

УДК 616.153.915-008.9:616.13-004.6)-085

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

М. М. Чирко, к.м.н., ассистент

Кафедра фармакологии ГГМУ

В обзорной статье освещены современные взгляды на направления и принципы медикаментозного лечения гиперлипидемии, изложены стратегия и тактика проведения терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперлипидемия, медикаментозная терапия.

In the review current views at directions and principles of medicamentous treatment of hyperlipidaemia are covered, strategy and tactics of carrying out of therapy are stated.

Keywords: atherosclerosis, hyperlipidaemia, medicamentous therapy.

Введение. Проблема атеросклероза – ключевая в кардиологии, мало того, атеросклероз – это общечеловеческая беда. От решения проблемы атеросклероза зависит предупреждение инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, других заболеваний сердечно-сосудистой системы – самых частых причин преждевременной смерти [5].

Атеросклероз – это сложнейшее заболевание, в патогенезе которого принимают участие наследственность, нарушения липидного обмена, состояние сосудистой стенки, нарушение рецепторного аппарата [5]. Одной из ведущих причин развития и прогрессирования атеросклероза называется гиперлипидемия. Гиперлипидемия – это врожденное или приобретенное нарушение в липид-транспортной системе организма, выражающееся в качественном и/или количественном изменении липопротеинов плазмы крови [6]. Эти нарушения, в зависимости от фенотипа дислипидемии, проявляются ксантоматозом, ксантелазмами, атеросклерозом разных локализаций, жировым гепатозом, гепатоспленомегалией либо острым или хроническим панкреатитом.

В настоящее время общепринята обязательность проведения терапевтических мероприятий всем больным с гиперлипидемией, невзирая на пол и возраст, сопутствующую патологию, плохой ближайший прогноз основного заболевания. Методически правильный подход к гиполипидемической терапии состоит в том, что она должна быть ранней, интенсивной и агрессивной. Чем раньше терапия начата, тем она более эффективна и должна длиться пожизненно [5].

Предмет терапии. Свободных триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) в крови нет. Они существуют в составе липопротеидов (ЛП). ЛП – это соединение различных белков, ТГ и ХС в том или ином соотношении. Выделяют 4 основных класса ЛП [1]:

· хиломикроны (ХМ), в них много ТГ, мало ХС, атерогенность не доказана; атерогены их остаточные частицы, которые остаются после утилизации ХМ органами, в основном, мышцами.

· ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), богаты ТГ, бедны ХС. Они выполняют функцию обеспечения мышц энергией (как и ХМ), синтезируются в печени. Трансформируются в ЛПНП. Повышение уровня ЛПОНП связано с определенным риском развития атеросклероза. Ускорение распада и/или уменьшение синтеза ЛПОНП лежит в основе гиполипидемического эффекта никотиновой кислоты и фибратов.

· ЛП низкой плотности (ЛПНП) синтезируются в печени, являются основным ХС-содержащим классом ЛП (около 70% общего ХС (ОХС) плазмы крови). Физиологическая роль ЛПНП заключается в транспорте ХС к его «потребителям». Окисленные формы ЛПНП проникают в интиму артерий и инициируют формирование атеросклеротической бляшки. ЛПНП – основной атерогенный класс ЛП. Снижение ЛПНП – основа стратегии медикаментозной гиполипидемической терапии.

· ЛП высокой плотности (ЛПВП) представлены самыми маленькими частицами, богатыми фосфолипидами и белком. Они синтезируются преимущественно в печени. Основная роль ЛПВП заключается в эвакуации избытка ХС из сосудистой стенки и других тканей. ЛПВП считаются единственным антиатерогенным классом ЛП. Снижение уровня ХС ЛПВП является фактором риска ИБС, а повышение – фактором антириска.

Норма липидограммы. (Национальная образовательная программа по холестерину, 3-й доклад, США) [16].

Общий холестерин: желательный уровень – < 5,17 ммоль/л; погранично повышенный – 5,17 – 6,18 ммоль/л; высокий – > 6,18 ммоль/л.

Холестерин ЛПНП: оптимальный – < 2,6 ммоль/л; близкий к оптимальному/выше оптимального – 2,6 – 3,34 ммоль/л; погранично повышенный – 3,34 – 4,12 ммоль/л; высокий – 4,14 – 4,9 ммоль/л; очень высокий – > 4,9 ммоль/л.

Холестерин ЛПВП: низкий – < 1,04 ммоль/л; высокий – > 1,55 ммоль/л.

Триглицериды: нормальный уровень – < 1,7 ммоль/л; погранично повышенный – 1,71 – 2,27

ммоль/л; высокий – 2,28 – 5,69 ммоль/л; очень высокий – > 5,69 ммоль/л.

В качестве скрининга в настоящее время рекомендуется определять уровень ОХС и ХС ЛПВП (не обязательно натошак) всем лицам, достигшим возраста 20 лет. Если уровень ОХС оказывается приемлемым (< или = 5,17 ммоль/л), а ХС ЛПВП – не менее 1,04 ммоль/л, то никаких специальных мероприятий не требуется и последующие анализы целесообразно проводить с интервалами в 5 лет. Если же ОХС превышает 5,17 ммоль/л или ХС ЛПВП оказывается низким (< 1,04 ммоль/л), то следует провести забор крови натошак, определить содержание ОХС, ТГ и ХС ЛПВП и рассчитать уровень ХС ЛПНП по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = (ОХС - ХС\ ЛПВП - ТГ) / 2,2$. Уровень ХС ЛПНП оценить в соответствии с приведенными выше границами [1,16].

