

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

О. А. Гальцова

**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ
СЕРДЦА. ДИСЛИПИДЕМИИ. ДИАГНОСТИКА И
КОРРЕКЦИЯ**

Минск, БелМАПО

2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

О. А. Гальцова

**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА.
ДИСЛИПИДЕМИИ. ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2022

УДК 616.12-005.4:616.153.915-07-08(075.9)

ББК 54.101.4я78

Г 17

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования» - протокол № 5 от 23.05.2022

Авторы:

Гальцова О.А., доцент кафедры кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, к.м.н.

Рецензенты:

Василевский И.В., профессор кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Гальцова О.А.

Г 17

Стабильная ишемическая болезнь сердца. Дислипидемии. Диагностика и коррекция : учеб.-метод. пособие / О. А. Гальцова, А. Г. Захаренко. – Минск : БелМАПО, 2022. - 35 с.

ISBN 978-985-584-719-0

В настоящее время применение гипوليцидемических лекарственных средств при терапии стабильной ишемической болезни сердца и дислипидемий позволяет улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов. В данном учебно-методическом пособии представлены принципы диагностики и классификации стабильной ишемической болезни сердца, рассмотрены основные группы гипوليцидемических лекарственных средств и принципы их назначения при дислипидемиях.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности: «Клиническая фармакология» (дисциплина «Частные вопросы клинической фармакологии»); повышения квалификации врачей клинических фармакологов, врачей-кардиологов, врачей-терапевтов.

УДК 616.12-005.4:616.153.915-07-08(075.9)

ББК 54.101.4я78

ISBN 978-985-584-719-0

© Гальцова О.А., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

Содержание

Перечень сокращений.....	4
Введение.....	6
Патогенез атеросклероз.....	6
Стабильная ишемическая болезнь сердца.....	8
Оценка риска сердечно-сосудистых событий.....	11
Стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХС ЛНП до начала терапии.....	18
Лекарственные средства для лечения дислипидемий. Статины.....	20
Ингибиторы абсорбции холестерина.....	22
Фибраты (производные фиброевой кислоты).....	25
Никотиновая кислота.....	27
Ингибиторы РССК 9	28
Полиненасыщенные жирные кислоты.....	31
Литература.....	32

Перечень сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АпоА1 – аполипопротеин А1

ГМГ-КоА редуктаза – b-гидрокси - b-метилглутарил КоА редуктаза

ЕОК – европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ 6 – интерлейцин 6

ИМ – инфаркт миокарда

ИРСК9 – ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9

КБС – коронарная болезнь сердца

ЛС – лекарственные средства

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛППП – липопротеины промежуточной плотности

МОЖ – модификация образа жизни

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография-коронарография

ОКС – острый коронарный синдром

ОХ– общий холестерин

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПТВ — предтестовая вероятность

ПЗШ – предварительно заполненный шприц

ПЗШР – предварительно заполненная шприц-ручка

ЛЖ – левый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая смертность

США – соединённые штаты Америки

ТГ – триглицериды

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХКС – хронический коронарный синдром

ХСЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФМН – флавинмононуклеотид
ФРК — фракционный резерв кровотока
цАМФ – циклическая АМФ
ЦОГ 2– циклооксигеназа 2
ЭКГ –электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом занимают первое место в генезе смертности.

Под термином атеросклероз понимают хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, воспалительными и некро-апоптотическими процессами в стенке артерий эластического и мышечно-эластического типа [1].

Общий холестерин (ОХ), триглицериды и липопротеины участвуют в патогенезе атеросклероза. Повышенные сывороточные концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) ответственны за формирование атеросклеротических поражений [2].

В патофизиологии атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, среди которых ключевая роль принадлежит нарушению модификации липопротеинов низкой плотности, нарушению обмена липидов, эндотелиальной дисфункции, воспалительным и иммунным механизмам.

Изучение патофизиологии атеросклероза считается важнейшим исследовательским направлением, поскольку атеросклероз является главной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, которые широко распространены и имеют наибольшую заболеваемость и смертность [2, 3].

Статины являются лекарственными средствами выбора для лечения дислипидемий с мощной доказательной базой. В настоящее время появились новые гиполипидемические средства, которые обладают минимальным количеством неблагоприятных лекарственных реакций и могут использоваться в комплексной терапии дислипидемий.

Патогенез атеросклероза

Эндотелиальная дисфункция является принципиально важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (атеростеноз, атеротромбоз, атероэмболия, атероокклюзия, кровоизлияние в бляшку с последующей тромбоэмболией).

Посредством секреции эндотелием сосудов NO, ET-1, простагландина, эндотелиального гиперполяризующего фактора, тромбосана A2 и ангиотензина II происходят важные процессы регуляции сосудистого тонуса, сосудистого фибринолиза и противосвертывающей систем, адгезии и миграции воспалительных клеток [4].

Эндотелиальная дисфункция является первичной стадией развития атеросклероза. На фоне гиперлипидемического состояния, сахарного диабета, курения или гипертонии окислительный стресс может возникать из-за накопления конечных продуктов гликирования, которые вызывают

повреждение эндотелия путем активации цитокинов и увеличивают поглощение ЛПНП и окс-ЛПНП макрофагами [5].

NO образуется в результате превращения L-аргинина из эндотелиальных клеток в L-цитруллин при помощи фермента. Активность фермента, никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (NADPH)- зависимой NO-синтазы (NOS), опосредована кальцием, флавинадениндинуклеотидом (ФАД), флавиномононуклеотидом (ФМН) и тетрагидробиоптерином, играющих роль кофакторов. NO регулирует тонус сосудов, гомеостаз артериального давления, фибринолиз и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. NO также играет защитную роль, ингибируя аномальную пролиферацию клеток [6, 7, 8]. Исследования подтверждают, что эндотелиальная изоформа NOS (eNOS) может генерировать два продукта в зависимости от уровня кофактора тетрагидробиоптерина: физиологические и патологические условия [8].

Развитие атеросклеротической бляшки ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией. Дисфункция эндотелия развивается вследствие хронического его повреждения, что приводит к адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою и их агрегации, высвобождению факторов роста, способствующих миграции гладкомышечных клеток из меди и интима с образованием фиброзных бляшек. Одной из причин, вызывающих хроническое повреждение эндотелия могут быть инфекционные возбудители.

Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен, многокомпонентен и очень длителен.

Атеротромбоз артерий головы, также как и в других бассейнах начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая может увеличиваться в объёме за счет пристеночного тромбообразования и приводить к полной закупорке просвета артерии.

Клинические исследования показали, что повышенные уровни ОХ, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и апо-В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза.

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что ССЗ и смертность от них находятся в прямой зависимости от уровня ОХ и ХС ЛПНП и в обратной зависимости от уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Как и ЛПНП, липопротеины, богатые холестерином и триглицеридами, включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза [8, 9].

Уровень ХС ЛПНП плазмы оценивает концентрацию циркулирующих ЛПНП и отражает количество ХС, переносимого частицами ЛПНП.

Многочисленные рандомизированные эпидемиологические исследования однозначно свидетельствуют о существующей зависимости между абсолютным изменением уровня ХС ЛПНП плазмы и риском ССЗ атеросклеротического генеза [10, 11].

Результаты этих исследований, а также другие данные биологических и экспериментальных исследований формируют убедительную доказательную базу, свидетельствующую о том, что ХС ЛПНП имеют причинно-следственную связь с риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, а также о том, что снижение уровня ХС ЛПНП приводит к уменьшению риска ССЗ пропорционально абсолютному снижению ХС ЛПНП [11].

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что ключевым иницирующим событием атерогенеза является накопление ХС ЛПНП и других аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеинов, богатых холестерином, в стенке артерий [11].

