

**Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**



**Клинико фармакологические подходы
к рациональному применению
гиполипидемических лекарственных
средств.**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ТАШКЕНТ 2022

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
Ташкентской Медицинской Академии
Профессор Боймуродов Ш.А.



_____ 2022 год

**Клинико фармакологические подходы
к рациональному применению
гиполипидемических лекарственных
средств.**

**Учебно-методическое пособие для студентов 5 курсов медицинских
ВУЗов.**

Ташкент 2022

В пособии приводятся роль холестерина липопротеидов в атерогенезе, клинико-фармакологические подходы к выбору и режиму дозирования гиполипидемических лекарственных средств.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов.

Составители:

Ш.А. Саидова - к.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

А.В. Якубов - д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической фармакологии ТМА

П.С. Зуфаров - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА

Д.Б. Пулатова - к.м.н. доцент кафедры клинической фармакологии ТМА

Н.И. Пулатова - д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА

Рецензенты:

Л.Т. Даминова – д.м.н., Профессор 2-кафедры предметов терапевтического направления ТашГосСИ

Н.Б. Нуритдинова – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1

- рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 3, от 4-ноября 2021 г.

- утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 3, от 14-декабря 2021 г.

Секретарь заседания ВУЗа



Исмаилова Г.А.

Клинико фармакологические подходы к рациональному применению

гиполипидемических лекарственных средств.

С тех пор, как в результате длительных популяционных исследований в ряде стран удалось подтвердить связь между уровнем холестерина в сыворотке крови и риском коронарной болезни сердца, лечение нарушений липидного обмена привлекает все большее внимание среди организаторов здравоохранения и врачей. Доказано, что ведущей причиной смерти среди населения развитых стран является коронарная болезнь сердца. Эффективность борьбы с коронарной болезнью сердца (КБС) зависит в первую очередь от профилактических мероприятий на ранних стадиях, от устранения или снижения известных факторов КБС. Центральное место среди этих факторов занимает гиперлипидемия. С помощью ангиографического метода было продемонстрировано, что у человека общая регрессия повреждения коронарных артерий обусловлена терапией, направленной на снижение уровня липидов. Частота возникновения новых нарушений коронарного кровообращения снижалась при этом лечении. Поэтому своевременная диагностика и лечение гиперлипидемий снижает заболеваемость и смертность вследствие нарушения коронарного кровообращения.

Липопротеиды плазмы крови

Почти все липиды плазмы крови человека, которые состоят из холестерина, триглицеридов, фосфолипидов транспортируются в комплексе с белками. Кроме жирных кислот, которые связываются преимущественно с альбуминами, все липиды переносятся в составе специальных макромолекулярных комплексов липопротеидами. Поэтому нарушения метаболизма, при которых повышается содержание липопротеидов плазмы, названы гиперлипидемиями. Термин гиперлипидемия применяют в тех случаях, когда повышается концентрация триглицеридов плазмы. Понятие гиперлипидемия включает обе группы состояний. Два основных следствия гиперлипидемии – это острый панкреатит и атеросклероз. Острый панкреатит возникает при выраженной гиперлипидемии. Ключевую роль в атерогенезе выполняют макрофаги и гладкомышечные клетки. К захвату липопротеидов

через специфические рецепторы на этих клетках (рецепторы-уборщики) приводит их окисление, что формирует пенистые клетки, в которых кумулируются эфиры холестерина.

Среди липопротеидов различают:

- хиломикроны,
- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОН),
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП),
- липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП),
- липопротеин (а) – (Лп (а)).

Эти липопротеиды являются атерогенными. А также различают -липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), которые являются антиатерогенными.

Аполипопротеиды – это специфические белки, расположенные на поверхности липопротеидов, которые играют важную роль в стабилизации комплексов липопротеидов. Известно 9 аполипопротеидов, однако подробно изучен состав и роль в атерогенезе лишь половины.