Этапы на пути к назначению гиполипидемической терапии

1-ый этап – выявление собственно ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ее эквивалентов [16].

Эквиваленты ИБС – это состояния, при которых:

- а) риск основных коронарных событий (ИМ, коронарная смерть) равен их риску при явной ИБС;
- б) 10-летний риск возникновения явной ИБС, а также риск основных коронарных событий (ИМ, коронарная смерть) составляет свыше 20%.

К эквивалентам ИБС по риску ее осложнений относятся [16]:

- 1) Другие клинические формы атеросклероза (заболевания периферических артерий, аневризма брюшной аорты, заболевание сонных артерий (с симптомами)).
- 2) Сахарный диабет.* (Примечание:* – ранее сахарный диабет относился к факторам риска).
- 3) Множественные факторы риска (ФР), обуславливающие 10-летний риск осложнений ИБС свыше 20%.

Модифицируемые (подвергаются влиянию)	Немодифицируемые (не подвергаются влиянию)
<ul style="list-style-type: none"> • Курение сигарет • Артериальная гипертензия (140/90 и выше или прием гипотензивных средств) • Метаболический синдром • Низкий уровень ХС ЛПВП (< 1,04 ммоль/л)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст <ul style="list-style-type: none"> - Для мужчин > 45 лет - Для женщин > 55 лет • Мужской пол • Семейная отягощенность по ИБС <ul style="list-style-type: none"> - КБС у родственников 1-ой степени мужчин <55 лет - КБС у родственников 1-ой степени женщин <65 лет

* - Холестерин ЛПВП ?60 мг/дл (1,55 ммоль/л) учитывается как "отрицательный" фактор риска, его наличие удаляет один фактор риска при определении суммарного (общего) риска.

Диагностика метаболического синдрома*

Фактор риска	Пороговый (диагностический) уровень
Абдоминальное ожирение	Окружность талии
Мужчины	> 102 см
Женщины	> 88 см
Триглицериды	? 1,7 ммоль/л
ХС ЛПВП	
Мужчины	<1,0 ммоль/л
Женщины	<1,3 ммоль/л
Артериальное давление	? 130 ? 85 мм рт.ст.
Глюкоза натощак	? 6,05 ммоль/л

* – Для установления метаболического синдрома достаточно сочетания 3-ех факторов.

2-ой этап – выявление факторов риска ИБС [16].

Следует выявить и сложить ФР. У людей с несколькими (более двух) ФР следует рассчитать 10-летний риск возникновения осложнений ИБС (риск обычно составляет 20% и более). У людей с 0-1 фактором риска оценка 10-летнего риска не требуется, т.к. обычно он составляет менее 10%.

3-ий этап – определение целевого уровня ХС ЛПНП, т.е. того уровня, которого надо достичь и придерживаться при проведении гиполипидемической терапии [16].

Целевой уровень ХС ЛПНП (в скобках указаны уровни, с которых: а) требуется вмешательство в образ жизни пациента и проведение диетических мероприятий; б) требуется лекарственная терапия):

- ИБС и/или эквиваленты ИБС (риск более 20%) – 2,6 ммоль/л (а) 2,6 – 3,36; б) > 3,36).
- Множественные (2 и более) факторы риска – 3,36 ммоль/л (а) 3,36 – 4,14; б) > 4,14).
- Нет факторов риска или один фактор риска – 4,13 ммоль/л (а) 4,14 – 4,9; б) > 4,9).

Отсутствие возможности определять уровень ХС ЛПВП и, следовательно, ориентироваться на общепризнанные международные стандарты, не может служить оправданием пассивности при решении вопроса о целесообразности проведения гиполипидемической терапии. В этом случае следует довольствоваться более приблизительной оценкой риска ИБС.

Коррекция гиперхолестеринемии достигается модификацией образа жизни (увеличение двигательной активности, отказ от курения, снижение веса и т.д.), соблюдением диеты, назначением лекарств или их комбинаций, применением методов плазмафереза, афереза ЛПНП и, очень редко, пересадкой печени [1, 5, 6].

Вопрос о назначении медикаментозной гиполипидемической терапии рассматривается только при неэффективности мероприятий по модификации образа жизни и диетотерапии.

Медикаментозная терапия

Выделяют четыре основных группы гиполипидемических препаратов: **1)** ингибиторы гидроксиметил-глутарил (ГМГ)-КоА-редуктазы (статины); **2)** секвестранты желчных кислот; **3)** никотиновая кислота; **4)** фибраты. Ведется поиск и испытания новых препаратов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Статины – это самая эффективная группа холестеринснижающих препаратов, которые радикально изменили подход к профилактике ИБС и ее осложнений, «золотой стандарт» гиполипидемической терапии, по выражению Коллинза, «второй (новый) аспирин» [14]. Первыми ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы были производные грибков (при-

родные статины): ловастатин, симвастатин и правастатин. Позже были получены синтетические статины: флувастатин, церивастатин и аторвастатин. В 2001 г. церивастатин был отозван с рынка и запрещен к применению из-за повышенного количества миопатий и смертельного рабдомиолиза (100 случаев) [6, 24].