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Под термином коронарная болезнь сердца (КБС) или ишемическая болезнь сердца (ИБС) подразумевают патологический процесс, характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардиальных артериях. Процесс при этом может быть как обструктивный, так необструктивный. На этот процесс можно повлиять путем модификации образа жизни, фармакологической терапии, инвазивными вмешательствами. Все эти меры направлены на достижение стабилизации или регресса заболевания. Может развиваться нестабильность течения заболевания, что связано, как правило, с острым атеротромботическим событием, которое вызвано разрывом бляшки или ее эрозией. Тем не менее, заболевание является хроническим, чаще всего прогрессирующим и, следовательно, серьезным, даже в периоды отсутствия клинических проявлений. Учитывая динамический характер развития, КБС имеет различные клинические проявления, которые удобно классифицировать как острый коронарный синдром (ОКС) или хронические коронарные синдромы (ХКС).

В последних рекомендациях ESC по ХКС определены шесть клинических вариантов, наиболее часто встречающихся у пациентов:

1. пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на КБС;
2. пациенты с недавно возникшей сердечной недостаточностью или снижением функции левого желудочка и подозрением на КБС;
3. бессимптомные пациенты или со стабильными симптомами в течение 1 года после установки диагноза или реваскуляризации;

4. пациенты с подозрением на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию;

5. бессимптомные пациенты, у которых КБС выявлена во время скрининга [12].

Все эти варианты классифицируются как ХКС, но все они имеют различные риски сердечно-сосудистых событий (таких как смерть или инфаркт миокарда (ИМ)), и этот риск может со временем изменяться. Развитие ОКС может резко дестабилизировать каждый из перечисленных клинических вариантов. Также отмечается увеличение риска вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистых риска, неадекватной модификации образа жизни и/или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. И наоборот, риск может снизиться при соответствующей вторичной профилактике и успешной реваскуляризации. Следовательно, ХКС может быть представлен различными вариантами развития, исключая ситуации, при которых острый тромбоз коронарной артерии (КА) выходит на первый план в клинической картине (т.е. ОКС).

Удобнее на практике использовать клиническую классификацию стабильной ИБС:

1. Стенокардия: 1.1. Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса по канадской классификации (см. таблицу 1). 1.2. Стенокардия вазоспастическая. 1.3. Стенокардия микрососудистая.

2. Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием даты перенесенного инфаркта, локализации, типа (в соответствии с универсальным определением ИМ, подготовленным объединенной рабочей группой ЕОК, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации [13])). 3. Безболевого ишемия миокарда [14].

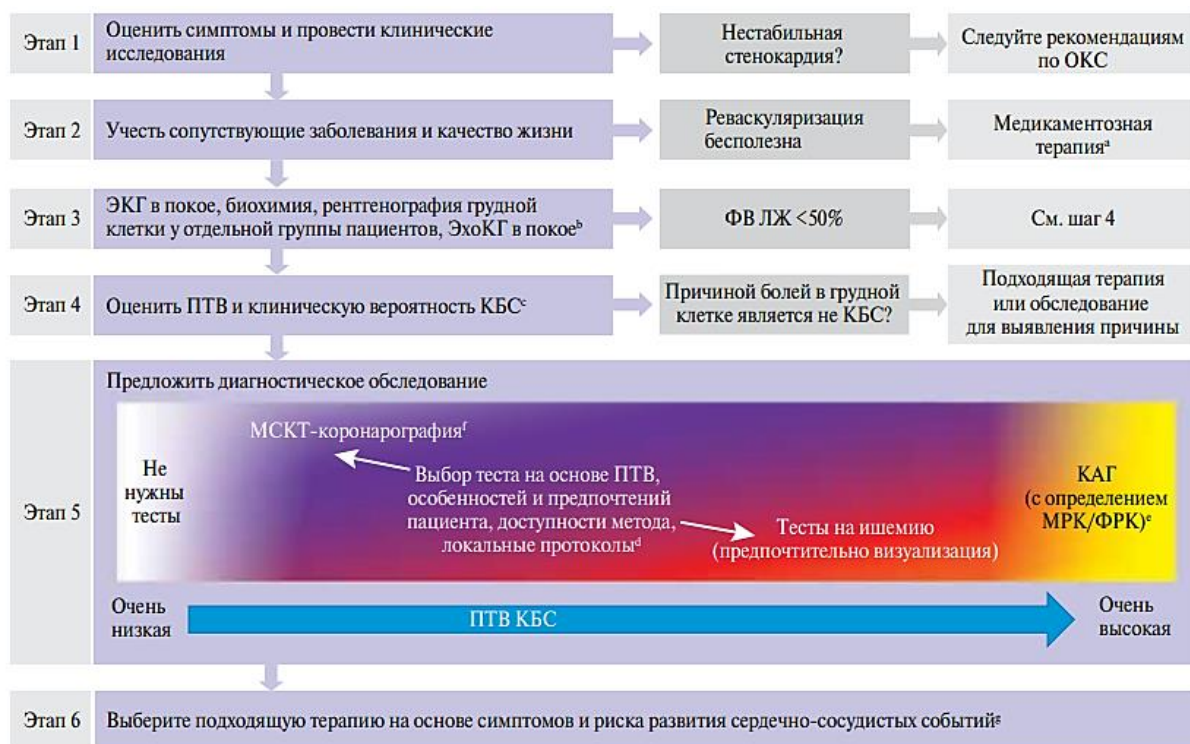
4. Ишемическая кардиомиопатия

Таблица 1. Классификация степени тяжести стенокардии

ФК	Описание степени тяжести стенокардии	
I	Стенокардия при выраженной нагрузке	Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной, или быстрой, или длительной нагрузки (ходьба или подъем по лестнице).
II	Стенокардия при умеренной нагрузке	Небольшое ограничение повседневной активности, приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, либо в холодную или ветреную погоду, или при эмоциональном стрессе, либо только в течение нескольких часов после пробуждения, а также и при подъеме в гору, подъеме более чем на один лестничный пролет в среднем темпе и в нормальных условиях.
III	Стенокардия при минимальной нагрузке	Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстоянии одного-двух кварталов или подъеме на один лестничный пролет.
IV	Стенокардия покоя	Приступ стенокардии может возникнуть в покое.

Общий подход для начального диагностического обследования пациентов со стенокардией и подозрением на КБС представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Общий подход для диагностики пациентов со стабильной стенокардией и подозрением на КБС.



Примечание: а — если диагноз КБС не подтвержден, до начала лечения может быть разумно использование неинвазивной визуализации ишемии миокарда для постановки диагноза; b — можно не проводить у очень молодых и здоровых пациентов с высокой вероятностью экстракардиальной причины болей в грудной клетке, а также у коморбидных пациентов, у которых результат ЭхоКГ не повлияет на дальнейшее ведение пациента; с — стресс-ЭКГ используется для оценки симптомов, аритмий, толерантности к физической нагрузке, реакции АД и риска событий у отдельной группы пациентов; d — переносимость пациентом физических нагрузок, риски, связанные с индивидуальной непереносимостью различных тестов, и вероятность получения значимого результата диагностического теста; e — высокая ПТВ и симптомы, сохраняющиеся на медикаментозном лечении, высокий риск развития событий, основанный на клинической оценке (например, депрессия сегмента ST в сочетании с симптомами при низкой нагрузке или систолической дисфункцией, указывающей на КБС), или неопределенный диагноз при неинвазивном обследовании; f — функциональная визуализация ишемии миокарда, если МСКТ-коронарография не доказала однозначно наличие КБС; g — включая также стенокардию при отсутствии обструкции коронарных артериях.

Сокращения: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, ОКС — острый коронарный синдром, ПТВ — предтестовая

вероятность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография [12].

Оценка риска сердечно-сосудистых событий

Для определения необходимости назначения гиполипидемических ЛС используются расчет 10 летнего риска по шкале SCORE.

Рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике ССЗ в клинической практике рекомендуют использование шкалы SCORE, поскольку она основана на данных большой репрезентативной европейской когорты, а также поскольку ее относительно несложно адаптировать для отдельных стран [11].

Шкалы оценки риска представлены в виде карт для Европейских регионов с высоким и низким уровнями риска (табл. 1 и 2) [11]. В шкалы включены коды Международной классификации болезней, которые имеют отношение к развитию смерти от заболеваний сосудистого генеза. Причиной сохранения системы, которая оценивает фатальные события в противовес фатальным и нефатальным событиям, является тот факт, что диагностика нефатальных событий зависит от определения, используемых диагностических тестов и методов подтверждения диагноза, а все эти параметры могут варьировать.

Кроме того, шкалы, оценивающие все события, в отличие от тех, которые основаны на оценке смертности, сложно адаптировать для различных популяций. В настоящее время ведется работа для создания шкал, позволяющих оценивать общее число событий в различных регионах.

Общий риск развития ССС для мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск фатальных событий согласно данным SCORE, т.е. риск по шкале SCORE, составляющий 5%, приблизительно соответствует общему риску (фатальные+нефатальные ССС) ~ 15%; этот множитель выше для женщин и ниже для пожилых пациентов. Практикующие врачи часто спрашивают о наличии пороговых значений, являющихся показанием для начала конкретной терапии. Такие значения выделить практически невозможно, поскольку риск представляет собой континуум, где отсутствуют пороговые уровни, при которых, к примеру, автоматически показано назначение лекарственного препарата. Это утверждение справедливо для всех продолжительно действующих факторов риска, например, для уровня ОХ или систолического АД (САД). Соответственно, целевые показатели, которые приводятся в данном документе, отражают эту концепцию.

Особую группу пациентов формируют лица молодого возраста с высоким уровнем ФР: у них низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий относительный риск, требующий, как минимум, рекомендаций по модификации образа жизни. Для того, чтобы мотивировать молодых людей (т.е. лиц моложе 40 лет) не откладывать мероприятия по изменению образа жизни, можно провести оценку относительного риска, с целью продемонстрировать, как изменение образа жизни будет способствовать снижению риска.

Какая шкала будет использована зависит от уровня ССС в конкретной стране. Хотя обычно любые пороговые значения непостоянны и могут обсуждаться, в данных Рекомендациях пороговые уровни, позволяющие отнести страну к категории “низкого ССР” основаны на данных ВОЗ, полученных в исследовании Global Burden of Disease [11].

Страны отнесены к категории низкого риска, если смертность в них в 2016г составляла <150/100 тыс. Страны, в которых уровень смертности $\geq 150/100$ тыс. или выше, относятся к странам с высоким риском.

В панелях 1-5 суммированы основные положения, касающиеся шкал оценки риска и их использования.

Таблица 2. Пример использования шкал

Для того, чтобы определить 10-летний риск развития сердечно-сосудистой смерти у конкретного пациента, необходимо локализовать в таблице его/ее пол, статус курения и возраст. Внутри шкалы найти клетки, максимально близкие к показателям АД и ОХ данного пациента. Если пациент находится между возрастными категориями, следует отнести его к более высокой категории риска.
Исходный уровень риска оценивается по уровням ОХ и САД до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше проводится терапия и чем она эффективнее, тем существенней снижается риск, однако обычно он снижается не более чем на треть от исходного уровня. Например, у пациента, получающего антигипертензивную терапию, у которого исходные показатели АД неизвестны, а общий ССР по шкале SCORE составил 6%, общий риск до начала лечения, вероятно, составлял 9%.
Лицам, относящимся к категории низкого риска, следует дать рекомендации по поддержанию их статуса. Поскольку не существует общепринятых пороговых показателей, интенсивность вмешательства должна увеличиваться по мере повышения риска.
Шкалы могут использоваться с целью демонстрации эффективности коррекции ФР, поскольку проходит некоторое время, прежде чем риск начнет снижаться. В целом, при прекращении курения кумулятивный риск снижается вдвое за относительно короткий промежуток времени [11].

Таблица 3. Шкалы оценки риска для различных стран

Шкалы низкого риска следует использовать для Австрии, Бельгии, Великобритании, Германии, Греции, Дании, Исландии, Ирландии, Израиля, Италии, Испании, Кипра, Люксембурга, Мальты, Нидерландов, Норвегии, Португалии, Словении, Финляндии, Швеции, Швейцарии.
Шкалы высокого риска следует использовать для Албании, Алжира, Армении, Боснии и Герцеговины, Венгрии, Латвии, Ливана, Ливии, Литвы, Марокко, Польши, Румынии, Сербии, Словакии, Туниса, Турции, Хорватии, Черногории, Чешской Республики, Эстонии.
В ряде стран сердечно-сосудистая смертность превышает 350/100 тыс., и применение шкалы высокого риска может привести к недооценке риска. К таким странам относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизия, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан [11].

Таблица 4. Спецификаторы

Применение шкал может помочь в оценке и коррекции риска, однако их необходимо интерпретировать с учетом врачебных знаний и опыта, а также претестовой вероятности наличия ССЗ у конкретного больного.
Степень риска может быть переоценена в странах с низкой ССС и недооценен в странах с высоким уровнем кардиоваскулярной летальности.
Согласно шкалам, риск ниже у женщин, чем у мужчин. Однако у женщин риск лишь отсрочен, так, у 60-летней женщины уровень риска такой же, как у 50-летнего мужчины. В конечном итоге, от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин.
Относительный риск может оказаться неожиданно высоким у молодых людей, даже если уровень абсолютного риска низкий. Шкала относительного риска и расчет сердечно-сосудистого возраста могут помочь в выявлении и консультировании таких пациентов [11].

Таблица 5. Факторы, влияющие на оценку риска по SCORE

Социальная депривация: причина многих ССЗ.
Ожирение и центральное ожирение, диагностированные на основании индекса массы тела и окружности талии, соответственно.
Низкая физическая активность.
Психологический стресс, включая жизненное истощение.
Семейный анамнез раннего дебюта ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет).

Хронические иммуновоспалительные заболевания.
Значимые психиатрические заболевания.
Терапия по поводу ВИЧ-инфекции.
Фибрилляция предсердий.
Гипертрофия левого желудочка.
Хроническая болезнь почек.
Синдром обструктивного ночного апноэ.
Неалкогольная жировая болезнь печени. [11]

Таблица 6. Оценка риска: ключевые положения

У внешне здоровых лиц ССР обычно является следствием взаимодействия нескольких ФР. На этом основаны оценка и коррекция общего ССР.
Проведение скрининговой оценки ФР, включая липидный профиль, целесообразно у мужчин >40 лет и у женщин >50 лет или в постменопаузе.
Использование шкал оценки риска, таких как SCORE, способствует принятию обоснованных решений относительно терапии, а также помогает избежать как переоценки, так и недооценки риска.
Некоторые пациенты относят себя к категории высокого или очень высокого ССР, что не требует стратификации, но нуждается в немедленной коррекции. Это справедливо для больных с установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пожилых пациентов с длительным анамнезом СД, лиц с СГХС, ХБП, бляшками в сонных или бедренных артериях, содержанием коронарного кальция >100 или чрезмерно повышенным уровнем Лп(а).
Шкалы оценки риска являются относительно грубыми и требуют внимательного отношения к получаемым результатам.
В электронные шкалы оценки риска, такие как HeartScore (www.heartscore.org) могут быть встроены дополнительные факторы, оказывающие влияние на уровень риска.
Общий подход к коррекции ФР обеспечивается определенной гибкостью; если не удастся обеспечить оптимальный контроль какого-либо ФР, более интенсивное вмешательство, направленное на коррекцию других факторов, может способствовать снижению риска. [11]

Таблица 7. Шкала SCORE для расчёта 10-летнего кардиоваскулярного риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (регионы с высоким риском).