АПО-В – существуют две основные формы: АПО-В-48, образующийся в кишечнике и обнаруживаемый в составе хиломикронов и их остатков, и АПО-В-100, который синтезируется в печени, выполняет транспортную функцию доставки холестерина в стенку артерий, а также участвует в распознавании ЛПН рецепторами.

АПО-А-1-кофактор-лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ) – превращает холестерин в ЛПВП в нерастворимые эфиры холестерина и является причиной расчленения сердцевины этих липопротеинов.

АПО-А-II- является активатором этого процесса.

АПО-С-II- необходимый кофактор липопротеинлипазы.

АПО-С- имеет несколько изоформ. Изоформы этого белка должны узнаваться рецепторами печени, для захвата ею остатков липопротеидов.

АПО-Е- является ответственным за распознавание специфическим рецептором и захват липопротеинов.

Хиломикроны – самые крупные из липопротеидов, являются основной транспортной формой экзогенного жира, а также образуются в кишечнике и содержат триглицериды (85%) пищевого происхождения; стабилизируют оболочку хиломикрон белки, фосфолипиды, содержат АПО В-48, АПО А-1, АПО А-II

и АПО С. Хиломикроны переходят во внеклеточное лимфатическое пространство и по кишечным лимфатическим протокам и грудному протоку переносятся в кровоток. После поступления в кровоток (период полураспада составляет несколько минут) они распадаются до ремнантных частиц при помощи ферментативной активности липопротеиновой липазы, находящейся в мышечной и жировой ткани. Триглицериды выводятся из состава хиломикронов в тканях (кроме печени) гидролизом липопротеинлипазной системой (ЛПЛ). При снижении количества центральных триглицеридов уменьшается размер частицы. Поверхностные липиды – АПО А-1, АПО А-II, АПО С переносятся к ЛПВП. Образующиеся хиломикронные остатки захватываются рецепторным эндоцитозом в гепатоциты. В лизосомах эфиры холестерина гидролизуются, холестерол затем выводится с желчью, окисляется и выводится в форме желчных кислот или секретируется в плазму в липопротеидах.

В физиологическом состоянии хиломикроны присутствуют в плазме крови только после приема пищи, содержащей жиры, но не натошак.

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Печень секретирует триглицериды в кровоток в виде липопротеидов очень низкой плотности. Они вовлечены в эндогенный транспорт жирных кислот и холестерина. ЛПОНП содержат в 5 раз больше триглицеридов, чем холестерина, также содержат аполипопротеины В-100, Е и С-II. Большое количество АПО-С затем захватывается из ЛПВП плазмы. Вне печени триглицериды гидролизуются липопротеидлипазой, образуя свободные жирные кислоты, которые в последующем депонируются в жировой ткани и окисляются в тканях сердечной и скелетной мышцы. Это приводит к снижению количества триглицеридов в ЛПОНП с образованием меньших по размеру частиц – остатков, называемых липопротеидами промежуточной плотности (ЛППП). Некоторые из этих ЛППП путем эндоцитоза попадают прямо в печень. Другие конвертируются в ЛПНП путем дальнейшего метаболизма триглицеридов.

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – это основные атерогенные липопротеины. Их малые размеры, высокая пенетрация в субэндотелиальную ткань, способствуют