Механизм действия статинов. Гиполипидемический эффект статинов обусловлен угнетением активности ключевого фермента синтеза ХС – ГМГ-КоА-редуктазы. В результате обеднения печени ХС повышается активность В/Е рецепторов гепатоцитов, которые осуществляют захват из крови циркулирующих ЛПНП, а также (в меньшей степени) – ЛПОНП. Это приводит к значительному уменьшению концентрации в крови ХС ЛПНП (на 27-60%), ОХС (на 22-42%) и ТГ (на 20-40%) и повышению ХС ЛПВП на 5-15% [1, 2, 3, 6-9, 14, 15, 17-19, 23, 26-28, 30, 31]. Наибольшее снижение ТГ наблюдается у больных с выраженной триглицеридемией [29]. Зависимость холестеринпонижающего эффекта статинов от дозы описывается логарифмической кривой, в связи с чем резкое увеличение дозы сопровождается относительно небольшим усилением эффекта (каждое удвоение дозы снижает дополнительно уровень ХС ЛПНП на 6-7%) [2]. Поэтому применение высоких доз обычно не оправдано. Гиполипидемический эффект статинов развивается в течение первой недели лечения, достигает максимума через 3-4 недели и далее сохраняется неизменным. Высокая гиполипидемическая эффективность статинов позволяет во многих случаях более либерально относиться к соблюдению диеты, что улучшает качество жизни больных.

Фармакодинамический эффект статинов не ограничивается их влиянием на показатели липидограммы и дополнительно характеризуется наличием так называемых плеотропных, или дополнительных эффектов.

Главными характеристиками действия статинов являются:

1. Антиатерогенный эффект, подтвержденный в экспериментах и в клинике с применением коронарной ангиографии, выполненных по стандартам доказательной медицины. Этот эффект был продемонстрирован для симвастатина (исследования HPS, MAAS, 4S [14, 17, 23, 31]), правастатина (исследования WOSCOPS, PROSPER, LIPID [27, 28, 30]), ловастатина (исследования EXCEL, AFCAPS/ТехСАРS [9, 15]), флувастатина (исследования LCAS, FLARE, LIPS [7, 26]) и аторвастатина (исследование GREACE [8]).

2. Достоверное снижение основных конечных точек (смерть, нефатальный ИМ) в крупных многоцентровых, проспективных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях с вклю-

чением в них нескольких тысяч больных, наблюдаемых 5 лет и более. Этот эффект был продемонстрирован для симвастатина, правастатина, ловастатина, флувастатина и аторвастатина. В первичной профилактике ИБС было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности в среднем на 30% [1, 2, 3, 6-9, 14, 15, 17-19, 23, 26-28, 30, 31]. Во вторичной профилактике, где у больных исходный риск осложнений атеросклероза исходно выше, снижение сердечно-сосудистой смертности в исследованиях также составило в среднем 30% [1, 2, 3, 6-9, 14, 15, 17-19, 23, 26-28, 30, 31].

3. Наличие множества плеотропных (дополнительных) эффектов, не связанных с воздействием на уровень липидов: стабилизация атеросклеротических бляшек, уменьшение их наклонности к разрыву, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение наклонности коронарных артерий к спастическим реакциям, подавление реакций воспаления, положительное влияние на ряд показателей, определяющих наклонность к образованию тромбов (уменьшение вязкости крови и агрегации тромбоцитов, снижение концентрации фибриногена и угнетение активности одного из ингибиторов плазминогена) [1, 2, 3, 6-9, 14, 15, 17-19, 23, 26-28, 30, 31]. Поэтому статины рекомендуются независимо от уровня липидемии всем больным с острым ИМ, нестабильной стенокардией, инсультом.

Неблагоприятные эффекты статинов. Обычно лечение статинами переносится хорошо. Между препаратами различий по безопасности не отмечается. Наиболее значимым побочным действием является влияние на печень и мышцы. Приблизительно у 1% больных уровень трансаминаз повышается более чем в 3 раза, причем этот эффект зависит от дозы. Если наблюдается такая реакция, то применение препарата должно быть прекращено; после этого обычно концентрация трансаминаз нормализуется через 2-3 мес [2, 3, 6].

Главный неблагоприятный эффект статинов – это миопатия: боли или слабость в мышцах в сочетании с повышением креатинкиназы (КК) более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Миопатия при монотерапии статинами встречается приблизительно у 1 из 1000 больных и связана с дозой. При этом иногда наблюдаются лихорадка и общее недомогание. Если больной с нераспознанной миопатией будет продолжать принимать препарат, то могут развиваться лизис поперечно-полосатой мышечной ткани и острая почечная недостаточность (ОПН). Если же миопатия диагностируется вовремя и препарат отменяется, то патология мышечной ткани носит обратимый характер, и возникновение ОПН маловероятно [2,3,6].