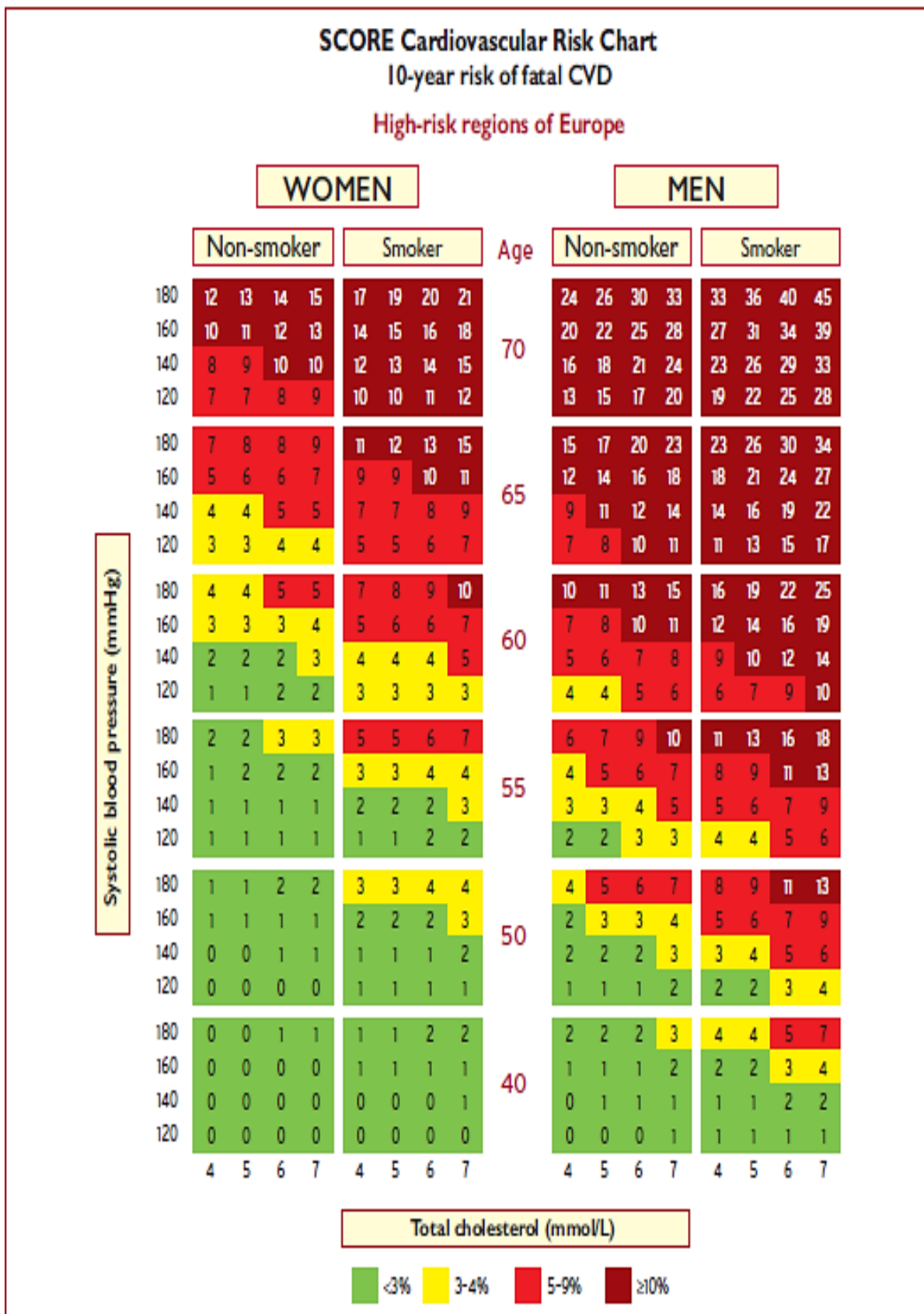
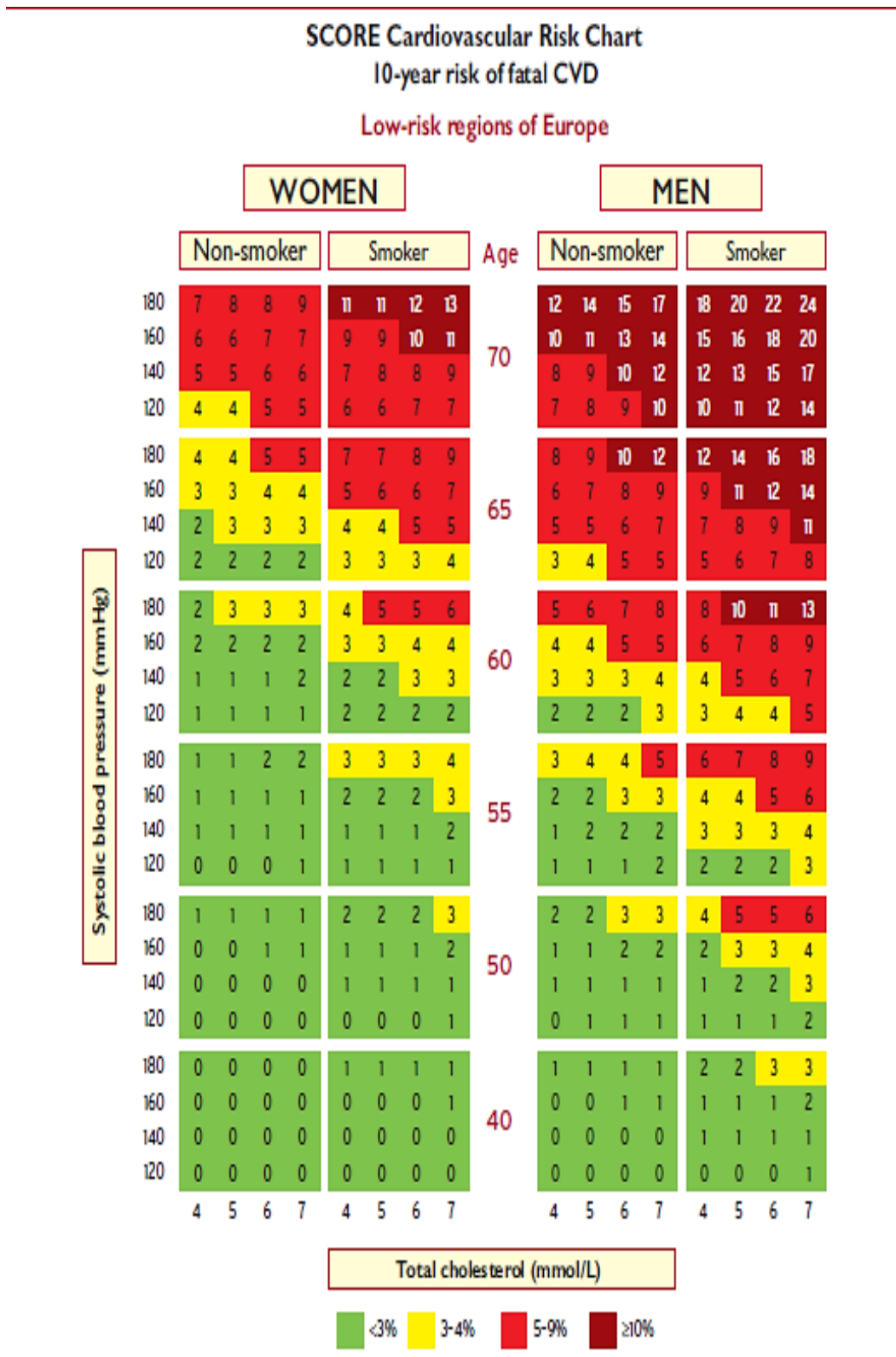


Таблица 8. Шкала SCORE для расчёта 10-летнего кардиоваскулярного риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (регионы с низким риском).



