким содержанием в крови ЛПНП, и 2б – увеличение ЛПНП и ЛПОНП. 2-й тип гиперлипопротеинемий проявляется высокой, а в ряде случаев очень высокой, гиперхолестеролемией с развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца. Содержание триацилглицеролов в крови в пределах нормы (тип 2а) или умеренно повышенное (тип 2б). Гиперлипопротеинемия 2-го типа характерна для тяжелого заболевания – наследственной гиперхолестеролемии, поражающей молодых людей. В случае гомозиготной формы оно заканчивается смертельным исходом в молодом возрасте от инфарктов миокарда, инсультов и других осложнений атеросклероза. Гиперлипопротеинемия 2-го типа широко распространена.
3. При гиперлипопротеинемии 3-го типа нарушается превращение ЛПОНП в ЛПНП и в крови появляются патологические флотирующие ЛПНП или ЛПОНП. В крови увеличено содержание холестерина и триацилглицеролов. Этот тип встречается достаточно редко.
4. При 4-м типе гиперлипопротеинемий основное изменение заключается в увеличении ЛПОНП. В результате в сыворотке крови значительно увеличено содержание триацилглицеролов. Сочетается с атеросклерозом коронарных сосудов, ожирением, сахарным диабетом. Развивается главным образом у взрослых людей и является весьма распространенным.

5. 5-й тип гиперлипопротеинемии – увеличение в сыворотке крови содержания ХМ и ЛПОНП, связанное с умеренно пониженной активностью липопротеинлипазы. Концентрация ЛПНП и ЛПВП ниже нормы. Содержание триацилглицеролов в крови повышено, в то время как концентрация холестерина в пределах нормы или умеренно повышена. Встречается у взрослых людей, но широкого распространения не имеет.

Типирование гиперлипопротеинемий проводится в лаборатории на основании исследования содержания в крови различных классов липопротеинов фотометрическими методами.

Первичные дислипидемии детерминированы единичными или множественными мутациями соответствующих генов, в результате которых наблюдается гиперпродукция или нарушение утилизации триглицеридов и холестерина ЛПНП или гиперпродукция и нарушения клиренса ЛПВП.

Первичные дислипидемии можно диагностировать у пациентов с клиническими симптомами этих нарушений при раннем начале атеросклероза (до 60 лет), у лиц с семейным анамнезом атеросклероза или при повышении содержания холестерина сыворотки  $> 240$  мг/дл ( $> 6,2$  ммоль/л).

Вторичные дислипидемии возникают, как правило, у населения развитых стран в результате малоподвижного образа жизни, потребления пищи, содержащей большое количество холестерина, насыщенных жирных кислот.

Причинами нарушения липидного обмена могут быть и **алиментарные дислипидемии**:

Транзиторная гиперхолестеринемия отмечается на следующий день после приема большого количества жирной пищи



Постоянная алиментарная гиперхолестеринемия отмечается при регулярном употреблении пищи с большим количеством животных жиров

### **Вторичные дислипидемии, развивающиеся на фоне следующих заболеваний и состояний:**

- ожирение (повышение уровня ТГ, снижение ХСЛПВП)
- малоподвижный образ жизни (снижение уровня ХСЛПВП)
- сахарный диабет (повышение уровня ТГ, ОХС)
- употребление алкоголя (повышение уровня ТГ, ХСЛПВП)
- гипотиреоз (повышение уровня ОХС)
- гипертиреоз (снижение уровня ОХС)
- нефротический синдром (повышение уровня ОХС)
- хроническая почечная недостаточность (повышение уровня ОХС, ТГ, снижение ЛПВП)
- цирроз печени (снижение уровня ОХС)
- обструктивные заболевания печени (повышение уровня ОХС)
- злокачественные новообразования (снижение уровня ОХС)
- синдром Кушинга (повышение уровня ОХС)

**ятрогенные поражения на фоне приема:** оральных контрацептивов (повышение уровня ТГ, ОХС), тиазидных диуретиков (повышение уровня ОХС, ТГ), бета-блокаторов (повышение уровня ОХС, снижение ЛПВП), кортикостероидов (повышение уровня ТГ, повышение ОХС)

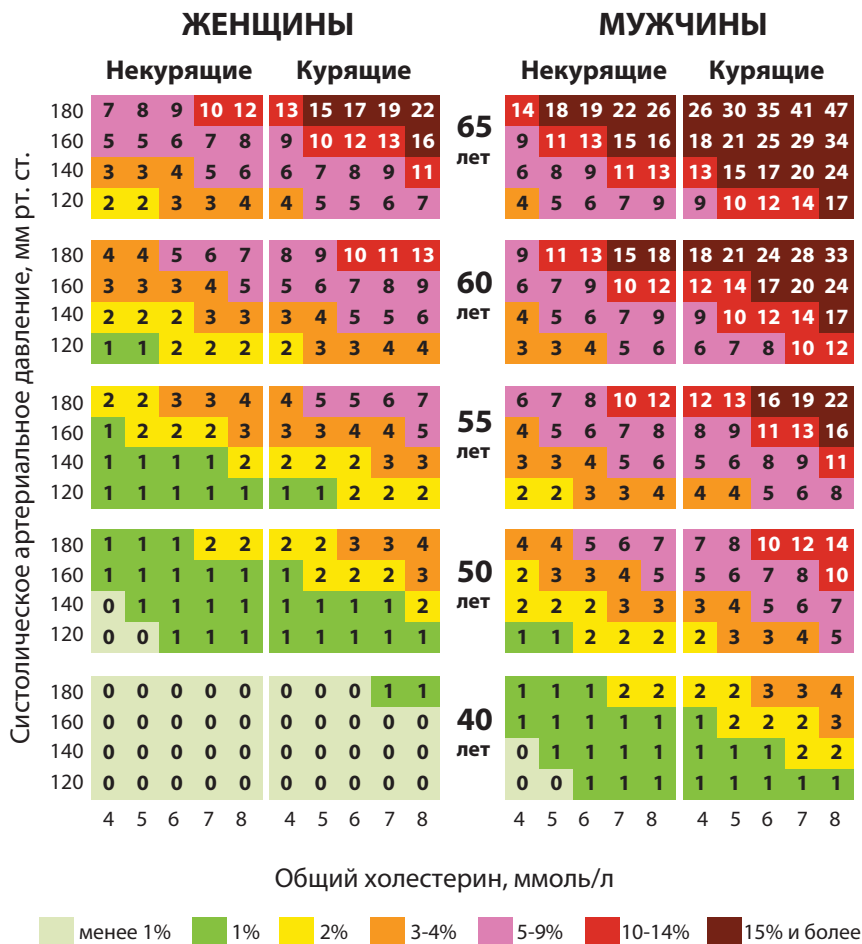
В основе первичной и вторичной **профилактики** ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного АД, курения. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов (ХС-ЛНП, ТГ) и низкий уровень ХС-ЛВП в плазме крови являются одними из важнейших ФР развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Решая вопрос о назначении гиполипидемической терапии, врач оценивает степень коронарного риска, под которым понимают вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет жизни пациента. Для этой цели используются различные оценочные таблицы, в частности, удобна в использовании и широко распространена таблица SCORE (табл. 3). На основании пола, возраста, уровня артериального давления (АД), холестерина крови, статуса курения выделяют степени риска:

- Очень высокий > 10 %
- Высокий – 5–9 %
- Умеренный – 1–4 %
- Низкий < 1 %

Шкала SCORE (табл. 3) предназначена для оценки риска у лиц без клинических проявлений ИБС и других ССЗ. Больные с любыми клиническими (не острыми) проявлениями ИБС или с ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, сахарный диабет (СД) типа 2, СД типа 1 с микроальбуминурией относятся к категории высокого риска, а больные с острым коронарным синдромом (ОКС), больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте, – к категории очень высокого риска. У этих двух групп медикаментозную гиполипидемическую терапию начинают сразу же на фоне немедикаментозной коррекции факторов риска (диета, отказ от курения, мероприятия по снижению массы тела, дозированные физические нагрузки). У больных с умеренным и низким риском (<5%) фатальных осложнений используют специальный алгоритм коррекции нарушений липидного обмена.