Сочетание статинов с препаратами, которые являются ингибиторами цитохрома Р-450 (циклоспо-

рин, эритромицин, кларитромицин и др.), повышает риск миопатии. Среди прочих факторов риска развития миопатии, связанной со статинами, можно назвать дисфункцию печени, почечную недостаточность, гипотиреоз, старческий возраст и тяжелые инфекции [2, 3, 6].

Наблюдение за побочным действием на печень и мышцы. Рекомендуется проводить анализы на трансаминазы печени до начала лечения и периодически во время него. Целесообразно также исходно определять концентрацию КК. При использовании всех статинов часто наблюдаются небольшие, клинически несущественные повышения трансаминаз и КК. Рутинные контрольные анализы на КК в процессе лечения не имеют смысла, так как тяжелая миопатия обычно возникает внезапно и ей не предшествует длительное повышение активности КК. Больных следует предупреждать, что им следует обратиться к врачу при возникновении болей или слабости в мышцах, сильного недомогания или симптомов, напоминающих проявления гриппа. При таких жалобах терапию статинами надо прекратить, и следует незамедлительно определить уровень КК. После того, как концентрация КК возвращается к норме, можно, по мнению многих экспертов, попытаться продолжить лечение другим статином, начиная с малых доз и тщательнее наблюдая за симптоматикой и уровнем КК [2, 3, 6].

Противопоказанием к назначению статинов являются активные патологические процессы в печени, исходно повышенный уровень печеночных ферментов (более чем на 50% выше нормальных значений), индивидуальная непереносимость препарата, беременность и кормление грудью.

Таблица 1. Наименования и дозировки статинов

Международное наименование	Патентованное наименование	Содержание действующего вещества в таблетке	Рекомендуемые дозировки (мг в день)
Ловастатин	Мевакор, Ровакор, Медостатин	10, 20, 40 мг	10-40 мг
Симвастатин	Зокор, Симвор	5, 10, 20, 40 мг	5-40 мг
Правастатин	Липостат	10 и 20 мг	10-20 мг
Флувастатин	Лескол	20 и 40 мг	20-40 мг
Церивастатин	Липобай	100, 200, 300 мкг	100-300 мкг
Аторвастатин	Липримар	10, 20, 40 мг	10-40 мг

Статины принимаются 1 раз в день вечером, что обеспечивает угнетение синтеза ХС в ночное время, когда этот процесс является наиболее активным. Наиболее мощным гиполипидемическим действием обладает синтетический препарат аторвастатин, который снижает уровень не только ОХС и ХС ЛПНП, но и ТГ. При гиперхолестеринемии пациентам назначают статины, а при гипертриглицеринемии – фибраты. Фибраты имеют достаточно много противопоказаний и побочных эффектов. Сочетание в аторвастатине свойств двух групп препаратов высокоэффективно и имеет меньшее чис-

ло нежелательных реакций. Недавние исследования показали, что у больных со стабильной ИБС аторвастатин в высоких дозах, по крайней мере, столь же эффективен в уменьшении частоты тяжелых проявлений данного заболевания, как и ангиопластика в сочетании с обычным уходом. В последнее время появились работы, указывающие на появление тахифилаксии на прием аторвастатина (исчезновение гиполипидемического эффекта при его длительном применении) [13].

Секвестранты желчных кислот Секвестранты (сорбенты) желчных кислот (СЖК) **холестирамин** и **колестипол** представляют собой анионообменные смолы (полимеры), не растворимые в воде и не всасывающиеся в кишечнике. Основной механизм действия СЖК заключается в связывании ХС и желчных кислот, которые синтезируются из ХС в печени. Около 97% желчных кислот реабсорбируется из просвета кишечника и по системе портальной вены попадает в печень, а затем вновь выделяется с желчью. Этот процесс называется энтерогепатической циркуляцией. СЖК «разрывают» энтерогепатическую циркуляцию, что приводит к дополнительному образованию желчных кислот и к обеднению печени ХС. Следствием этого является компенсаторное повышение активности В/Е рецепторов, захватывающих ХС ЛПНП, и понижение уровня ХС в крови. Поскольку для всасывания пищевого ХС необходимы желчные кислоты, то тем самым холестирамин, кроме того, тормозит всасывание ХС, поступающего с пищей. При терапии СЖК уровень ОХС понижается на 10-15%, а ХС ЛПНП – на 15-20%. Одновременно наблюдается небольшое (на 3-5%) повышение уровня ХС ЛПВП. Содержание ТГ либо не изменяется, либо увеличивается, что объясняют компенсаторным увеличением синтеза ЛПОНП. Это вынуждает с большой осторожностью подходить к назначению холестирамина и колестипола больным с сопутствующей гипертриглицеридемией. Идеальными кандидатами для лечения СЖК являются пациенты с «чистой» гиперхолестеринемией (IIa типа), которая встречается нечасто (около 10% больных от всех больных с гиперлипидемиями). Умеренная гипертриглицеридемия является относительным, а выраженная – абсолютным противопоказанием к назначению холестирамина и колестипола [1, 10, 20].

СЖК не всасываются в кишечнике, поэтому не вызывают системных токсических эффектов. Это позволяет назначать их детям и беременным женщинам. В связи с абсорбцией желчных кислот и пищеварительных ферментов СЖК могут вызывать такие побочные эффекты, как запор, метеоризм, тяжесть в эпигастрии. Желудочно-кишечный дискомфорт является основным фактором, ограничивающим прием СЖК в высоких дозах.