развитию атеросклероза. Клетки организма человека, как известно, нуждаются в холестероле: его переносят к ним из плазмы крови липопротеиды низкой плотности. Проникнуть внутрь клетки холестерол может лишь взаимодействуя с ЛПНП-рецепторами. ЛПНП-рецепторы – это специализированные белки, находящиеся на поверхности клетки. Эти белки обладают способностью связывать и направлять внутрь клетки частицы ЛНП, содержащие холестерол. Внутри клетки холестерол освобождается из этих частиц и используется в метаболических реакциях. Этот процесс не только обеспечивает клетку холестеролом, но и удаляет ЛПН-холестерол из плазмы. В норме число ЛНП-рецепторов на поверхности клетки может изменяться в зависимости от потребностей клетки в холестероле. Основным органом, удаляющим липопротеиды низкой плотности из плазмы является печень, поэтому чем выше число ЛНП-рецепторов в печени, тем ниже оказывается уровень ЛНП-холестерола в плазме. ЛНП-рецептор делает оборот внутрь и обратно на поверхность каждые 10 минут, что суммарно дает несколько сотен оборотов в течение его 20 часов жизни. Если количество ЛНП-рецепторов недостаточно, ЛНП-холестерол не выводится из кровотока и вероятность развития атеросклеротических бляшек значительно возрастает. Примерно 70-80% всего холестерола сыворотки крови транспортируется в составе ЛНП. Аполипопротеин В – основной белковый компонент ЛНП.

Липопротеин – А (ЛП-А) – относят к подклассу малых, густых ЛНП, окружающих плазминоген – сходный белок и называют атерогенными липопротеинами фенотипа В, этот подкласс определяется у 30% популяции и его нахождение всегда связано с высоким риском ИБС.

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – обычно транспортируют 20-30% общего холестерола плазмы крови, содержит около 50% белка и фосфолипидов. Существуют малые ЛВП (пребета-ЛПВП), которые превращаются в «зрелые» ЛВП путем присоединения триглицеридов и холестерола из периферических клеток, тем самым регулируя гомеостаз холестерола в клетке. ЛВП содержат аполипопротеины А-I, А-II, С которые синтезируются в печени и в кишечнике. Большая часть липидов ЛВП происходит из поверхностных монослоев

хиломикрон и ЛПОНП посредством липолиза. Транспорт холестерина с периферии к печени, где он элиминируется к частицам ЛВП, осуществляется двумя ключевыми ферментами. Лецитин-холестерол ацилтрансфераза (ЛХАТ) превращает холестерин в ЛВП в нерастворимые эфиры холестерина и является причиной расщепления сердцевины этих липопротеинов. Этот процесс активируется Апо-А-II. Белок, переносящий эфиры холестерина (БПЭХ), катализирует перенос эфиров холестерина из ЛВП к ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и хиломикронным остаткам. Большая часть переносимого таким образом холестерина затем попадает в печень путем эндоцитоза акцепторных липопротеидов. ЛПВП обладают свойствами удалять холестерин с поверхности сосудов и других тканей и транспортировать его в печень для катаболизма, и тем самым обладают антиатерогенным эффектом. ЛПВП обладает и другими положительными эффектами:

- 1) предотвращает окисление ЛНП, то есть ЛВП действует как антиоксидант;
- 2) ЛВП снижают агрегацию тромбоцитов за счет увеличения выработки простоциклина;
- 3) стабилизируют сывороточный простоциклин и облегчают фибринолиз;
- 4) ЛВП конкурентно ингибируют захват ЛНП эндотелиальными клетками;
- 5) ЛВП предотвращают агрегацию ЛНП и их последующий захват макрофагами, тем самым снижается поток холестерина и образование пенных клеток;
- 6) ЛВП ингибируют активацию тромбоцитов ЛНП через фосфатидилинозитоловый цикл. Кроме того, ЛВП могут служить маркерами нарушенного метаболизма хиломикрон, ЛОНП, потому что повышение триглицеридов это снижение