Категории сердечно-сосудистого риска:

1. Лица категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО):

- подтвержденное ССЗ, что включает перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), стабильную стенокардию, реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, симптомный атеросклероз, а также значимое атеросклеротическое поражение по данным коронарной ангиографии или ультразвука сонных артерий;

- сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) либо в сочетании с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ) или длительное течение СД I типа с ранним дебютом (<20 лет);

- тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м²);

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE $\geq 10\%$;

- семейная гиперхолестеринемия (СГХС) при наличии ССЗ атеросклеротического генеза или другого значимого ФР.

2. Лица категории высокого риска ССО:

- значимое повышение какого-либо фактора риска, в частности ОХ >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.;

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE $\geq 5\%$ и <10%;

- хотя бы один выраженный фактор риска (ОХ > 8,0 ммоль/л либо артериальное давление $\geq 180/110$ мм рт. ст.);

- пациенты с СГХС без других значимых ФР.

- пациенты с СД без поражения органов-мишеней, при длительности СД ≥ 10 лет или при наличии другого ФР;

- умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²).

3. Лица категории умеренного риска ССО:

- молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью СД <10 лет, в отсутствие других ФР;

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE $\geq 1\%$ и <5%.

4. Лица категории низкого риска ССО:

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE <1% [11].

Стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХСЛНП до начала терапии

Таблица 9. Стратегии терапии в зависимости от уровня общего ССР и содержания ХСЛНП до начала терапии.

	Общий ССР (SCORE), %	ХС ЛНП до начала терапии					
		<1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	1,4-1,8 ммоль/л (55-70 мг/дл)	1,8-2,6 ммоль/л (70-100 мг/дл)	2,6-3,0 ммоль/л (100-116 мг/дл)	3,0-4,9 ммоль/л (116-190 мг/дл)	≥4,9 ммоль/л (≥190 мг/дл)
Первичная профилактика	<1, низкий риск	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^а /Уровень ^б	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1-5, умеренный риск (см. табл. 4)	МОЖ	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^а /Уровень ^б	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5-10, высокий риск (см. табл. 4)	МОЖ	МОЖ	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия
Вторичная профилактика	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Очень высокий ССР	МОЖ, возможно добавление препаратов при неэффективности	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия	МОЖ и лекарственная терапия
	Класс ^а /Уровень ^б	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Примечания: МОЖ –модификация образа жизни, ССР – сердечно-сосудистый риск.

Для вторичной профилактики пациентам очень высокого риска рекомендуется снижать ХСЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл).

- Для пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, которые перенесли второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательного того же характера, что и первое событие) на фоне приема максимальной переносимой дозы статина, целевым уровнем ХС ЛНП может быть показатель <1 ммоль/л (<40 мг/дл).

- При первичной профилактике пациентам группы очень высокого риска, не имеющих СГХС, рекомендуется снижение ХС ЛНП, как минимум, на ≥50% от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Лицам очень высокого риска (не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза при наличии других ФР)

рекомендованы такие же целевые значения ХС ЛПНП при проведении первичной профилактики.

- Пациентам высокого риска рекомендуется снижение ХС ЛПНП, как минимум, на $\geq 50\%$ от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛПНП составляют $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл).

- Для пациентов группы умеренного риска целевые показатели ХС ЛПНП составляют $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл).

- Для лиц, относящихся к группе низкого риска, целевые показатели ХС ЛПНП составляют $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл).

На настоящее время пересмотрены более низкие целевые показатели ХС ЛПНП в различных группах риска на основании критической оценки существующей доказательной базы, касающейся липид-модифицирующей терапии и ее влияния на ССР.

Подчеркнута важность гипотезы о том, что абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП (т. е. уровень ХС ЛПНП до начала лечения и эффективность препаратов в отношении снижения ХС ЛПНП) определяет уменьшение относительного риска, который, в свою очередь, зависит от исходного уровня ССР и определяет абсолютное уменьшение риска у конкретного пациента.

Пациенты с СГХС и ССЗ атеросклеротического генеза или другим значимым ФР относятся к группе очень высокого риска, а пациенты без ССЗ атеросклеротического генеза и без других ФР — к группе высокого риска. В соответствии с этим определяются целевые показатели при проведении терапии.

Подчеркивается разница между истинной статиновой миопатией и так называемыми статин-ассоциированными мышечными симптомами, также обсуждается разница между частотой симптомов, заявленных в рандомизированных клинических исследованиях, по сравнению с данными наблюдательных исследований.

Представлены новые данные, касающиеся прогноза на фоне применения ингибиторов PCSK9, а также новые рекомендации по их клиническому применению.

Изменены положения, касающиеся экономической эффективности липид-модифицирующей терапии, с учетом появления генерических статинов и эзетимиба, а также ингибиторов PCSK9 [11, 12].

Лекарственные средства для лечения дислипидемий

Статины

Фармакодинамика статинов

Статины являются продуктами жизнедеятельности грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus* или их синтетическими аналогами.

Механизм действия статинов основан на блокаде ключевого фермента синтеза холестерина – редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А.

Это фермент образуется из ацетил-Коэнзима А, реакция катализируется ферментом б-гидрокси - б-метилглутарил КоА (ГМГ-КоА) – редуктазой. В дальнейшем процесс эстерификации происходит при помощи ацил-холестерин ацилтрансферазы и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы.

Конвергенция ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, поэтому под влиянием статинов не происходит накопление в организме потенциально токсичных стеролов (изопентинила, сквалена). После ингибирования статинами ГМГ-КоА редуктазы, легко метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих биохимических реакциях, протекающих в организме.

Основными носителями холестерина в крови являются ЛПНП (нативные).

Под влиянием ряда факторов (окисление, гликозилирование, влияние никотина и др.) ЛПНП становятся модифицированными. Они приобретают антигенные свойства и образуются иммунные комплексы, которые и проникают в интиму артерий.

Макрофаги поглощают эти комплексы и становятся пенстыми клетками.

После гибели макрофага холестерин выбрасывается и гладкомышечные клетки продуцируют соединительнотканые белки и формируется фиброзная бляшка.

Кроме антиатерогенных свойств статины обладают плеiotропными эффектами.

К ним относятся:

- снижение активности медиаторов воспаления и проатерогенных медиаторов;

- антиоксидантные свойства (снижение способности к окислению фосфолипидов в ЛПНП);

- улучшение функции эндотелия (усиление зависимой от эндотелия вазодилатации и синтеза NO);

- иммуномодулирующее действие (увеличение количества Т-лимфоцитов);

- снижение выработки фактора некроза опухолей;

- повышение минерализации кости;
- уменьшение литогенности желчи [10, 15, 16].

Фармакокинетика статинов

Эти лекарственные средства (ЛС) назначают внутрь после еды, вечером, так как синтез холестерина в печени происходит максимально активно в ночное время. Все статины достаточно хорошо всасываются и активно захватываются печенью при первом прохождении. Это важно, так как все статины неактивны, они являются пролекарствами, в активные вещества (I гидроксикислотные производные). Только 5% от введенной перорально дозы достигает кровотока в виде активной формы, большая часть остается в печени, где и оказывает свое действие. В системном кровотоке препарат на 95% оказывается связанным с белками. В значительно меньшей концентрации находится в других органах: почки, легкие, печень, головной мозг. Максимальная концентрация препаратов в крови возникает примерно через 1,5 часа. Гипохолестеринемический эффект развивается через 3 дня-2 недели от начала терапии. Элиминация осуществляется печенью.

Взаимодействие статинов с другими ЛС

При совместном приеме с фибратами, препаратами никотиновой кислоты, иммунодепрессантами, триазолами или эритромицином усиливается риск поражения мышц.

Комбинирование с производными кумарина потенцирует действие последних. Совместное назначение с сердечными гликозидами приводит к повышению уровня сердечных гликозидов в крови.