Холестирамин и колестипол выпускаются в виде гранул, расфасованных в пакетики по 4 и 5 г соответственно. Эффективность и переносимость препаратов в этих (и кратных им) дозах одинакова. Содержимое пакетика растворяют в стакане воды или фруктового сока и принимают во время еды. Начальная доза холестирамина составляет 4 г, а колестипола – 5 г при приеме 2 раза в день. При недостаточной эффективности дозировки препаратов повышают, увеличивая частоту приема до трех раз в день. Как правило, доза холестирамина не превышает 24 г (колестипола – 30 г) в сутки из-за возникновения желудочно-кишечных побочных эффектов.

СЖК уменьшают абсорбцию дигоксина, непрямым антикоагулянтов, тиазидных диуретиков, бета-блокаторов и др. Поэтому данные препараты назначают за 1 ч до приема или через 4 ч после приема СЖК. При терапии СЖК уменьшается абсорбция жирорастворимых витаминов: А, Д, Е, К, однако необходимость в их дополнительном приеме обычно не возникает.

Клиническая эффективность и проблемы, связанные с плохой переносимостью СЖК, были продемонстрированы результатами крупномасштабных многоцентровых длительных исследований с плацебо-контролем. Наиболее значительным из них явилось исследование LRC–CPPT (70-80-ые гг.) [21, 22]. В основной группе пациентов было констатировано статистически значимое уменьшение частоты ИМ и смертности от ИБС на 19%. LRC–CPPT было исследованием, в котором впервые подтвердилась липидная гипотеза атерогенеза. Оно позволило прийти к ряду важных выводов, в частности, о том, что снижение уровня ОХС на 1% означает уменьшение риска коронарных катастроф на 2-3% [21, 22]. Оно показало также, что реальное снижение коронарного риска может быть обеспечено только при весьма значительном снижении уровня ОХС и ХС ЛПНП. Одним из итогов исследования стал вывод, что СЖК позволяют решить проблему профилактики ИБС лишь у небольшой части больных. В связи с плохой переносимостью СЖК в настоящее время назначаются редко и обычно не в монотерапии, а в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (статины, никотиновая кислота).

Для лечения гиперлипидемии используются и другие анионообменники: амберлит ХАД-2, билигин [4].

К препаратам этой группы относятся также растительные стерины (сапонины): бета-ситостерин, мористерол, трибуспонин, полиспонин, кампестерин, стигмастерин, диосгенин, фукостерин, леонтозид, оризанол. Предполагают, что в механизме гипохолестеринемического действия экстрактов

растений имеет значение не только способность стеринов секвестрировать желчные кислоты и ХС, но и наличие в растениях других веществ – кумаринов, флавоноидов, витаминов, других всасываемых компонентов, которые, попадая внутрь, оказывают влияние на агрегацию тромбоцитов, активность ферментов синтеза и распада ХС, биологически активных полиненасыщенных жирных кислот [4]. Особенно значительная гиполипидемическая и антиагрегантная активность выявлена у флавоноидов (рутин, кверцетин и др.).

В последнее время идет поиск синтетических веществ, близких по структуре к растительным сапонином, но более активных. Одно из таких веществ – **тиквезид** – подавляет абсорбцию ХС у экспериментальных животных на 60%. При исследовании синтетических сапонинов у добровольцев установлено, что эти вещества значительно увеличивают выделение нейтральных стеролов с калом. В настоящее время проводится многоцентровое исследование их гиполипидемической активности у лиц с гиперлипидемией. Показано, что может быть достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП примерно на 20% без изменения содержания ХС ЛПВП и ТГ. Имеются еще средства, гиполипидемический эффект которых связан с торможением абсорбции ХС в ЖКТ. Из них следует отметить **микророристый холестирамин**. Он оказался эффективным у лиц с IIa типом гиперхолестеринемии, а применение его – идеальным альтернативным методом лечения случаев заболеваний, ареактивных к специфической диете. Другим средством является **гуарем**, в состав которого входит хьюаровая смола, которая обладает не только гиполипидемическим, но и противодиабетическим действием. Препарат активно понижает уровни ОХС и ХС ЛПНП, не изменяя уровень ХС ЛПВП [4].

Никотиновая кислота (НК) НК относится к витамину группы В. Гиполипидемический эффект НК проявляется в дозах, значительно превышающих потребность в ней как в витамине. Механизм действия НК заключается в угнетении синтеза в печени ЛПОНП, а также в уменьшении высвобождения из адипоцитов свободных жирных кислот, из которых синтезируются ЛПОНП. В результате вторично происходит уменьшение образования ЛПНП. Наиболее выраженное влияние НК оказывает на содержание ТГ, которое уменьшается на 20-50%. Снижение уровня ОХС оказывается не столь значительным (10-25%). Существенной особенностью НК является ее способность повышать уровень ХС ЛПВП на 15-30%. Благоприятное влияние НК на основные показатели липидного спектра позволяет использовать ее при гиперлипидемии IIa, IIb и IV типов.