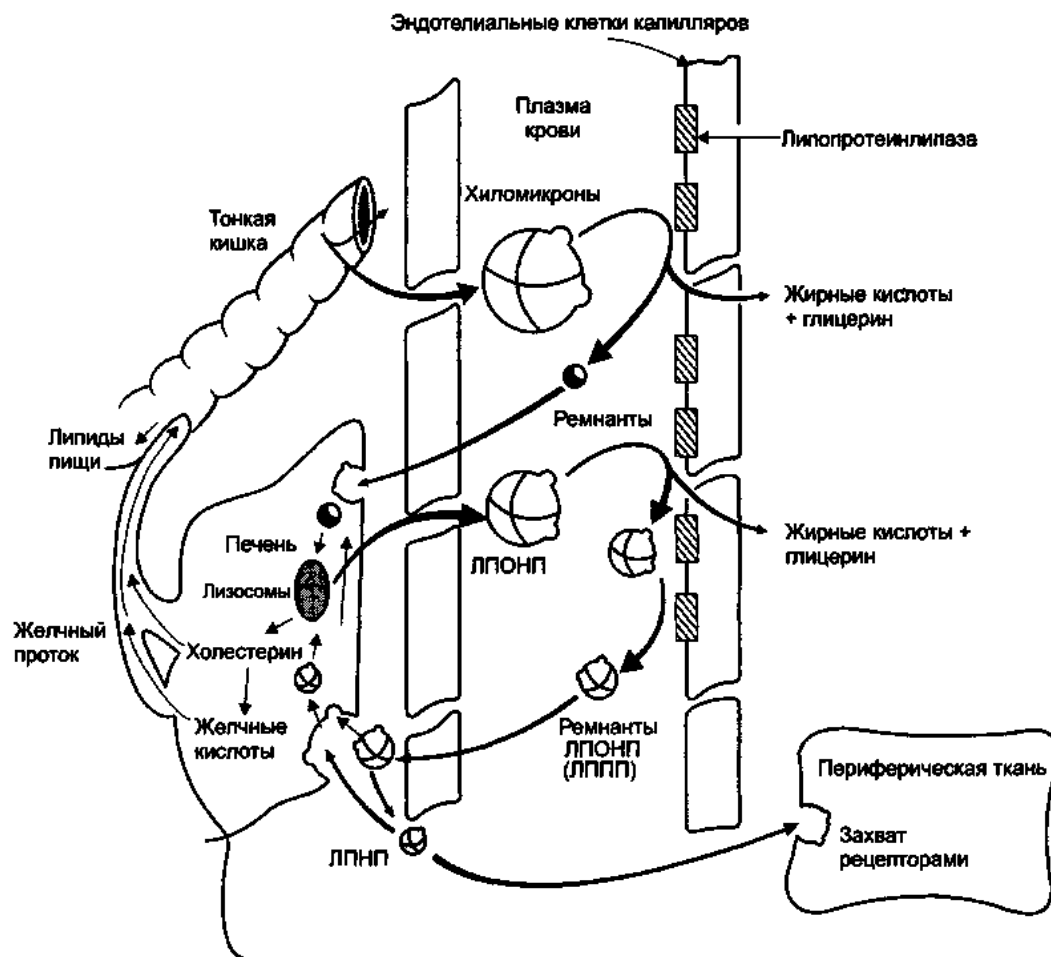


Рис. №1 Метаболизм липопротеинов
Атеросклеротические бляшки.

1. Образование бляшек.

Формирование начинается с входа ЛНП и ЛП-а в межэндотелиальное пространство вместе с окислительно измененными свободными радикалами, вырабатываемыми гладкомышечными клетками, активированными макрофагами и эндотелиальными клетками. Эти окислительно видоизмененные липопротеины могут проникать в макрофаги через рецепторные пути посредством выработки пенообразующих богатых липидами клеток. Циркулирующие моноциты притягивают к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам моноцитный хемотаксический протеин I, увеличивающий окислительную модификацию липопротеинов. Продолжающееся накопление окислительно модифицированных липопротеинов и пенных клеток приводит к следующей фазе атерогенеза – образованию жирных полосок. Одновременно гладкомышечные клетки мигрируют в субэндотелиальное пространство, начинается

пролиферация внутри интимы. В течение следующей фазы атерогенеза повреждение продолжает расти за счет пролиферации гладкомышечных клеток и увеличения синтеза коллагена. Далее происходит некроз пенных клеток, образование экстраклеточной липидной сердцевины и повышение плазменной концентрации ЛНП. В завершение этого появляется аутоиммунный воспалительный компонент, вызывающий инфильтрацию адвентиции Т-лимфоцитами.