Неблагоприятные лекарственные реакции статинов

Наиболее частый неблагоприятный лекарственный эффект при приеме статинов это развитие *гепатотоксичности*. В процессе терапии статинами необходимо контролировать активность трансаминаз и щелочной фосфатазы. Повышение уровня свыше 3 норм говорит о необходимости отмены статинов.

Миопатии и рабдомиолиз. К факторам, предрасполагающим к развитию миопатий относятся – умеренная степень почечной недостаточности (клиренс креатинина <60мл/мин), гипотиреоз, мышечные расстройства у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, развитие токсического действия на мускулатуру других статинов, алкогольная зависимость, принадлежность пациента к народам Азии, сопутствующая терапия фибратам, уровень креатинфосфокиназы (КФК) превышающий норму более чем в 5 раз [15, 16].

Диспепсические расстройства.

Тромбоцитопения, анемия.

Кожная сыпь, фотосенсибилизация.

Критерии непереносимости статинов:

невозможность переносить прием хотя бы двух статинов (один из них в минимальной стартовой дозе, другой статин в любой дозе);

непереносимость связана с подтвержденным, нежелательным явлением или значимым отклонением биомаркера;

симптом или уровень биомаркера разрешаются или значимо улучшаются на фоне снижения дозы статина или отмены;

симптом или уровень биомаркера не являются результатом лекарственного взаимодействия или сопутствующих заболеваний [16].

Ингибиторы абсорбции холестерина

Фармакодинамика эзетимиба

Эзетимиб – является селективным ингибитором абсорбции ОХ и некоторых растительных стиролов в тонкой кишке. Представляет собой белый кристаллический порошок. Хорошо растворим в этаноле, метаноле, ацетоне; практически нерастворим в воде. Молекулярная масса 409,4.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ОХ, что приводит к уменьшению поступления ОХ из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение его из крови.

Молекулярной мишенью действия эзетимиба является белок-транспортер ОХ и фитостеролов в энтероцитах — т.н. белок Ниманна-Пика типа С1 (Niemann-Pick C1-Like1, NPC1L1), который участвует во внутриклеточном транспорте ОХ.

Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты), не ингибирует синтез ОХ в печени (в отличие от статинов).

За счет снижения абсорбции ОХ в кишечнике эзетимиб уменьшает поступление ОХ в печень. За счет двух различных механизмов действия препараты этих двух классов при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня ОХ. Эзетимиб, назначаемый в комбинации со статинами, снижает уровень ОХ, ХС ЛПНП, аполипопротеина В (апо-В) и ТГ и повышает уровень ХС ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией [17,18].

Фармакокинетика эзетимиба

Эзетимиб после приема внутрь абсорбируется и экстенсивно конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного

глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид). T_{max} эзетимиб-глюкуронида — 1-2 ч, эзетимиба — 4-12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку это соединение практически нерастворимо в водных средах.

Одновременный прием пищи (как с высоким содержанием жира, так и нежирной) не оказывает влияния на степень абсорбции эзетимиба при пероральном приеме в дозе 10 мг. С t_{max} эзетимиба увеличивается на 38% при приеме пищи с высоким содержанием жира. Эзетимиб можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.

Связывание эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида с белками плазмы крови человека составляет >90%.

Эзетимиб метаболизируется главным образом в тонкой кишке и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью и мочой. Минимальный окислительный метаболизм (реакция I фазы) наблюдался у всех исследованных видов. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид являются основными веществами, выявляемыми в плазме крови человека: примерно 10–20 и 80–90% от общего содержания в плазме крови соответственно. Как эзетимиб, так и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в условиях энтерогепатической рециркуляции. T_{1/2} эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет около 22 ч. [17].

У пожилых пациентов при приеме эзетимиба в дозе 10 мг ежедневно в течение 10 дней плазменные концентрации суммарного эзетимиба у пациентов старше 65 лет были примерно в 2 раза выше, чем у более молодых (от 18 до 45 лет).

По данным измерения концентрации суммарного эзетимиба фармакокинетические показатели у подростков и взрослых не отличаются. Фармакокинетические данные для детей до 10 лет отсутствуют.

Клинический опыт применения эзетимиба у детей и подростков (9–17 лет) ограничивается пациентами с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

При приеме эзетимиба в дозе 10 мг ежедневно в течение 10 дней плазменные концентрации суммарного эзетимиба были несколько выше (менее 20%) у женщин, чем у мужчин.

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг средняя величина AUC для суммарного эзетимиба у больных с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) была примерно в 1,7 раза выше по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Средние величины AUC для суммарного эзетимиба и эзетимиба у больных со средней

степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев были выше примерно в 3–4 раза, при тяжелой степени печеночной недостаточности (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью) — выше в 5–6 раз.

В 14-дневном исследовании при приеме 10 мг эзетимиба в день у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC для суммарного эзетимиба была примерно в 4 раза больше по сравнению со здоровыми добровольцами как в 1-й день, так и на 14-й день исследования.

В связи с неизученными эффектами увеличения экспозиции эзетимиба пациентам с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточностью (7-9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) назначать эзетимиб не следует.

Неблагоприятные лекарственные реакции эзетимиба

Наиболее частыми неблагоприятными эффектами, которые привели к отказу от терапии эзетимибом и наблюдались с большей частотой, чем в группе плацебо были: артралгия (0,3%), головокружение (0,2%), повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) (0,2%). Наиболее частыми неблагоприятными эффектами (с частотой $\geq 2\%$ и отмечавшиеся чаще, чем в группе плацебо) в клинических исследованиях у 2396 пациентов при монотерапии эзетимибом были: инфекции верхних дыхательных путей (4,3%), диарея (4,1%), артралгия (3,0%), синусит (2,8%), боль в конечностях (2,7%).

Взаимодействие эзетимиба с лекарственными средствами

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, с клиренсом креатинина > 50 мл/мин, получавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению AUC эзетимиба в среднем в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз).

Следует соблюдать осторожность при назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, в связи с увеличением экспозиции как эзетимиба, так и циклоспорина. Концентрация циклоспорина должна контролироваться при одновременном приеме эзетимиба и циклоспорина. Степень увеличения экспозиции эзетимиба может быть выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Безопасность и эффективность эзетимиба в комбинации с фибратами не установлена. Фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни.

В случае подозрения на желчнокаменную болезнь у пациента, получающего эзетимиб и фенофибрат, требуется провести исследование желчного пузыря и назначить другую липидоснижающую терапию.

Одновременный прием холестирамина с эзетимибом уменьшает среднюю АУС суммарного эзетимиба (эзетимиб + глюкуронид эзетимиба) приблизительно на 55%. Дополнительное снижение уровня холестерина ЛПНП за счет присоединения эзетимиба к холестирамину может быть уменьшено данным взаимодействием.

При назначении эзетимиба пациентам, находящимся на терапии варфарином, необходим мониторинг протромбинового времени [11, 17, 18].

Фармакокинетика секвестрантов желчных кислот (холестирамин, холестипол)

Эти ЛС не всасываются из кишечника, образуют комплексы с жирными кислотами и таким образом препятствуют их обратному всасыванию в кровь. В организме интенсифицируется синтез желчных кислот из эндогенного холестерина. Холестерин, содержащийся в ЛПНП, начинает интенсивно поступать в печень из сосудистого русла путем захватывания как специальными рецепторами, так и нерепеторными механизмами. Снижается как ОХ, так и триглицериды.

Секвестранты желчных кислот оказывают потенцирующее действие при приеме с другими гиполипидемическими ЛС. При одновременном приеме с другими ЛС могут образовывать комплексы. Это относится к сердечным гликозидам, тиазидовым диуретикам, препаратам железа и кальция, цефалоспорином, сульфаниламидам, амиодарону, тиреотропным ЛС [17, 18].