ТАБЛИЦА 3. ШКАЛА SCORE.  
РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ В БЛИЖАЙШИЕ 10 ЛЕТ



В Национальной образовательной программе США, посвященной холестерину (ATPIII/NCEP), на основании доказательных клинических исследований был обозначен желательный уровень холестерина для взрослых – ниже 200 мг/дл (<5,18 ммоль/л).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов указан желательный верхний предел холестерина для стран с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – <5,0 ммоль/л.

Аналогичная рекомендация по желательному уровню общего холестерина присутствует в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов.

ТАБЛИЦА 4. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЯ ХС ЛНП ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГИПОДЕЛИМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИИ РИСКА

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов из группы <b>ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО</b> риска целевой уровень ХС ЛНП составляет <1,8 ммоль/л и/или снижение исходного уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$ при невозможности достижения целевого значения.	I	A
У пациентов из группы <b>ВЫСОКОГО</b> риска целевой уровень ХС ЛНП составляет <2,5 ммоль/л.	IIa	A
У пациентов из группы <b>УМЕРЕННОГО</b> риска целевой уровень ХС ЛНП составляет <3,0 ммоль/л.	IIa	C

ТАБЛИЦА 5. ОПТИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛИПИДНЫХ ПАРАМЕТРОВ (ММОЛЬ/Л) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИИ РИСКА

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
<b>ХС ЛНП*</b>	<b><math>\leq 3,5</math></b>	<b><math>\leq 3,0</math></b>	<b><math>\leq 2,5</math></b>	<b><math>\leq 1,8</math></b>
ХС ЛВП**	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2
ТГ	$\leq 1,7$	< 1,7	< 1,7	< 1,7

\* Уровень ХС ЛНП (ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$ . Формула Фридвальда дает точный результат если уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л.

\*\* Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

Врачи должны знать уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию дислипидемии (в зависимости от категории риска) (данные Европейских рекомендаций 2011 г.).

ТАБЛИЦА 6. УРОВНИ ХС ЛНП (ММОЛЬ/Л)

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП (ммоль/л)				
	< 1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	> 4,9
< 1 <b>низкий</b>					
Класс/уровень	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10 %
> 1 и < 5 <b>умеренный</b>					
Класс/уровень	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
> 5 и < 10 <b>высокий</b>					
Класс/уровень					
> 10 <b>очень высокий*</b>					
Класс/уровень		↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Лечение не требуется

Изменить образ жизни

Изменить образ жизни и назначить липиснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут

Изменить образ жизни и назначить липиснижающую терапию

Изменить образ жизни и сразу назначить липиснижающую терапию

\* У больных с ОКС терапия статинами назначается в течении первых 4-х дней пребывания в стационаре вне зависимости от уровня ХС ЛНП.

## Влияние изменения образа жизни на уровень липидов

**Немедикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний** является первым этапом любых профилактических мероприятий. В англоязычной литературе синонимы немедикаментозной профилактики – «изменение жизненных привычек», «изменение стиля жизни» включают:

полный отказ от курения, снижение избыточного веса, диету, расширение физической активности за счет динамических нагрузок, психорелаксацию и медитацию.

Учитывая важность факторов питания в развитии ДЛП, ее коррекцию следует начинать с **диеты**.

Основная цель диеты при ДЛП – снижение уровня ХС и других атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. Соблюдение антиатеросклеротической диеты также будет способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы крови и уменьшению массы тела.

В пищевом рационе рекомендуется ограничить потребление продуктов животного происхождения, богатых ХС и насыщенными жирами: жирных сортов мяса, сала, сливочного масла, сметаны, яичного желтка, жирного сыра, колбасы, сосисок, всех субпродуктов, рыбной икры, креветок, кальмара. Рекомендуется заменить животный жир растительным, поскольку последний богат антиатерогенными ненасыщенными жирами. Полиненасыщенные жиры содержатся в виде омега-6 линолевой кислоты в растительном масле (подсолнечном, кукурузном, хлопковом) и в виде омега-3 альфа-линоленовой кислоты в льняном и соевом маслах. Рыбий жир богат полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей много омега-3 ПНЖК (скумбрия, сардины, тунец, лосось, макрель, сельдь, палтус и т.д.).

Другой важный принцип антиатерогенного питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. В связи с чем рекомендуется употреблять:

- **пищевые волокна** (не менее 30 г в день); они содержатся в большом количестве во фруктах (груши, яблоки, апельсины, персики), ягодах (малина, клубника, черника), овощах (цветная капуста, брокколи, зеленая фасоль) и бобовых (горох, чечевица, фасоль);
- **пектины** (не менее 15 г в день), которые содержатся в свежих фруктах (яблоки, сливы, абрикосы, персики), ягодах (черная смородина) и овощах (морковь, столовая свекла);
- **растительные станолы** (не менее 3 г в день); они содержатся в соевом и рапсовом маслах, экстрактах хвойных масел.

Для профилактики атеросклероза рекомендуется употреблять больше фруктов – не менее 400 г или 5 порций в день: 1 порция = 1 яблоко/1 банан/1 апельсин/1 груша/2 киви/2 сливы/1 столовая ложка сухофруктов/1 большой ломтик дыни или ананаса/1 стакан сока. Количество вареных или свежих овощей в пищевом рационе должно быть не менее 400 г (2 чашки).

Ниже представлены основные принципы диеты, рекомендуемой для профилактики атеросклероза и ДЛП:

- регулярное потребление разнообразных овощей, фруктов (свежие овощи на десерт);
- соотношение между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирами должно составлять 1:1:1;
- умеренное потребление молочных продуктов (снятое молоко, сыр с низким содержанием жира и обезжиренный йогурт);
- рыбе и домашней птице (без кожи) отдавать предпочтение перед мясными продуктами;
- из мясных продуктов выбирать тощее мясо, без прослоек жира;
- употреблять не более 2–3 яиц в неделю (ограничивается употребление желтков, но не белка, который можно не ограничивать);

- алкоголь (лучше красное сухое вино) употреблять с приемом пищи.

**Диетотерапию в ходе первичной профилактики** следует рекомендовать лицам с избыточным весом (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), гиперхолестеринемией, доказанной при повторном измерении, с подтвержденным нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом, стойким повышением артериального давления >120/80 мм рт. ст. **В ходе вторичной профилактики** диета – обязательный компонент всех лечебных мероприятий. Показания к началу диетотерапии весьма широки. Если следовать международным рекомендациям, **60% трудоспособного российского населения нуждается в диетическом лечении нарушений липидного обмена**. Теоретически диетой можно добиться снижения уровня общего холестерина плазмы на 10–15%. В реальных условиях эффект несколько скромнее – диетотерапией удастся снизить уровень холестерина на 3–5% в общей популяции и на 9% у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В рандомизированном исследовании с участием 605 больных среднего возраста после ИМ доказана эффективность «средиземноморской диеты» в профилактике смертности от ИБС в течение 27 мес. (снижение относительного риска 70%). Доказано, что строгое соблюдение диеты с высоким содержанием рыбных продуктов и  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир) в дозе 1 г/сут. в течение 2 лет способно снизить общую смертность (относительный риск снизился на 29%). В другом исследовании 11 324 больных, перенесших инфаркт, рандомизировали на 2 группы и назначали  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты либо плацебо. Через 3,5 года в группе активного лечения было отмечено достоверное снижение общей смертности.



## ПРЕПАРАТЫ, НОРМАЛИЗУЮЩИЕ ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН:

- Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины
- Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб)
- Секвестранты желчных кислот
- Производные фиброевой кислоты (фибраты)
- Никотиновая кислота (ниацин)
- Омега-3-ненасыщенные жирные кислоты

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза ХС – статинов, позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от ССЗ.

## Статины

**Механизм действия.** Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксид-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛНП на своей поверхности.

Действие статинов на уровень ХС-ЛНП является дозозависимым.

Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 6% («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ХС-ЛВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10–15% и повышают уровень ХС-ЛВП на 8–10%.

На основании результатов крупных рандомизированных исследований во многих современных медицинских рекомендациях существенно расширены показания к назначению

статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если ранее лечение статинами рекомендовалось начинать только при гиперлипидемии на фоне неудовлетворительного эффекта длительной (4–6 мес.) диетотерапии, то сейчас статины во многих случаях следует рекомендовать сразу, по результатам первого клинико-лабораторного обследования.