2. Разрыв бляшки.

Мягкое и среднее атеросклеротическое сужение коронарных артерий может трансформироваться в тяжелое обструктивное поражение. Эта трансформация может наблюдаться в местах трещин, фиброзных покрытий, гемаррагий и образования тромба. Некоторые особенности структуры бляшек и липидный состав помогают идентифицировать повреждение, имеющее высокий риск разрыва. К ним относятся: большая липидная сердцевина, миграция или смерть гладкомышечных клеток, накопление богатых липидами макрофагов, протеолитическая опасность, вызываемая цитотоксическими продуктами макрофагов и/или окислительно модифицированными ЛНП и механическое повреждение. Все эти особенности могут структурно ослаблять фиброзную капсулу и как результат – трещины, разрывы, «дыры» и «отверстия». Однако, с другой стороны, считается, что трещины и разрывы артериальной интимы редко наблюдаются в отсутствии атеромы; свежие трещины наблюдаются у 9-17% пациентов умерших от внесердечных причин, и не все трещины могут прогрессировать до тяжелых обструкций.

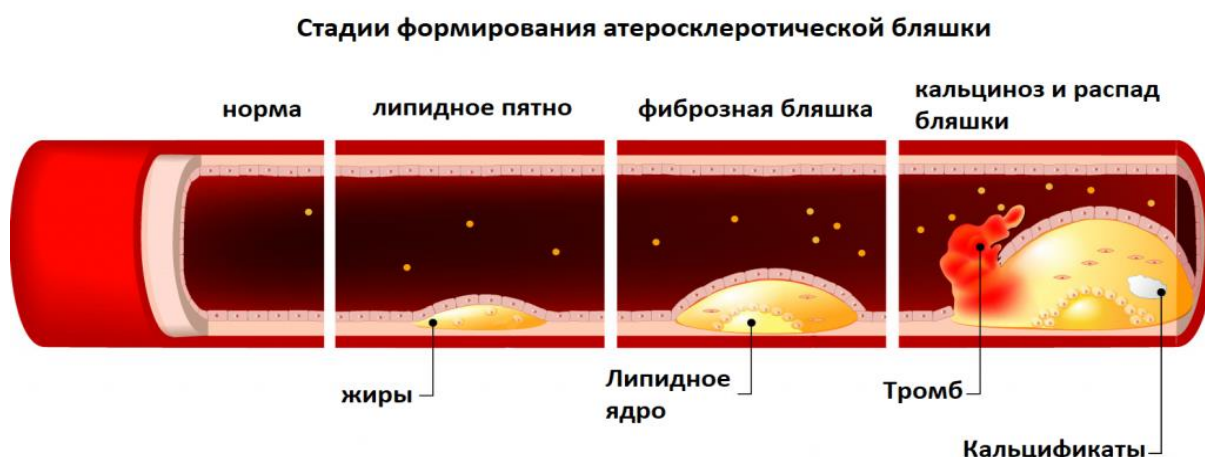


Рис. №2

Гиперлипидемии и их диагностика

Холестерол и триглицериды могут вызывать три формы гиперлипидемий: гиперхолестеролемию, гипертриглицеридемию и их комбинацию.

Гиперхолестеролемию связана с повышением концентрации одного или более холестерол-содержащего липопротеина (ЛОНП, ЛНП, ЛВП). Частицы ЛОНП и ЛНП содержат молекулу Апо-В-100, а повышение концентрации Апо-В указывает на большое число холестерол-содержащих частиц, и, таким образом, связано с гиперхолестеролемией. И, наоборот, так как холестерол содержится в хиломикронах в очень небольших количествах, то повышение концентрации хиломикронов редко бывает причиной гиперхолестеролемии. В норме 70-80% общего холестерола содержится в ЛНП. Таким образом, в большинстве общих причин гиперхолестеролемии лежит повышение концентрации холестерола в ЛНП. Однако, так как общий холестерол арифметическая сумма холестерола, содержащегося в ЛНП, ЛВП и ЛОНП, то одна из этих частиц или их комбинация могут быть ответственны за это повышение.