Нежелательные лекарственные эффекты секвестрантов желчных кислот

Диспепсические расстройства (запоры), тошнота, метеоризм, стеаторея, нарушение всасывания витамина К.

Секвестранты желчных кислот часто используют в педиатрической практике.

Фибраты (производные фиброевой кислоты)

Фибраты воздействуют на PPAR рецепторы. Уменьшают продукцию интерлейкина (ИЛ 6) и активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), увеличивают бета-окисление в митохондриях, уменьшают продукцию апо С, тем самым снижают эффект воспаления в сосудистой стенке. Кроме этого у этих ЛС есть статиноподобное действие по угнетению фермента ГМГ-КоА-редуктазы [18].

Фибраты уменьшают уровень ТГ до 20-50%, повышают уровень ХС ЛПВП до 30%, снижают уровень ХС ЛПНП до 25%. Важный эффект – снижение в крови уровня алиментарных липидов, что особенно важно у больных с СД и метаболическим синдромом [18].

Выделяют несколько поколений фибратов:

- первое поколение –клофибрат;
- второе поколение – безафибрат;
- третье поколение –фенофибрат, ципрофибрат.

Фармакокинетика фибратов

Фибраты хорошо адсорбируются в кишечнике и появляются в крови в диэстерифицированном виде. Фенофибрат является пролекарством, он превращается в активную субстанцию в кишечнике, печени и почках. Максимальная концентрация в крови различных фибратов возникает в диапазоне от 1,5 часа до 4 часа. Все ЛС очень хорошо связываются с альбуминами плазмы крови и могут вытеснять другие препараты из связи с ними. Подвергаются биотрансформации в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой, которые выводятся из организма с мочой. При почечной недостаточности происходит их кумуляция в организме, поэтому необходима корректировка дозирования. Период полуэлиминации разных ЛС существенно отличается: для клофибрата – 15-24 часа, для фенофибрата – 20 часов, соответственно назначение может быть 3 раза в сутки или 2 раза в сутки.

Фармакодинамика фибратов

Фибраты снижают синтез ТГ, входящих в состав ЛПОНП, увеличивают активность липопротеинлипазы, разрушающей ЛПОНП, повышают рецепторный захват ЛПОНП и ЛПНП. Основной эффект состоит в снижении уровня ТГ и ЛПОНП в плазме крови. Поэтому фибраты эффективны при IV и V типах гиперлипидемий.

Взаимодействие фибратов с другими ЛС

Фибраты сочетают с другими гиполипидемическими ЛС с целью усиления эффекта. Производные фиброевой кислоты усиливают эффекты кумаринов, инсулина и пероральных гипогликемических ЛС. При комбинации фибратов с НПВС они сами могут быть вытеснены из связи с альбуминами крови.

При совместном назначении фибратов с антацидами и пероральными контрацептивами (эстрогенсодержащими) эффективность фибратов снижается [17].

Нежелательные лекарственные эффекты фибратов

Диспепсические расстройства (отрыжка, тошнота, рвота, метеоризм, диарея)

Миозит, миастения, миопатия, рабдомиолиз (при совместном назначении фибратов с циклоспорином, статинами или с никотиновой кислотой)

Аритмии

Лейкопения, тромбоцитопения, анемия

Канцерогенез

Гепатоксичность

Нарушение коллоидной стабильности желчи

Редко: алопеция, импотенция, головная боль, головокружение, нарушение зрения, панкреатит, сыпь, дерматит.

Используют в основном для профилактики гиперлипидемий (гиперлипидемии IV и V типов, III типа). Комбинируют со статинами при недостаточной эффективности последних.

Никотиновая кислота

ЛС, тормозящие активность цАМФ, являющегося активатором триглицеридной липазы, вследствие чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот, понижается образование ТГ и их включение в ЛПОНП и, следовательно, образование из них ЛПНП.

В сравнении со статинами, никотиновая кислота оказывает менее выраженное действие на ХС и холестерин в ЛПНП, поэтому никотиновая кислота наиболее действенна в отношении снижения уровня ТГ и повышает ХС в ЛПВП. Поэтому никотиновая кислота наиболее действенна при гиперлипидемиях с повышенным уровнем триглицеридов (II b, III и IV типы), менее эффективна при IIa типе дислипидемий.

Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты возникает только при использовании очень большой дозы.

Фармакокинетика никотиновой кислоты

Регулирует тканевое дыхание, синтез белков, распад жиров, распад гликогена.

Обеспечивают переход транс-формы ретинола в цис-форму, которая идет на синтез родопсина. Регулируют тканевое дыхание, синтез белков, распад жиров, распад гликогена.

Обеспечивают переход транс-формы ретинола в цис-форму, которая идет на синтез родопсина.

Повышает активность фибринолитической системы и уменьшает агрегацию тромбоцитов, способствует освобождению гистамина и активации системы кининов, уменьшает синтез ЛПОНП и увеличивает включение ОХ в ЛПВП [17, 18].

Стимулирует образование ретикулоцитов и нормохромных эритроцитов.

Взаимодействие никотиновой кислоты с другими ЛС

Комбинируют с другими гиполипидемическими ЛС. Хорошо сочетается со спазмолитиками и фибринолитиками. При одновременном назначении с секвестрантами желчных кислот (холестирамин, холестипол) всасывание последней из кишечника уменьшается, поэтому между их приемом необходим интервал 1.5-2 часа. Никотиновая кислота потенцирует отрицательное воздействие этанола на печень (у пациентов с алкоголизмом возможен делирий) и уменьшает сахароснижающий эффект антидиабетических ЛС [18].

Ингибиторы PCSK9

Ингибиторы PCSK9 (ИРСК9) - это моноклональные антитела, белки, разработанные и созданные в лаборатории специально для распознавания другого белка и связывания с ним. Мишенью ингибиторов PCSK9 является белок, называемый PCSK9, который повышает концентрацию ЛПНП. Относительно недавно они были одобрены для практического использования Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и Европейским агентством по лекарственным средствам [19].

Было выявлено, что сверхэкспрессия PCSK9 у лабораторных животных вызывает уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита и повышение концентрации ЛПНП в сыворотке крови, тогда как при угнетении гена PCSK9 отмечаются прямо противоположные эффекты [19–22].

По данным J. Cohen [23] и M. Scartezini [24] у некоторых людей обнаруживаются мутации, снижающие активность фермента PCSK9, что в свою очередь приводит к снижению уровней ЛПНП и ОХ в сыворотке крови, а также к уменьшению риска развития ССЗ, в частности ИБС.

ИРСК9 — моноклональные антитела, блокирующие фермент пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9. Данный фермент участвует в обмене ЛПНП. Блокада этого фермента приводит к экспрессии большего количества рецепторов ЛПНП на поверхности печени. В результате захват ЛПНП печенью увеличивается, их содержание в крови уменьшается [24, 25].

Фармакокинетика ингибиторов PCSK 9

Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Эволокумаб селективно и с высокой степенью аффинности связывается с PCSK9 и ингибирует связывание циркулирующей PCSK9 с рецептором ЛПНП на поверхности клеток печени, таким образом предотвращая PCSK9-опосредованный распад Р-ЛПНП.

Эволокумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС ЛПНП, ОХ, аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП), ХС-ЛПОНП, ТГ и липопротеина(а), повышает концентрации ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС ЛПВП, АпоВ/АпоА1).

Фармакодинамика ингибиторов PCSK 9

Однократное подкожное введение 140 или 420 мг эволокумаба приводит к максимальной супрессии циркулирующей несвязанной PCSK 9 через 4 часа, что сопровождается снижением ХС-ЛПНП, достигающего среднего надир к 14 и 21 дню соответственно. Изменения концентрации несвязанной PCSK9 и сывороточных липопротеинов обратимы после отмены эволокумаба. Режимы дозирования 140 мг эволокумаба раз в две недели и 420 мг эволокумаба раз в месяц являются клинически эквивалентными у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией в отношении снижения ХС ЛПНП, ОХ, АпоВ, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП, ТГ и Лп(а); повышения концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1 и улучшения соотношения общий холестерин/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1.