Клинические показания к назначению статинов при стабильной ИБС:

- постинфарктный кардиосклероз
- инсульт в анамнезе
- сахарный диабет
- атеросклероз периферических артерий
- пожилой возраст

Кроме того, критерием эффективности терапии статинами уже сейчас можно считать не только изменение липидограммы (снижение ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л или < 100 мг/дл), но и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений при длительном лечении.

Статины назначают однократно в вечерние часы (т.к. синтез ХС более интенсивно происходит в ночное время)

#### **Побочные эффекты статинов:**

- Боли в животе, запоры, диарея (как правило, не требуют прекращения терапии)

**АЛТ и АСТ (не более, чем превышение в 3 раза верхнего предела нормы),** миалгия, миопатия с повышением КФК более 5 верхних пределов нормы (в этих случаях терапия приостанавливается). Рабдомиолиз – уровень КФК превышает норму в 10 раз, в моче появляется миоглобин, терапия немедленно прекращается.

## **Заболевания печени представляют серьезную проблему в лечении дислипидемии.**

Чаще всего нарушения функции печени проявляются при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая включает жировую дистрофию печени (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и НАСГ с фиброзом (с возможным прогрессированием и исходом в цирроз).

Учитывая гепатотоксический эффект статинов, данная группа препаратов противопоказана больным с заболеваниями печени в активной стадии. На основании того, что сама ДЛП приводит к изменениям функционального состояния печени, при назначении статинов должны учитываться переносимость и стадия НЖБП.

**Больным с ДЛП и стеатозом** возможно назначение статинов.

Для предотвращения гепатотоксического эффекта статинов больным с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии **препаратами урсодеооксихололевой кислоты (УДХК)** в течение 3–6 мес.

Если у больных **с высоким риском развития атеросклероза и НЖБП в стадии стеатогепатита** отмечено повышение трансаминаз **до 3-х норм**, то назначается комбинированная терапия статином и УДХК до нормализации ферментов, а затем переходят на монотерапию статинами и проводят курсы гепатопротективной терапии препаратами УДХК в течение 3–6 мес.

Данные многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили

хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

По литературным данным при комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут. и УДХК 300 мг/сут. в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут., было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС-ЛНП ( $118,8 \pm 8,6$  мг/дл и  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл; соответственно;  $p=0,0034$ ). Сходные данные по снижению уровня ХС-ЛНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. и УДХК в дозе 300 мг/сут., по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут. ( $94,6 \pm 6,1$  мг/дл и  $138,7 \pm 9,0$  мг/дл соответственно,  $p=0,0037$ ).

Данные многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

При **компенсированном циррозе печени** функция печени остается относительно сохранной. Данные клинических наблюдений показывают, что фармакокинетика статинов не изменена у больных с циррозом печени класса А (по классификации Child's).

**Статины противопоказаны лишь при декомпенсированном циррозе**, при котором функция печени существенно нарушена.

Сотрудниками ЦНИИГ [6] проводилось исследование по изучению динамики липидного спектра и биохимических показателей плазмы крови на фоне 3-месячного курса терапии УДХК у больных с неалкогольным стеатогепатитом, в котором

доказана коррекция нарушений липидного обмена и нормализация функции печени как при монотерапии УДХК, так и в комбинации со статинами.

ТАБЛИЦА 7. ОТЛИЧИЕ УРСОФАЛЬКА ОТ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ УДХК

Параметр	УРСОФАЛЬК® (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	4 года	УДХК в УРСОФАЛЬКЕ более стабильна, что свидетельствует о более совершенной технологии производства
Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ капсулы 250 мг</li> <li>■ суспензия 250 мг/5мл</li> <li>■ таблетки 500 мг</li> </ul>	Только капсулы или только таблетки	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Постоянное совершенствование технологии изготовления препаратов и разработка новых лекарственных форм</li> <li>➔ Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение</li> </ul>
Число научных исследований* (по данным Medline)*	3994	Единичные	➔ Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для УРСОФАЛЬКА
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе** и США***	Да	Нет	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Именно УРСОФАЛЬК® был первым препаратом УДХК в Европе</li> <li>➔ Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности УРСОФАЛЬКУ</li> </ul>

\* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>  
 \*\* EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RM5c, June 2009  
 \*\*\* По данным FDA, www.fda.gov

ТАБЛИЦА 8

**Высокое содержание урсодезоксихолевой кислоты в желчи обеспечивает более быстрый и стойкий клинический эффект лечения**

**Содержание УДХК в пузырной желчи после приема биоэквивалентных препаратов УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела\***

Другие ЖК  
 УДХК

Урсофальк® – референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты

- первый препарат УДХК в Европе и России
- производится в Германии из европейской субстанции
- обеспечивает самую высокую концентрацию УДХК в желчи\*

Исследования биоэквивалентности препаратов УДХК демонстрирует ее сходную концентрацию в крови

↓

В печени и желчном пузыре, где действует УДХК, ее концентрация может отличаться даже при приеме одинаковой дозы биоэквивалентных препаратов

↓

Содержание УДХК в пузырной желчи при приеме Урсофалька самое высокое

↓

Уверенный эффект даже при использовании минимальной дозы

Более быстрое растворение конкрементов

\* По Stiechl et al. Gastroenterology 1980; 79:1192-8; Angelin et al. Eur J Clin Invest 1986; 16:169-77; Nakagawa et al. Hepatology 1990; 12:322-34

УДХК способствует вытеснению токсичных желчных кислот (ЖК) за счет захвата рецепторов в подвздошной кишке, стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, снижает литогенность желчи, дает холеретический, антиапоптический, антифибротический и цитопротективный эффекты. Она снижает всасывание холестерина (ХС) в кишечнике, синтез ХС в печени и экскрецию его в желчь.

Препарат УДХК, урсофальк, в капсулах и таблетках производится в Германии с 1979 года на заводе Losan Pharma (владелец «Доктор Фальк Фарма ГмбХ») с применением наиболее современных технологий и оптимальной субстанции, что позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими препаратами УДХК; срок хранения урсофалька – 5 лет, в отличие от аналогов – 4 года. Разнообразные формы выпуска препарата (капсулы, суспензия, таблетки) позволяют индивидуально подобрать больному удобную для него форму лечения.

Начиная с 1979 года проведено большое количество исследований по изучению клинической эффективности УДХК (на сегодняшний день опубликовано около 4 тысяч научных работ). Кроме того, многие из них в Европе проводились с применением урсофалька. В связи с этим урсофальк является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе. Это значит, что для регистрации другие препараты УДХК в Евросоюзе должны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности урсофальку. При сравнении содержания УДХК в пузырной желчи даже при использовании одинаковых доз биоэквивалентных препаратах оказалось, что наибольший ее процент (64%) содержится в Урсофальке, что обеспечивает высокую терапевтическую активность данного препарата.

Урсофальк также с успехом применяется в России и за рубежом для растворения холестериновых камней в желчном пузыре (ЖП). При лечении больных холестерозом ЖП отмечалось лишь недостоверное снижение уровня ХС в крови. Однако есть свидетельства успешного гипохолестеринемического действия УДХК, полученные еще 20–25 лет назад. Также имеются данные о способности снижать уровень общего ХС в крови при длительном (двухгодичном) лечении больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ). Были отмечены не только снижение уровня ОХС в крови, но и нормализация уровня щелочной фосфатазы и активности трансаминаз. За последнее десятилетие в целом ряде работ сообщалось о гиполипидемическом эффекте УДХК у пациентов с желчнокаменной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, токсическими гепатитами, хроническими вирусными гепатитами В и С.

Некоторые авторы отдают предпочтение комбинированной терапии УДХК со статинами при сочетании хронических заболеваний печени и сердечно-сосудистых заболеваний.

У многих пациентов с абдоминальной ишемической болезнью (АИБ) дислипидемия сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени, которая исходно сопровождается цитолитическим синдромом, ограничивающим применение высоких доз статинов, даже при ожидаемом явном эффекте в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому гепатопротекция урсофальком и потенцирование гиполипидемического влияния низкодозовой терапии статинами приобретают особое значение. Профессор Ойноткинова О. Ш. с сотрудниками провела исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии, включающей

урсофальк (Dr Falk Pharma GmbH, ФРГ) и малые дозы статины, а также влиянию на клиническое течение и показатели липидного состава крови у больных абдоминальной ишемической болезнью [7].

На протяжении всего периода лечения авторами отмечены высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность указанной комбинации.