Обычный терапевтический диапазон доз НК

составляет 1,5-3 г (до 6 г/сут). Но назначению НК в терапевтических дозах препятствует ее сосудорасширяющий эффект, проявляющийся гиперемией лица, головной болью, кожным зудом, тахикардией. Со временем при систематическом приеме вазодилатирующий эффект НК нивелируется (хотя и не полностью) – к нему развивается толерантность. Поэтому терапию НК приходится начинать с приема небольших, заведомо неэффективных доз, выжидая развития толерантности и затем увеличивая дозировки. Рекомендуемая начальная доза НК составляет 0,25 г 3 раза в день. Обычно требуется 3-4 недели для выхода на терапевтический уровень. В том случае, если больной прерывает на 1-2 дня прием НК, чувствительность артериальных рецепторов к препарату восстанавливается, и процесс постепенного наращивания доз приходится начинать заново. Вазодилатирующий эффект НК уменьшается при ее приеме во время еды, а также в сочетании с небольшими дозами аспирина, что рекомендуют использовать на практике [1].

Прием НК может потенцировать эффект гипотензивных препаратов и привести у больных с артериальной гипертензией к внезапному резкому снижению АД. НК нередко вызывает нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, метеоризм, диарея. Ее прием может привести к обострению язвенной болезни, повышению уровня мочевой кислоты, обострению подагры, гипергликемии и токсическому поражению печени. Поэтому НК противопоказана больным с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, пациентам с подагрой или бессимптомной гиперурикемией, заболеваниями печени. Противопоказанием к назначению НК является сахарный диабет, т.к. НК обладает гипергликемическим эффектом. Гепатиты при терапии НК возникают редко, характеризуются доброкачественным течением и, как правило, полностью обратимы после отмены препарата. Но возможность их развития вынуждает тщательно контролировать уровень трансаминаз. Этот контроль необходим перед началом терапии, каждые 12 нед в течение первого года лечения и несколько реже – в последующем [1].

Помимо обычной кристаллической НК, известны и ее препараты пролонгированного действия, напр., **эндурацин**. Их преимуществами являются легкость дозирования и меньшая выраженность побочных эффектов, связанных с вазодилатирующими свойствами НК. Однако безопасность пролонгированных форм НК при длительном приеме изучена недостаточно. Считается, что они более часто вызывают поражения печени, чем кристаллическая НК. Поэтому ретардные формы НК не разрешены к применению, напр., в США [1].

Эффективность НК при вторичной профилак-

тике ИБС была продемонстрирована в одном из наиболее известных ранних длительных рандомизированных контролируемых исследований – Коронарном лекарственном проекте (1975г.) [11]: снижение уровня ОХС на 10%, ТГ – на 26%; снижение заболеваемости нефатальным ИМ на 27%. Таким образом, НК является эффективным гиполипидемическим препаратом, широкому применению которого препятствуют высокая частота побочных эффектов, риск возникновения органотоксических эффектов (особенно гепатотоксичность) и необходимость тщательного лабораторного контроля уровня трансаминаз. Кроме того, применяются другие производные НК: роникол, ниацин, аципимокс и др. [4].

Производные фиброевой (фибриковой) кислоты. Родоначалником данной группы (1-ое поколение) препаратов является **клофибрат**, широко применявшийся в 60-70гг. В последующем, после того как стали очевидны его недостатки, он практически был вытеснен другими фибратами – гемфиброзилем, безафибратом и др. (2-ое поколение). Механизм действия фибратов достаточно сложен. Они усиливают катаболизм ЛПОНП благодаря повышению активности липопротеидлипазы, угнетают синтез ЛПНП и усиливают выведения ХС с желчью. Кроме того, фибраты понижают уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Их основным эффектом является понижение уровня ТГ (на 20-50%). Уровень ОХС и ХС ЛПНП снижается на 10-15%, а содержание ХС ЛПВП несколько увеличивается [1, 4, 6, 25].

Таблица 2. Наименования и дозировки фибратов

Международное наименование	Патентованное наименование	Форма выпуска, дозировка	Рекомендуемые дозировки
Клофибрат	Атромид, Мисклерон	Таблетки, капсулы по 500 мг	0,5-1 г 2 раза в день
Гемфиброзил	Инногем, Иполинид	Капсулы по 300 мг	600 мг 2 раза в день
Безафибрат	Безалип	Таблетки по 200 мг	200 мг 3 раза в день
Ципрофибрат	Липанор	Таблетки по 100 мг	100 мг 1 раз в день
Фенофибрат	Липантил	Капсулы по 200 мг	200 мг 1 раз в день
Этофибрат	Липо-мерц	Капсулы-ретард по 500 мг	500 мг 1 раз в день

Фибраты изменяют качественный состав ЛП. Показано, что гемфиброзил и безафибрат снижают концентрацию «мелких плотных» ЛПНП, уменьшая тем самым атерогенность этого класса ЛП [25]. Но клиническое значение этого эффекта не выяснено. Кроме того, при терапии фибратами имеет место усиление антикоагулянтной и фибринолитической активности, в частности, снижение уровня циркулирующего фибриногена, а также агрегационной способности тромбоцитов. Значение этих эффектов также не установлено.