Максимальный ответ достигался, как правило, через 1-2 недели после введения 140 мг и 420 мг соответственно. У 80-85% пациентов, получавших эволокумаб в любой дозировке, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП на более чем 50% в среднем к 10-12 неделям применения.

Эволокумаб превосходил эзетимиб в отношении снижения концентрации ХС ЛПНП, ОХ, АпоВ, ХС не-ЛПВП, ОХ/ХС ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а).

Увеличение клиренса приблизительно на 20% отмечено при комбинированном применении со статинами.

Это увеличение частично обусловлено вызванным статинами увеличением концентраций PCSK9 и не оказывает негативного эффекта на фармакодинамику эволокумаба в отношении липидов. Максимальный ответ достигался, как правило, через 1-2 недели после введения 140 мг и 420

мг соответственно. У 80-85% пациентов, получавших эволокумаб в любой дозировке, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП на более чем 50% в среднем к 10-12 неделям применения.

Эволокумаб превосходил эзетимиб в отношении снижения концентрации ХС ЛПНП, ОХ, АпоВ, ХС не-ЛПВП, ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а).

Увеличение клиренса приблизительно на 20% отмечено при комбинированном применении со статинами.

Это увеличение частично обусловлено вызванным статинами увеличением концентраций PCSK 9 и не оказывает негативного эффекта на фармакодинамику эволокумаба в отношении липидов.

Первичная гиперлипидемия и смешанная дислипидемия

Взрослые: рекомендуемая доза эволокумаба составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными.

Один предварительно заполненный шприц (ПЗШ) или одна предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) содержат одну дозу 140 мг для режима дозирования раз в две недели. Три ПЗШ или три ПЗШР должны вводиться последовательно в течение 30 минут для доставки дозы 420 мг при режиме дозирования раз в месяц.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Взрослые и дети старше 12 лет: рекомендуемая доза препарата эволокумаба составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно.

Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение с 420 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза.

Три ПЗШ или три ПЗШР должны вводиться последовательно в течение 30 минут для доставки дозы 420 мг при режимах дозирования раз в две недели или раз в месяц.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Не требуется коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени слабой или умеренной степеней (классы А и В по классификации Чайлд-Пью т.е. не более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не включали в клинические исследования).

Неблагоприятные лекарственные эффекты

Существует потенциальный риск развития иммуногенности при назначении ИРССК 9 [25, 26].

Полиненасыщенные жирные кислоты

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ. ПНЖК в лекарственных дозах (2-4 г/сут.) влияют на сывороточный уровень липидов и липопротеидов. Механизм действия плохо изучен, хотя он может быть связан с их способностью взаимодействовать с ядерными рецепторами (PPAR) и уменьшать секрецию частиц апоВ [11].

Пероральный прием высокоочищенных n-3 ПНЖК привел к снижению смертности у больных, перенесших ИМ, в одном исследовании (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione (GISSI-P)), однако не оказал влияния на клинические исходы в последующих исследованиях, в которых использовалась современная терапия, направленная на вторичную профилактику. Согласно недавно опубликованному метаанализу доступных РКИ продемонстрировано отсутствие влияния на смертность, ИМ или основные ССС на фоне приема n-3 ПНЖК, в т. ч., в подгруппе больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Соответственно, терапия n-3 ПНЖК не рекомендована в рутинной практике [11].

Литература

1. Falk, E. Pathogenesis of Atherosclerosis / E. Falk // J Am Coll Cardiol. – 2006. – 47. – С.7-12.
2. Чаулин, А.М. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева, Д.А. Нурбалтаева, Д.В. Дупляков // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 66-75.
3. Kislyak, OA Risk factors for cardiovascular diseases in the development of diseases associated with atherosclerosis / OA Kislyak, NV Malysheva, NN Chirkova // Clinical Gerontology. – 2008. – 14(3). – P.3-11.
4. Yu, M the Therapeutic Potential of Anti-Inflammatory Exerkines in the Treatment of Atherosclerosis / M Yu, SF Tsai, YM Kuo // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – 18. – P. 1260.
5. Uribarri, J Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. / J Uribarri, S Woodruff, S Goodman, W Cai, X Chen, R Pyzik et al. // J. Am. Diet. Assoc. – 2010. – 110. – P.911-916.
6. Napoli, C Nitric Oxide and Atherosclerosis: An Update. / C Napoli, F de Nigris, S Williams-Ignarro, O Pignalosa, V Sica, LJ Ignarro // Nitric Oxide. – 2006. – 15. – P.265-279.
7. Ignarro, LJ Novel Features of Nitric Oxide, Endothelial Nitric Oxide Synthase, and Atherosclerosis. / LJ Ignarro, C. Napoli // Curr. Atheroscler. Rep. – 2005. – № 5. – P. 17-23.
8. Kawashima, S Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Atherosclerosis / S Kawashima, Y Mitsuhiro // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. - № 24. – P. 998-1005.
9. Cosentino, F 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F Cosentino, PJ Grant, V Aboyans et al. // Eur Heart J. – 2020. – № 41 (2). – P. 255–323.
10. Чаулин, А.М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. часть 1. роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19: № 2. – С.14-28.
11. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. – 2019. – 290. – P. 140–205.
12. Knuuti, J 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic

- coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC) / J Knuuti, W Wijns, A Saraste et al. // *Eur Heart J.* – 2020. – №41. – P.407–477.
13. Thygesen, K Fourth universal definition of myocardial infarction./ K Thygesen, JS Alpert, AS Jaffe, BR Chaitman, JJ Bax, DA Morrow, HD White // *European Heart Journal.* – 2019. – 40(3). – P.237-69.
 14. Диагностика и лечение стабильной ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. М. – 2013. – С. 69.
 15. Thompson, P.D. Statin-Associated Side Effects. / P.D.Thompson, G. Panza, A. Zaleski, B.Taylor // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – 67(20). – P.2395-2410.
 16. Vanach, M. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. / M. Vanach, M.Rizzo, P.P. Toth et al. // *Archives of Medical Science: AMS.* – 2015. – 11(1). – P.1-23.
 17. Кевра, М. К. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб. -метод. пособие / М. К. Кевра [и др.]; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. клин. фармакологии. – Минск: БГМУ, 2020. – 95 с.
 18. Михайлов, И.Б. Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии. Санкт- Петербург 2013, 959 стр.
 19. Чаулин, А.М. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков // Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – 7(2). – С.45-57.
 20. Maxwell, KN Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. / KN Maxwell, EA Fisher, JL Breslow // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – 102(6). – P.2069-2074.
 21. Tavori, H Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface lowdensity lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. / H Tavori, D Fan, JL Blakemore et al. // *Circulation.* – 2013. – 127(24). – P.2403-2413.
 22. Abifadel, M Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. / M Abifadel, M Guerin, S Benjannet, JP Rabes et al. // *Atherosclerosis.* – 2012. – 223(2).
 23. Cohen, JC Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. / JC Cohen, E Boerwinkle, TH Jr Mosley, HH.Hobbs // *N Engl J Med.* – 2006. – 354(12). – P.1264-1272.
 24. Scartezini, M The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men./ M Scartezini, C Hubbart, RA Whittall et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – 113(11). – P.435-441.

25. Чаулин, А.М. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева Г.Н.Суворова, Д.В. Дупляков // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – С.5.
26. Чаулин, А.М. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. / А.М. Чаулин, Л.С. Карсян, Е.В. Григорьева и др.// Кардиология. – 2019. – 59(11). – С.66-75.

Учебное издание

Гальцова Ольга Анатольевна

**СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА.
ДИСЛИПИДЕМИИ. ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.05.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,19. Уч.- изд. л. 1,67. Тираж 50 экз. Заказ 90.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3