## **Эзетимиб**

**Эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС в кишечнике** – избирательно снижает уровень ХС ЛПНП, селективно ингибирует абсорбцию холестерина (в т.ч. фитохолестерина) в кишечнике (на границе щеточной каемки тонкого кишечника). В отличие от секвестрантов желчных кислот эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот и в отличие от статинов не ингибирует синтез холестерина в печени. При поступлении в тонкий кишечник замедляет всасывание холестерина, что приводит к уменьшению поступления его из кишечника в печень.

Возможна монотерапия при непереносимости статинов или в комбинации со статинами у больных с очень умеренной гиперхолестеринемией.

Таблетки 10 мг рекомендуется принимать 1 раз в день вне зависимости от приема пищи и времени суток.

### **Осложнения:**

- боли в спине
- артралгии
- слабость
- повышение сывороточных трансаминаз



## Фибраты

**Механизм действия.** Фибраты понижают уровень свободных жирных кислот в плазме крови благодаря преимущественному действию на метаболизм ЛПОНП; их основным эффектом является понижение уровня ТГ.

В различных исследованиях показано, что фибраты снижают:

- уровень ТГ на 30–50%
- ХС ЛПНП – 10–20%

Повышают:

- уровень ХС ЛПВП – на 10–20%
- Ципрофибрат 100 мг 1–2 раза в день  
Фенофибрат 145–200 мг 1 раз в день

Назначают препарат с утренним приемом пищи, так как синтез липопротеинов, богатых ТГ, происходит в утренние часы.

Побочные эффекты: боли в животе, обострение желчно-каменной болезни, миалгии и миопатии, алопеция (редко), импотенция (редко).

## Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (Эндурацин). Тенденция к снижению смертности, отмечавшаяся за 5 лет наблюдения на фоне приема ниацина, оказалась статистически недостоверной. Важным преимуществом этой группы лекарственных средств является относительно низкая их стоимость по сравнению с другими гиполипидемическими препаратами. В настоящее время чаще всего применяются медленно высвобождающиеся формы никотиновой кислоты. Они обеспечивают более длительное и постепенное высвобождение активного соединения и обуславливают значительное снижение побочных эффектов.

К этим препаратам относятся:

- соединение никотиновой кислоты с полигелем;
- никотиновая кислота в капсулах с инертным наполнителем;
- никотиновая кислота в матрице из тропического воска (препарат эндурацин, который нашел наиболее широкое применение в дозе 500 мг три раза в день).

В дозе 2–4 г/с (в 2–3 приема) снижает:

- уровень ТГ – на 20–30%
- ХС ЛПНП – на 10–20%

Повышает:

- уровень ХС ЛПВП – на 15–20%

В России зарегистрирована пролонгированная форма никотиновой кислоты – Эндурацин

- в дозе 1,5 г/с (в 3 приема)

Эффективность этих препаратов также несколько различается. По данным Figge с соавт. (1988), биодоступность препаратов ниацина пролонгированного действия, имеющих восковую матрицу, почти в два раза выше, чем с дозированным высвобождением. Поэтому эффективность эндурацина в дозе 1500 мг в сутки в отношении ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, по данным Д. Кинана, была даже большей, чем при приеме 3000 мг ниацина с пролонгированным высвобождением.

Крупномасштабные исследования по сравнению характеристик эффективности, дозировки, побочных эффектов различных пролонгированных форм никотиновой кислоты до настоящего времени отсутствуют.

Максимальная суточная доза препаратов никотиновой кислоты не должна превышать 6 г, а для эндурацина – 3 г. Увеличение дозы не приводит к улучшению результатов, а

количество побочных эффектов при этом может увеличиваться. Общая особенность всех препаратов никотиновой кислоты – это необходимость постепенного повышения дозы под контролем уровня показателей липидного обмена даже при хорошей их переносимости. Чаще всего лечение начинается с дозы 500 мг в сутки в течение недели, затем 500 мг два раза в день в течение еще 1–3 недель, а затем происходит коррекция дозы в зависимости от показателей липидного обмена. Для уменьшения побочных реакций препараты применяют во время еды, ограничивают употребление горячих напитков, а также при появлении первых признаков гиперемии добавляют небольшие дозы аспирина (100–325 мг), что помогает уменьшить эти проявления в первые 3–4 дня до последующего полного их исчезновения.

Наиболее часто встречающиеся **побочные эффекты** при приеме ниацина – это чувство жара в виде «приливов» и кожный зуд, а также чувство гиперестезии и парестезии; запоры, диарея, головокружение, сердцебиение, нарушение аккомодации, сухость кожных покровов или нарушение ее пигментации. Все эти побочные эффекты составляют от 2 до 7%. Никотиновая кислота противопоказана у больных сахарным диабетом и подагрой.

### **Омега-3-ненасыщенные жирные кислоты**

Гиполипидемическое действие заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой и низкой плотности, в улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи.

Омакор (84% очищенных ПНЖК) назначают 1 г/сутки.

Побочные эффекты:

- Диарея;

- Повышенная кровоточивость при одновременном приеме с антикоагулянтами.

Приведем примеры (особенности) коррекции нарушений липидного обмена в отдельных группах населения.

### **Женщины до 45–50 лет**

Имеют значительно меньший риск развития атеросклероза, чем мужчины. Беременным статины не назначают. Молодым женщинам, страдающим семейной ГХС, гиполипидемическая терапия необходима.

**Женщины живут в климактерическом периоде** треть своей жизни. Эта категория пациентов требует совместного лечения у кардиологов, терапевтов и гинекологов.

Кардиолог и терапевт подбирают максимально безопасный и эффективный препарат, учитывая всю сопутствующую накопившуюся патологию женщины.

После менопаузы терапия ГЛП у женщин проводится также, как у мужчин, но дозы статинов назначают ниже, чем мужчинам.

Гормонозаместительная терапия для профилактики ИБС не рекомендуется из-за повышенного риска тромбоэмболии легочной артерии и инсульта.

### **Сахарный диабет**

В отличие от гипогликемических препаратов применение ингибиторов ГМГКоА редуктазы ассоциируется с положительным эффектом на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом [8]. Скандинавское исследование 4S – наиболее известное исследование по оценке влияния длительной терапии препаратом из группы статинов (симвастатином) на риск коронарных событий

у больных ИБС. В ретроспективно выделенной подгруппе больных ИБС с сахарным диабетом ( $n=202$ ) применение симвастатина снизило риск основных коронарных событий (коронарной смерти и не фатального инфаркта миокарда) на 55% ( $p=0,002$ ), а у больных ИБС без сахарного диабета на 32% ( $p=0,0001$ ), общая смертность на 43% и 29% соответственно. Когда результаты этого исследования были проанализированы с применением новых диагностических критериев Американской Диабетической Ассоциации, оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ( $p=0,001$ ) у больных с диабетом ( $n=251$ ) и на 38% ( $p=0,003$ ) у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам ( $n=343$ ). Таким образом, в 4S было получено первое, основанное на результатах многоцентрового рандомизированного исследования указание на то, что снижение общего ХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС. Было продемонстрировано также, что абсолютная польза снижения липидов и липопротеинов у диабетиков выше, чем у лиц без диабета. Результаты 4S были подтверждены в исследовании CARE, в котором у 976 больных с диабетом (23% от общего количества включенных в исследование) при длительной терапии правастатином риск коронарных событий снизился на 25% ( $p=0,001$ ), у больных ИБС без диабета на 23% ( $p=0,012$ ) [9]. В AFCAPS включались практически здоровые люди с нерезко повышенным уровнем ХС ЛПНП, у части из них уже были признаки сахарного диабета. И в этом исследовании уменьшение числа осложнений атеросклероза (сумма случаев смерти от ИБС, инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии) было более выраженным у больных с диабетом (43% по сравнению с 26% у лиц без диабета) [10]. Таким образом, применение статинов оказалось эффективным и в первичной профилактике ИБС при диабете с умеренно повышенным ХС ЛПНП.

Эти данные позволяют рассматривать ингибиторы ГМГКоА как препараты выбора для гиполипидемической терапии при первичной и вторичной профилактике ИБС у больных с диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам.

Злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении анализа уровня липидов, используемого в клинической практике, так как уровень ХС-ЛПНП остается в нормальных пределах.

Повышенный уровень ТГ или сниженный уровень ХС-ЛПВП встречаются примерно у 50% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Изменения липидного профиля «опережают» развитие сахарного диабета на несколько лет и часто наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, метаболическим синдромом.