Фибраты являются препаратами выбора у больных с редко встречающейся гиперлипидемией III типа, а также с гиперлипидемией IV типа с высоким уровнем ТГ. При гиперлипидемиях Па и Пв

типов их рассматривают в качестве резервной группы препаратов. Фибраты обычно хорошо переносятся. Наиболее существенным побочным эффектом клофибрата является повышение литогенности желчи и увеличение заболеваемости желчнокаменной болезнью, в связи с чем его практически перестали применять. Повышение риска желчнокаменной болезни при терапии гемфиброзилом, безафибратом, ципрофибратом и фенофибратом не доказано, но такую возможность исключить нельзя. В редких случаях фибраты вызывают миопатию, особенно при сочетании со статинами. Может иметь место и потенцирование эффекта не прямых антикоагулянтов, в связи с чем их дозировки рекомендуются уменьшать вдвое. Из симптоматических побочных эффектов заслуживают упоминания возникающие у 5-10% больных тошнота, анорексия, чувство тяжести в эпигастральной области.

Одним из факторов, сдерживающих широкое применение фибратов в целях первичной и вторичной профилактики ИБС, является противоречивость данных об их влиянии на отдаленный прогноз. Первые сведения о применении фибратов в целях первичной профилактики ИБС были получены в 1978г. после завершения Кооперативного исследования ВОЗ [1]. Терапия клофибратом сопровождалась снижением уровня ОХС на 9% и заболеваемости ИБС – на 20%. Вместе с тем в результате значительного увеличения некоронарной смертности общая смертность в основной группе увеличилась на 47%, что получило широкую известность и привело к запрету препарата во многих странах. Однако в настоящее время считают, что этот результат явился следствием методических просчетов при планировании исследования и анализе полученных данных.

Оценка влияния длительной терапии клофибратом в рамках программы по вторичной профилактике ИБС проводилась в исследовании – Коронарном лекарственном проекте (1975г.) [11]. Клофибрат по 1800 мг в день в течение 5 лет получали 1103 больных, перенесших ИМ. Уровень ОХС снизился на 6%, а ТГ – на 22%. Было отмечено уменьшение частоты повторного ИМ и смертности от ИБС на 9%, но эти изменения не были статистически значимыми. Уровень общей смертности почти не изменился.

Следующая попытка изучить эффективность фибратов при длительной терапии была предпринята в Скандинавском исследовании (1987г.) [12]: уменьшение уровня ОХС на 10%, ХС ЛПНП – на 11%, повышение уровня ХС ЛПВП на 11% и уменьшение содержания ТГ на 35%. Основной итог – уменьшение смертности от ИБС на 26%; общая смертность не снизилась в результате увеличения некардиальной смертности. Последующий анализ

позволил выявить подгруппу испытуемых, у которых терапия гемфиброзилом оказалась наиболее эффективной. Это были лица с высоким уровнем ТГ и с соотношением ОХС/ХС ЛПВП >5. У них частота развития осложнений ИБС на фоне лечения снизилась на 71% [1,12].

Таким образом, в настоящее время нет данных, которые позволили бы утверждать, что длительная терапия фибратами приводит к увеличению выживаемости больных ИБС (за исключением селективной группы больных) или пациентов из группы повышенного риска ее развития [1].

Комбинированная медикаментозная терапия гиперлипидемий. К комбинации гиполипидемических препаратов прибегают с целью усиления холестеринпонижающего эффекта, а также для нормализации сопутствующих нарушений состава липидов – повышенного уровня ТГ и пониженного – ХС ЛПВП. Обычно сочетание относительно небольших доз двух препаратов с различным механизмом действия не только оказывается более эффективным, но и лучше переносится, чем прием высоких доз одного препарата. Комбинированная терапия может нивелировать потенциально неблагоприятное влияние монотерапии некоторыми препаратами на показатели липидограммы. Например, у больных со Пв типом гиперлипидемии фибраты, нормализуя уровень ТГ и ХС ЛПВП, могут повысить содержание ХС ЛПНП. При сочетании в данной ситуации фибратов с НК или со статинами этот нежелательный эффект не возникает. Классическое сочетание НК с анионообменными смолами весьма эффективно, но характеризуется, как и монотерапия данными препаратами, достаточно высокой частотой побочных явлений [1].

Таблица 3. Комбинации гиполипидемических препаратов

Гиперлипидемия	Лекарственные комбинации
ХС-увелич., ТГ<2,3 ммоль/л	Статины + Анионообменные смолы
	Статины + Никотиновая кислота
	Никотиновая кислота + Анионообменные смолы
ХС-увелич., ТГ 2,3-4,5 ммоль/л	Статины + Никотиновая кислота
	Статины + Фибраты
	Никотиновая кислота + Фибраты
	Никотиновая кислота + Анионообменные смолы

Способность комбинированной гиполипидемической терапии предупреждать прогрессирование атеросклероза коронарных артерий было подтверждено рядом специальных исследований с серийным коронароангиографическим контролем (FATS, колестипол в сочетании с ловастатином или с НК) [10, 20].