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных сахарным диабетом:

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеванием почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП (минимум на 30%) при помощи статинов (в некоторых случаях показана комбинированная терапия – статин + эзетимиб), независимо от исходной концентрации ХС ЛНП.	I	C
У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет <1,8 ммоль/л; дополнительными целями терапии являются уровни ХС не-ЛВП <2,6 ммоль/л и апо В <80 мг/дл.	I	B
У пациентов с СД 2-го типа без других ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л. Дополнительными целями лечения является достижение ХС не-ЛВП <3,3 ммоль/л и апо В <100 мг/дл.	I	B

**У больных сахарным диабетом 2-го типа моложе 40 лет** проведение гиполипидемической терапии нецелесообразно в следующих ситуациях:

- с коротким стажем лечения
- без каких-либо жалоб
- без других ФР
- с уровнем ХС-ЛПНП менее 2,5 ммоль/л

**Дислипидемия при гипотиреозе** характеризуется повышением в сыворотке уровня ЛПОНП и ЛПНП, что обусловлено дефицитом тиреоидных гормонов, снижением содержания рецепторов ЛПНП в печени, уменьшением печеночной экскреции холестерина [11].

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Стратегия одновременного снижения АД и коррекции липидных нарушений позволяет существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Гиполипидемические средства не оказывают прямого влияния на уровень АД, однако вторичная дислипидемия – повышение содержания триглицеридов и снижение уровня холестерина ЛПВП – возможна на фоне приема некоторых гипотензивных препаратов.

Например, бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики неблагоприятно влияют на уровень липидов, но этот эффект зависит от дозы препаратов и продолжительности лечения.

Альфа-блокаторы, ингибиторы АПФ и диуретик индапамид могут вызывать благоприятные изменения в уровне липидов.

В новых европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2013) указаны целевые уровни ХС ЛПНП при терапии статинами (табл. 9).

### Лечение дислипидемий у больных пожилого и старческого возраста

Лицам пожилого возраста, страдающим ИБС и ДЛП, показана гиполипидемическая терапия статинами.

ТАБЛИЦА 9. КОРРЕКЦИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ АГ ФАКТОРОВ РИСКА

Рекомендации	Класс	Уровень
Необходимо использовать статины при умеренном и высоком риске для достижения холестерина ЛПНП 3 ммоль/л	I	A
У пациентов с ИБС рекомендуется при использовании статинов достигнуть уровня ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л	I	A

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357

Это продемонстрировано в исследовании PROSPER (PravasTatin in elderly individuals at risk of vascular disease), которое показало, что применение правастатина в дозе 20–40 мг/сутки в течение 3 лет у пожилых лиц (70–82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо.

В скандинавском исследовании 4S, которое включало свыше 4000 больных, принимавших симвастатин, 1021 больной был в возрасте старше 65 лет, то есть пациенты этой возрастной группы составляли 23% от общего числа наблюдаемых. Половина обследованных получала лечение симвастатином, вторая половина больных получала плацебо. Авторы исследования выявили, что статины так же эффективны в лечении пациентов старше 65 лет, как и в лечении более молодых больных.



Показано, что частота новых и повторных случаев острого коронарного синдрома в возрасте старше 65 лет по сравнению с возрастной группой 45-64 года в 2 раза выше среди мужчин и более чем в 4 раза среди женщин [Heart And Stroke Statistical Update 1999. American Heart Association]. Однако положительное влияние статинов у лиц старшего возраста снижением риска только коронарных событий не ограничивается. Анализ результатов крупных исследований (к сожалению, большинства из них ретроспективный) показал, что эти средства способны уменьшить риск возникновения цереброваскулярных событий, в том числе инсультов. Как известно, наряду с ИБС эти события – важнейшая причина инвалидизации пожилых людей.

Кроме этого, пожилые больные подвержены большему риску побочных явлений при приеме лекарственных средств. Следует отметить, что начинать нормализацию нарушений липидного обмена рекомендуется с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности, коррекции других факторов риска. При безуспешности перечисленных мероприятий, проводимых в течение 3 месяцев, рекомендуется назначать медикаментозную терапию, начиная с минимальной дозы, постепенно титруя до необходимой, возможна комбинация с другими препаратами. Контроль ферментов не реже 1 раза в месяц.

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины назначают пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ, по тем же показаниям, что и пациентам молодого возраста.	I	B
У пациентов пожилого возраста часто встречаются сопутствующие заболевания, которые могут влиять на фармакокинетику лекарств, поэтому липидснижающую терапию начинать с низкой дозы препарата с постепенным ее увеличением до оптимальной.	I	C

Назначение статинов возможно пациентам пожилого возраста, не страдающим ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного выраженного фактора риска помимо возраста.

IIb

B

Гиполипидемическую терапию не рекомендуется проводить в следующих случаях:

- детям до 12 лет\*;
- беременным и кормящим женщинам;
- пожилым больным с тяжелыми нарушениями когнитивной функции, когда контроль со стороны родственников или медицинского персонала за адекватным приемом препарата невозможен;
- в случаях индивидуальной непереносимости (тяжелые кожные реакции, упорные нарушения функции желудочно-кишечного тракта);
- имеющим активные воспалительные и тяжелые хронические заболевания печени, сопровождающиеся повышением печеночных ферментов АЛТ и АСТ в 2 раза выше верхнего предела нормы;
- тяжелые миопатии с повышением уровня КФК более 5 верхних пределов нормы;
- фибраты противопоказаны больным с клиническими проявлениями желчно-каменной болезни и нарушением функции почек (креатинин > 300 дмоль/л);

Эффективность различных гиполипидемических препаратов представлена в табл. 10.

На наш взгляд, очень важно при лечении больного использовать принцип «многоцелевой монотерапии» [12], т.е. применение одного препарата с несколькими точками приложения. Одним из таких препаратов является псиллиум (мукофальк) – препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский).

ТАБЛИЦА 10. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ\*

Антигиперлипидемические препараты	ЛПНП %	Триглицериды %	ЛПВП %
Статины	↓ 18–55	↓ 7–30	↑ 5–15
Никотиновая кислота	↓ 5–25	↓ 20–50	↑ 15–35
Фибраты	↓ 5–20	↓ 20–50	↑ 10–20
Секвестранты желчных кислот	↓ 17–30	↓ 0–5	↑ 3–5
Рыбий жир	↓ 0–5	↓ 20–50	↑ 0–5
Фитостеролы	↓ 10–15	↓ 0–5	↑ 0–5
Псиллиум ( <i>Plantago ovata</i> )	↓ 10–15	↓ 0–5	↑ 0–5

\* Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov; 4(11): 1901-38.

Препарат, формально относящийся к группе слабительных средств, является уникальным по своему составу источником пищевых волокон. Пищевые волокна псиллиума (мукофалька) состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника:

*Фракция А (30%)* – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие.

*Гель-формирующая фракция В (55%)* (высоко разветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты, снижая уровень холестерина; обеспечивает также «смазывание»

стула при запоре, при диарее – обеспечивает закрепляющий эффект за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

*Фракция С (15%)* – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция. Она обеспечивает замедление эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома) и пребиотическое действие: эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника.

Мы проводили комплексное открытое проспективное плацебо-неконтролируемое клиническое исследование: обследование и лечение 87 больных в возрасте от 43 до 86 лет с неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью ободочной кишки (ДБ) и нарушением липидного обмена с последующим динамическим наблюдением за этой группой больных в течение 18 месяцев [13]. Средний возраст больных  $66,1 \pm 8,7$  года, преобладали женщины – 66 больных (75,8%).

До начала исследования у 78% пациентов с гиперлипидемией были зарегистрированы следующие средние значения липидного профиля: общий холестерин (ОХ)  $7,8 \pm 1,24$  ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $4,31 \pm 0,76$  ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $1,39 \pm 0,27$  ммоль/л, повышение уровня триглицеридов (ТГ) выявлено у 12 больных (13,8%) до  $2,16 \pm 0,9$  ммоль/л. В соответствии с классификацией гиперлипидемий (Д. Фредриксона) у 39 больных определен IIa и у 15 больных – IIb тип гиперлипидемии.

Только 27,9% больных с гиперлипидемией постоянно принимали статины, что демонстрирует недостаточную приверженность к лечению; остальные больные проходили «курсовое» лечение гиполипидемическими препаратами. Среди больных, постоянно получающих лечение статинами (преи-

мощественно аторвастатин и розувастатин в средней дозировке 20 мг/сут.), целевой уровень липидов не достигнут ни у кого, а у 7 пациентов выявлено повышение трансаминаз печени до 1,5–2 норм (АЛТ  $63,1 \pm 7,1$  Е/л, АСТ  $54,3 \pm 9,8$  Е/л).

Рекомендованная доза псиллиума для снижения уровня холестерина составляет 10–20 г в день во время еды (что соответствует 3–6 пакетикам мукофалька в день). Начальная доза препарата с целью нормализации стула составила 2 пакетика в день по схеме. Для пациентов с запором предложена схема с разведением порошка в одном стакане воды и последующим приемом еще 200 г жидкости. Для пациентов с неустойчивым стулом или диареей – прием сухого порошка с пищей. При отсутствии нормализации стула в течение 2–4 дней доза псиллиума увеличивалась на 1 саше. У большинства больных нормализация стула отмечена на фоне приема 3 саше в день. Максимальная доза в нашем исследовании для преодоления упорного запора у 1 больного составила 6 саше в день.

На фоне приема мукофалька в течение 18 месяцев ни у одного пациента не отмечено побочных эффектов (усиления изжоги, метеоризма и др.), требующих отмены препарата. Около трети больных отмечали небольшое вздутие в первые дни приема мукофалька, не снижающее качество жизни и купировавшееся самостоятельно без изменения дозировки препарата. При лечении запоров ежедневного стула на фоне приема мукофалька удалось достичь у 53 больных из 60, у оставшихся регулярный стул 1 раз в 2 дня. При нормализации стула больные отмечали купирование (28 пациентов) или значительное снижение (32 больных) болевого синдрома. У 37 пациентов в завершении лечения отсутствовали активные жалобы на метеоризм.

При оценке липидного спектра у больных с гиперхолестеринемией через 12 и 18 месяцев подтвержден сохраняющийся гиполипидемический эффект мукофалька (табл. 11).

ТАБЛИЦА 11. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ

Ммоль/	До лечения	12 мес.	18 мес.
ОХ	7,8±1,24	6,14±0,3 (p<0,03)	6,02±0,6
ХС ЛПНП	4,31±0,76	3,31±0,08(p<0,05)	3,26±0,12
ХС ЛПВП	1,39±0,27	1,56±0,9(НД)	1,44±1,001
ТГ	2,16±0,9	2,36±0,5	2,09±0,36

Уровень ТГ статистически достоверно не изменялся. Повышение ХС ЛПВП также не достоверно.

Учитывая выраженный липидснижающий эффект мукофалька, через 3 месяца от начала исследования больным, принимающим статины, у которых отмечено повышение трансаминаз, доза статинов была снижена вдвое (при условии регулярного приема 3 саше мукофалька ежедневно). Контрольная оценка показателей липидного спектра крови и трансаминаз проводилась спустя 3 мес. (через 6 мес. от начала исследования). Результаты представлены в табл. 12.

ТАБЛИЦА 12. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ И МУКОФАЛЬКОМ

	ОХ ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ТГ ммоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л
Статины (до лечения)	6,62±0,73	4,16±0,26	1,12±0,13	2,54±0,23	63,1±7,1	54,3±9,8
Статины+ мукофальк (контроль через 3 мес)	5,44±0,13 (p<0,03)	2,96±0,12 (p<0,05)	1,32±0,2 (НД)	2,26±0,17	58,3±4,1	53,9±3,9
½ дозы статинов+ мукофальк (контроль через 6 мес)	5,66±0,08 (p<0,05)	3,01±0,07 (p<0,05)	1,33±0,11	2,32±0,24	41,0±1,7 (p<0,05)	39,1±0,9 (p<0,05)

Из данных, приведенных в табл. 12, видно, что при снижении дозы статинов вдвое при условии регулярного приема мукофалька и отсутствии значимых изменений в липидном спектре крови показатели трансаминаз печени нормализуются, что свидетельствует о синергизме этих препаратов.

Гиполипидемический эффект мукофалька можно объяснить тем, что образующаяся в тонкой кишке гелеформирующая фракция связывает желчные кислоты, вследствие чего снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови. Кроме того, потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- $\alpha$ -гидроксилазу холестерина, это приводит к повышенному образованию желчных кислот из холестерина и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие, повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция ЛПНП-холестерина из крови, что проявляется снижением уровня холестерина в плазме крови. Растворимые объем-формирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина. [14,15]. Кроме того, в исследовании продемонстрировано, что одновременный прием мукофалька и статинов позволяет снизить дозу последних без ущерба их эффективности при нормализации показателей трансаминаз печени.

Эффективность псиллиума в профилактике атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний настолько высока, что с 1998 года его применение рекомендовано FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией, а в 2003 году данные рекомендации

подтверждены Европейским медицинским агентством.

Есть данные о выраженном гипохолестеринемическом эффекте УДХК у пациентов с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). Распространенность МС может достигать 24%, т.е. практически у каждого 4-го взрослого человека выявляется данный симптомокомплекс. В последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии.

Согласно Рекомендациям ВНОК (2010) **основным критерием метаболического синдрома** является абдоминальное ожирение (АО) (ОТ > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин).

**К дополнительным критериям относятся:**

- АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст.,
- ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л,
- ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин,
- ТГ > 1,7 ммоль/л,
- гипергликемия натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л,
- НТГ – глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л

Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома.

**Органы пищеварения** имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии



толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС. Однако состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало известны клиницистам. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника).

В развитии **заболеваний органов пищеварения** и компонентов метаболического синдрома значительную роль отводят хроническому стрессу. Длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, соответственно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина, увеличение секреции соляной кислоты обкладочными клетками. Нарушение функции печени ведет к атерогенной дислипидемии («атеросклероз – болезнь гепатоцита»), но так как печень одновременно является и органом-мишенью, то это выражается в развитии неалкогольной жировой болезни печени. За последние 10–15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточным весом и у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США неалкогольный стеатогепатит диагностируется очень часто – на него приходится почти 70% заболеваний печени (Consensus Conference of the NIH, USA, 1998). Впервые картина поражения печени, подобная имеющейся при алкогольном гепатите, у лиц, не

употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, описана Ludwig J. в 1980 г. Дальнейшая разработка данной проблемы позволила выявить тесную связь неалкогольной жировой болезни печени с ожирением, особенно висцеральным и ИР. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют индекс массы тела на 10–40% превышающий нормальный. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивают риск развития НАСГ.

Таким образом, пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития НАЖБП. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне сахарного диабета, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, такие как хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря, желчнокаменная болезнь. Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеидов в крови. В результате этого синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза.

В настоящее время остаются неудовлетворительными результаты лечения больных с ожирением. Для многих больных оказывается непреодолимым само соблюдение диеты в виду резкого снижения качества жизни. В этой связи актуален поиск диетических модификаторов – продуктов питания,

применение которых позволяет существенно улучшить переносимость диеты и/или оптимизировать порядок ее назначения.

Выявленная сильная отрицательная корреляция между потреблением вегетарианских рационов и смертностью в результате ишемической болезни сердца побудила исследователей более детально оценить влияние пищевого рациона на изменение обмена липидов и развитие патологии сердечно-сосудистой системы.

Многочисленные исследования выявили воздействие пищевых волокон (ПВ) на различные звенья метаболической цепи.

Имеются отдельные исследования, показывающие, что дефицит в питании пищевых волокон (ПВ) значительно повышает риск развития ожирения. И, с другой стороны, обогащение диеты ПВ при сопоставимой калорийности достоверно улучшает ее переносимость. Пациенты насыщаются меньшим количеством пищи, лучше соблюдают предписания врача-диетолога.

Группа исследователей из НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара) [16] в своем отчете представили данные об изучении влияния препарата мукофальк на основные показатели липидов крови у больных с метаболическим синдромом.

Данные, полученные в ходе этого исследования, свидетельствуют о благоприятном влиянии мукофалька на показатели липидов плазмы как у больных с атеросклерозом, находящихся на стационарном лечении, так и у амбулаторных пациентов, страдающих ожирением и получающих комплексную терапию, направленную на снижение избыточной массы тела. Включение в терапию пациентов с ожирением препарата мукофальк улучшает эффект снижения избыточной мас-

сы тела (увеличивается по сравнению с контролем процент пациентов с хорошим результатом похудения – снижение ИМТ в ходе терапии более чем на 10%).