При недостаточной эффективности сочетания двух гиполипидемических препаратов в наиболее тяжелых, рефракторных случаях приходится прибегать к комбинации трех препаратов, например, статинов с секвестрантами желчных кислот и НК. Такая тактика может обеспечить успех, у больных

с семейной гиперхолестеринемией. Следует иметь в виду, что при применении комбинаций гиполипидемических препаратов значительно возрастает риск токсических побочных реакций, что требует соблюдения соответствующих мер предосторожности. Терапия статинами в сочетании с фибратами связана с риском развития миопатии, а совместный прием статинов и никотиновой кислоты – с увеличением риска миопатии и поражений печени. Поэтому подобные комбинации гиполипидемических препаратов требуют достаточно частого контроля как уровня трансаминаз, так и креатинфосфокиназы [1].

Иногда эффект достигается назначением большим комплекса витаминов В6, В12, В9, Р, рибофлавина и холина. При этом уровень ОХС, ТГ, ХС ЛПНП снижается более, чем на 50% [4]. Правда, в исследовании HPS, достоверность результатов которого была очень высока ($p < 0.0001$), было показано, что в группе больных, принимавших антиоксидантный коктейль (вит. Е, С, бета-каротин), достоверных изменений сердечно-сосудистой и общей смертности получено не было. Авторами HPS был сделан вывод, что лечение витаминами–антиоксидантами хотя и не приносит никакой пользы больным ИБС, но и не вредит [6,14,17].

Литература

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидопротеинемии: клиника, диагностика, лечение: Учебное пособие.- Российский государственный медицинский университет. - М.- 2000.
2. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов. // Русский медицинский журнал. N 4. - 2003. - С. 11.
3. Майрон Дейвид Дж., Фазно Сергио, Линтон МакРэ Ф. Современные перспективы применения статинов. // Международный медицинский журнал. - 2000. - N6.
4. Пискун Р.П., Пентюк А.А., Серкова В.К. и соавт. Возможные пути фармакологической коррекции нарушений липидного обмена при атеросклерозе. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1997. - Том 60. - N2.
5. Прохорович Е.А. Атеросклероз – лечение, профилактика.// Медицинская картотека. - 1999. - N4.
6. Сусеков А.В. Гиперлипидемия – современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции.// Русский медицинский журнал. - 2003. - N 5. - С. 11.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В. Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трех контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS). // Международный медицинский журнал. - 2002. - N5(3). - С. 225-233.
8. Athyros V.G., Papegeorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the national Cholesterol Education Programm Goal versus «Usual» Care inn Secondary Coronary Heart Disease Prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary –heart disease evaluation (GREACE) Study. // Current Medical Research and Opinion. - 2002. - 18(4).- 220-228.
9. Bradford R.H., Shear C.L., Chremos A.N. et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results: Two-year efficacy and safety follow-up. // Am. J. Cardiol. -V.74.- 1994.
10. Brown G., Albers J., Fischer L.B. et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. // N. Engl. J.Mod. - 1990.- Vol.323.- N19.- P.1289-1298.
11. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. et al. Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefitwith niacin. // J. Amer. Coil. Cardiol. - 1986.- Vol.8.-P.1245-1255.
12. Carlson L.A., Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm ischaemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. // Acta med. scand.- 1988.- Vol.223.- P.405-418.
13. Cromwell W.C., Ziajka P.E. Development of tachyphylaxis among patients taking HMG-CoA reductase inhibitors.// Am J Cardiol.- 2000.- 86.- 1123-1127.
14. Collins R. Heart protection study finds simvastatin reduces vascular risk in a wide range of high-risk patients. // Am. J. Manag. Care.- 2002.- Suppl. 6
15. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force. Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.// J.A.M.A.- 1998.- 279.- 1615-1622.
16. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).// J.A.M.A.-2001.- 285.- 2486-2497.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial.// Lancet.- 2002.- 360.-7-22.
18. Hebert P.R., Gaziano J.M., Chan K.S., Hennekens C.H. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials.// J.A.M.A.- 1997.- 278.- 313-321.
19. Hennekens C.H. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease.// Clin. Cardiol.- 2001.- 24 (suppl. 7).- 112-115.
20. Kane J.P., Malloy M.J., Ports T.A. et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens.// J. Amer. med. Assoc.- 1990.-Vol. 264.- P.3007-3012.
21. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in incidence of coronary heart disease.// J.A.M.A.- 1984.- 251, 3. - 351-364.
22. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The Relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.// J.A.M.A.- 1984.- 251. - 365-374.
23. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). // Lancet.- V.344.- 1994.
24. MacCarthy E.P. Important Drug Warning, Bayer, Re: Market Withdrawal of Baycol (Cerivastatin) [flyer].// West Haven, Conn.- Bayer Pharmaceutical Division.- August 8.- 2001.
25. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol.// N. Engl. J. Med.- 1999.- 341.- 410-418.
26. Serruys P.W., de Feyter P., Macaya C. et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous Coronary intervention: a randomized controlled trial.// J.A.M.A.- 2002.- 287(24). - 3259-3261.
27. Shepard J., Cobb S.M., Ford I. et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.//N.Engl. J.Med.- 1995.- 333.- 1301-1307.
28. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial.// Lancet.- 2002.- 360.- 1623-1630.
29. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Effect of statins on triglyceride level.// Am. J. Cardiol.- 1998.- 81 (Suppl. 4A)/- 27B – 31B.
30. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.// N. Engl. J. Med.- 1998.- 339.- 1349–1357.
31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). // Lancet.- V.345.- 1995.