Эффективность применения ПВ при лечении тучности обусловлена следующими факторами:

- снижением усвояемости энергии рациона с 94,5 до 92 %;
- наполнением желудка и поддержанием чувства насыщения;
- удлинением времени опорожнения желудка;
- изменением моторики тонкой кишки (время транзита химуса и его перемешиваемость);
- изменением профиля pH;
- освобождением желудочно-кишечных гормонов;
- изменением полостного пищеварения;
- изменением всасывания в кишечнике;
- нормализацией липидно-углеводного обмена.

Общие этиологические факторы, такие как питание, бедное клетчаткой и клетчатками оболочками, малоподвижный образ жизни, способствуют развитию **запоров** и содействуют ожирению.

### **Ведущие патогенетические подходы к терапии НАЖБП и МС**

- Снижение веса тела
- Нормализация уровня глюкозы в крови при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к глюкозе, а также уменьшение инсулинорезистентности
- Коррекция липидного профиля (снижение уровней холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности)
- Включение пищевых волокон в ежедневный рацион, главным образом растворимых волокон, которые замедляют

желудочную эвакуацию (овощи, фрукты, пищевые модификаторы)

- Нормализация микрофлоры кишечника для уменьшения «оксидативного стресса»

### **ПВ и сахарный диабет**

Проведенными исследованиями установлено:

- при высоком содержании ПВ в диете увеличивается время всасывания углеводов из ПК, что приводит к более эффективному использованию углеводов периферическими тканями;
- из ПВ различного происхождения положительное влияние оказывали только волокна из хлебных злаков;
- волокна из фруктов и овощей подобным действием не обладали;
- ПВ (гуар) тормозят всасывание глюкозы в кишечнике;
- овощи в меньшей степени способствуют повышению гликемии, чем крупы или картофель;
- ПВ тормозят секрецию интестинальных гормонов и ингибируют действие некоторых антинутриентов, что способствует снижению глюкозурии и кетоацидоза, уменьшает потребность в инсулине.

Таким образом, ПВ могут модифицировать углеводный обмен путем изменения транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке, замедления всасывания простых углеводов, стимуляции гликолиза и изменения инкреции инсулина и интестинальных гормонов.

Несмотря на современные достижения в терапии рассматриваемой категории больных, ее эффективность далека от желаемой. Возможно, это связано с недооценкой других факторов, участвующих в развитии МС, в частности, роли кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания. Доказано, что

кишечная микрофлора участвует не только в биотрансформации желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в процессе энтерогепатической циркуляции, но и в синтезе и разрушении экзогенных и эндогенных липидов различных классов. В связи со сказанным представляется целесообразным проведение мероприятий, направленных на коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника. Из всех препаратов, которые могут быть использованы с этой целью, наиболее предпочтительными являются лекарственные средства на основе пищевых волокон. Последние, кроме выраженных метаболических эффектов, реализуемых через расщепление полисахаридов микроорганизмами с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), отличаются водоудерживающей способностью, катионообменными и адсорбционными свойствами, чувствительностью к бактериальной ферментации в толстой кишке. Помимо этого, ПВ замедляют эвакуацию пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивают потребление высокоэнергетизированной пищи и способствуют снижению избыточной массы тела.

Профессор М. Д. Ардатская с сотрудниками в работе по комплексной оценке эффективности пролонгированного (6 мес.) приема псиллиума (мукофальк) у больных с метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии доказала, что введение в комплексную терапию мукофалька резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние препарата на снижение массы тела, регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощачевой гликемии и липидного профиля у пациентов с МС проявляется на третьем месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения [17]. Мукофальк обладает свойствами диетического модификатора.

При приеме препарата перед основными приемами пищи, он, возможно, увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и, тем самым, снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Возможно, что на фоне приема препарата перед едой благодаря ускорению времени насыщения, улучшается соблюдение пациентами предписанной им диеты.

Полученные данные позволяют рекомендовать назначение мукофалька по одному саше два раза в день за 10–15 минут перед основными приемами пищи (обед и ужин) в составе комплексной терапии (диета, тонизирующие упражнения, при необходимости – психологическая коррекция) пациентам с ожирением, неосложненным или осложненным дислипидемией.

Для решения вопроса о выборе препарата при нарушении липидного обмена в практике терапевта и гастроэнтеролога необходимо учитывать как причину данной патологии, так и сопутствующие заболевания.

На примере применения псиллиума (мукофалька) мы постарались показать возможность использования системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем.

## В заключение приведем ответы на наиболее часто задаваемые врачами вопросы

### *Когда нужно оценивать эффект гиполипидемических препаратов?*

Ответ на лечение гиполипидемическими препаратами можно оценивать через 6–8 недель после начала приема статинов или увеличения дозы препарата, результаты использования фибратов или изменения образа жизни могут стать наглядными позднее. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение обследования через 6–12 мес., хотя выбор таких сроков является произвольным, минимальный объем обследования включает определение уровня ОХ, более детальная информация будет получена при полном исследовании липидного профиля, включая определение уровня Х-ЛПВП, ТГ и Х-ЛПНП.

### *Как часто следует контролировать уровень липидов?*

- Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1–2 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например развитие ОКС.

### *Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения?*

- Через 8 ( $\pm 4$ ) нед. после начала приема лекарств
- Через 8 ( $\pm 4$ ) нед. после изменения режима терапии до достижения целевых значений контрольных показателей



***Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина?***

- Один раз в год (за исключением случаев, когда наблюдаются проблемы с соблюдением указаний врача или возникают другие специфические причины для более частого выполнения анализов)

***Как часто следует контролировать уровень печеночных ферментов (АЛТ) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?***

- Перед началом лечения
- Через 8 нед. после начала лекарственной терапии или после любого повышения дозы лекарственных средств
- После этого один раз в год, если уровень печеночных ферментов  $< 3$  ВГН

***Что делать в случае повышения уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?***

Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН:

- Продолжать лечение.
- Повторно проверить уровень ферментов через 4–6 нед.

Если уровень ферментов превышает 3 ВГН:

- Прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4–6 нед.

Отдельным вопросом является влияние регулярного мониторинга уровня липидов на отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни или приема лекарственных препаратов. В ряде клинических исследований было обнаружено положительное влияние такого регулярного обследования на приверженность паци-

ентов терапии. До конца не ясно, только ли регулярный контроль уровня липидов вызывает этот эффект или он развивается в результате сочетания информирования пациента, его регулярного контакта с врачом и оценки степени выполнения медицинских рекомендаций.

Основными факторами, объясняющими плохое выполнение пациентами рекомендаций врача, прежде всего, является бессимптомное и пожизненное течение заболевания.

На приверженность пациентов лечению влияют:

- Возраст пациентов и уровень образования
- Понимание пациентом проблемы дислипидемии
- Особенности назначения терапии лечащим врачом
- Взаимоотношения между пациентом и медицинским персоналом
- Состояние системы здравоохранения (доступность лекарственных средств)
- Готовность к постоянной терапии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gould AL, Davies GM, Altmao E et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including resent trails. *ClinTher.* 2007;29(5):778–794.
2. Драпкина О. М., Дикур О. Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидснижающую терапию. *Болезни сердца и сосудов (актуальные и спорные вопросы)*, 2010. №1. С. 49–53.
3. Poirler KG. *Dyslipoproteinemia – strategies for diagnosis and therapy.* Auflage – Bremen; UNI-MED, 2008.
4. Asbikbmin Ya, Drapkina O. Alcohol-induced overexpression of coxackie adenovirus receptor and IFN beta in the myocardium of HIV-1 transgenic and wild type rats. *Atherosclerosis* 2008; 9(1); 633-9.
5. Poirlier J., Bertrand P., Kogan S et al. *The Lancet* 1993; 342(8873): 697-9.
6. Мельникова Н. В. , Звенигородская Л. А. Методы коррекции атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольным гепатитом. *PMЖ*, 2006. С. 69–73.
7. Ойноткинова О. Ш. Особенности гиполлипидемической терапии у пациентов с абдоминальной ишемической болезнью. *Терапевтический архив* 8, 2012. С. 18–21.
8. Доборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. Статины: Достижения и новые перспективы. *PMЖ*, 2001, т. 9, №18. С. 758–764.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-1009.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TextCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA.* 1998;279:1615-1622.

11. Shin D. J., Osborne T. F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2) // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278. P. 34114–34118.
12. Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Сильвестрова С. Ю., Косачева Т. А., Носкова К. К. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012 №3. С. 62–67.
13. Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Сильвестрова С. Ю., Косачева Т. Н. Терапия при дивертикулярной болезни толстой кишки и гиперхолестеринемии. *Врач*, №4, 2012;1. С. 102–107.
14. Anderson, J.W., Zettwoch, N., Feldman, T., Tietyen-Clark, J., Oeltgen, P.Bishop, C.W. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch. Intern. Med.* 148: 292–296, 1988.
15. Wolever, T.M.S., Jenkins, D.J.A., Mueller, S., Boctor, D.L., Ransom, T.P.P., Patten, R., Chao, E.S.M., McMillan, K., Fulgoni III, V. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am. J. Clin. Nutr.* 59: 1055–1059, 1994.
16. Губарева И. В., Чембарова Т. Е., Гинзбург М. М., Бухранов С. В. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Отчет НИИ диетологии и диетотерапии. Самара, 2010.
17. Чиркин В. И., Лазарев И. А., Ардатская М. Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 1, 2012. С. 34–42.

# Уровень ЛПНП – целев

Величина в ммоль/л, на которую необходимо снизить уровень ХС Л

Исходный уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)	КАТЕГОРИЯ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА
	Требуемая величина сни
	<b>&lt;1,8 ммоль/л</b>
>6,2	>4,3
5,2-6,2	3,4-4,4
4,4-5,2	2,6-3,4
3,9-4,4	2,1-2,6
3,4-3,9	1,6-2,1
2,9-3,4	1,1-1,6
2,3-2,9	0,5-1,1
1,8-2,3	0,4-0,5

Возможно применение Мукофалька в виде монотерапии

# ой показатель терапии

## ЛПНП для достижения целевого уровня, в зависимости от исходного

### КАТЕГОРИИ РИСКА

КАТЕГОРИЯ ВЫСОКОГО РИСКА	КАТЕГОРИЯ УМЕРЕННОГО РИСКА
<ul style="list-style-type: none"> <li>• хотя бы один выраженный фактор риска, например, уровень ОХС &gt;8,0 ммоль/л либо тяжелая АГ</li> <li>• 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE <math>\geq 5\%</math> и &lt;10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-летний риск по шкале SCORE <math>\geq 1\%</math> и &lt;5%. Дальнейшая оценка риска проводится с учетом наличия семейного анамнеза ранних ССЗ (мужчины &lt;55 лет и женщины &lt;65 лет), наличия абдоминального ожирения, степени физической активности, уровня ХС ЛПВП, ТГ, вчСРБ, Лп(а), фибриногена, гомоцистеина, апоВ и социального статуса</li> </ul>

## нения в ммоль/л для достижения целевого уровня ХС ЛПНП

<2,5 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
>3,7	>3,2
2,7-3,7	2,2-3,2
1,9-2,7	1,4-2,2
1,4-1,9	0,9-1,4
0,9-1,4	0,4-0,9
0,4-0,9	<0,4
<0,4	-
-	-

 Мукофальк® в комбинации со статинами

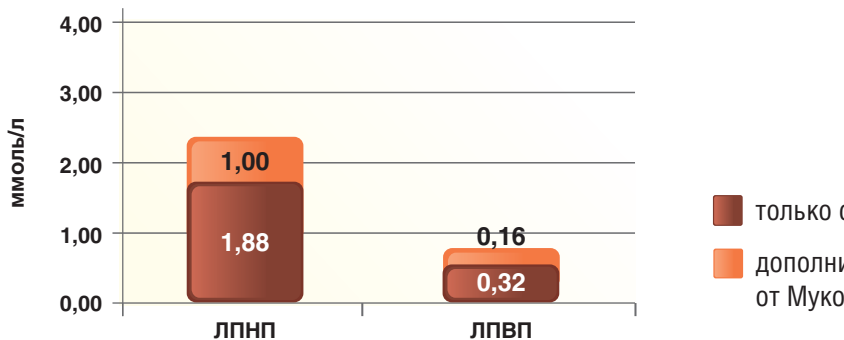
# Мукофальк® эффективно снижает

## Динамика ХС ЛПНП и ХС ЛПВП: комбинированная терапия

	НОРМА	ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ	ГРУППА	
			ВКЛЮЧЕНИЕ МУКОФАЛЬКА	ТОЛЬКО СИМВОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ЛПНП, ммоль/л	2,12 ± 0,20	4,22 ± 0,78	2,34 ± 0,18	3,88 ± 0,20
ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,08	0,92 ± 0,10	1,24 ± 0,06	0,84 ± 0,06

\*, \*\* p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем и уровнем включения, соответственно

### Абсолютное изменение ХС ЛПНП и ЛПВП



## МУКОФАЛЬК® - ПИЩЕВОЕ ВОЛОКНО, НО ПИЩЕВОЕ ВОЛОКНО - ЭФФЕКТИВНЫЙ СЕКВЕСТРАНТ

FDA с 1998 года утвердило рекомендацию по применению псиллиума в качестве компонента диетической терапии для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет его гипохолестеринемического действия\*\*\*

\* Комиссаренко И., Левченко С., Сильверстова С., Косачева Т. Терапия при дивертикулярной болезни толстой кишки. Вестник хирургии. 2010; 168(1): 10-13.

\*\* Чиркин В. И., Лазарев И. А., Ардатская М. Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума. Вестник хирургии. 2010; 168(1): 14-17.

\*\*\* U.S. department of Health Services. Food and Drug Administration. FDA allows food containing psyllium to be marketed as a cholesterol-lowering agent.

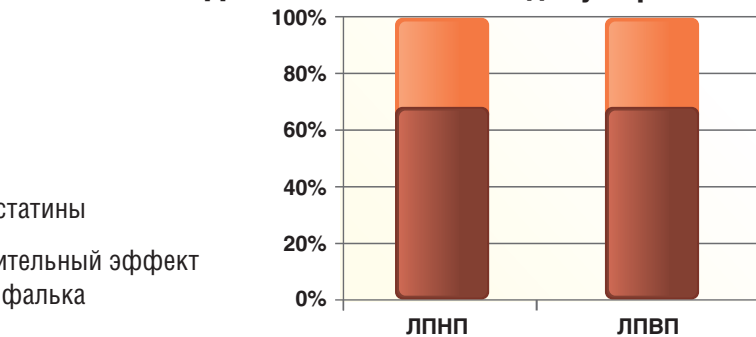
# Снижает уровень ХС ЛПНП \* , \*\*

Дополнительная терапия статинами и Мукофальком\*\*

В СРАВНЕНИИ С СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ (СТАТИНЫ) + МУКОФАЛЬК®

ТОЛЬКО СТАТИНЫ	ЧЕРЕЗ 3 МЕС.	ЧЕРЕЗ 6 МЕС.	СТАТИНЫ + МУКОФАЛЬК®
- 44% от исходного уровня	1,31 ± 0,13 * , **	1,34 ± 0,24 * , **	- 43% от уровня включения и - 68% от исходного уровня
+ 34% от исходного уровня	1,41 ± 0,13 * , **	1,4 ± 0,14 * , **	+ 14% от уровня включения и + 52% от исходного уровня

**Дополнительный вклад Мукофалька = 35%**



**ПРИ ЭТОМ И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ - РАСТВОР ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ!**



**U.S. Food and Drug Administration**  
Protecting and Promoting *Your* Health

...толстой кишки и гиперхолестеринемии//Врач. № 4-2012.

...ллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом//КПГ. № 1-2012.

...make health claim on reducing risk of disease, Federal register, 1998, 8103-8121.



Учебное пособие

под редакцией И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко

# **Коррекция дислипидемии в практике терапевта**

Методическое руководство

Сдано в набор 03.10.2014  
Подписано в печать 15.11.2014  
Формат 60х90 1/16. Бумага мелованная 115 г/м<sup>2</sup>  
Гарнитура Muriad Pro. Печать офсетная  
Тираж 10 000 экз.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



Данное методическое руководство предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов, слушателей курсов повышения квалификации, аспирантов и студентов старших курсов медицинских институтов.