I. Гиперхолестеринемия бывает первичной.

A. Семейная гиперхолестеринемия – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное отсутствием рецепторов к ЛПНП.

1. При гетерозиготной СГХС число рецепторов к ЛПНП составляет 50% от нормы. Уровень ХС ЛПНП повышен; содержание общего ХС – 350-550 мг%. Гетерозиготная СГХС встречается примерно у одного больного из 500. В относительно раннем возрасте развиваются сосудистые заболевания и возникают ксантомы сухожилий. Лечение, помимо диетотерапии, обязательно включает прием гиполипидемических препаратов.
2. При гомозиготной СГХС число рецепторов к ЛПНП крайне мало, или они вообще отсутствуют, резко повышен уровень ХС ЛПНП. Содержание общего ХС – 650-1000 мг%. Это заболевание встречается у одного человека из 1 млн. у таких больных заболевания сердца часто проявляются в раннем детстве, и многие из них не доживают до 30 лет. У детей имеются ксантомы – кожные плоские и бугорчатые ксантомы, а также ксантомы сухожилий. Диета и медикаментозное лечение

малоэффективны и часто возникает необходимость в плазмаферезе и пересадке печени.

Б. При семейной смешанной гиперлипидемии высок риск сосудистых заболеваний. Молекулярные основы заболевания неизвестны, хотя у некоторых больных обнаружена облигатная гетерозиготность по дефициту липопротеинлипазы. Гиперхолестеринемия этого типа обнаруживается у 1-2% населения. Диагноз устанавливают при наличии разнообразных типов гиперлипидемии в одной семье. Так, у одних членов семьи может быть повышено содержание ЛПОНП, у других – ХС ЛПНП, а у третьих повышено содержание и ЛПОНП и ХС ЛПНП. Лечение начинают с диеты, мероприятий, направленных на снижение веса, физических упражнений, однако часто приходится прибегать к медикаментозному лечению.

В. Пациенты с полигенной гиперхолестеролемией представляют большую группу (до 36%) от всех повышений концентрации холестерина. Они имеют различные дефекты, к сожалению пока еще недостаточно изученные, но теоретически присутствует комбинация пищевых и генетических факторов, снижающих активность рецептора В-Е ЛНП. Этот дефицит обычно является причиной двукратного повышения концентрации холестерина по сравнению с нормой. У некоторых пациентов это связано с чрезмерной неосмотрительностью в питании и может быть скорректировано ограничением поступления насыщенных жиров и холестерина. У других это следствие генных дефектов и соблюдение диеты не влияет на уровень холестерина. В настоящее время нет другой возможности определить какой из факторов, пищевой или генетический, является основным, кроме как назначить диету с низкой концентрацией холестерина и наблюдать за клиническим ответом.

II. Гипертриглицеридемия часто развивается как вторичное заболевание, обусловленное неправильным питанием, ожирением, злоупотреблением алкоголем, сахарным диабетом, гипотиреозом, уреимией, диспротеинемией, приемом бета-адреноблокаторов, эстрогенов, пероральных контрацептивов, ретиноидов. Уровень ТГ выше 500 мг% чаще всего обусловлен первичными расстройствами обмена липидов, такими как семейная смешанная гиперлипидемия и семейная гипертриглицеридемия.

III. Дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия типа III) – это редкое (1 человек на 5000) заболевание, связанное с аномалией апопротеина Е-белка, содержащегося на поверхности ЛПОНП и других липопротеинов, ответственного за распознавание и захват подвергающихся разрушению (ремнантных) частиц рецепторами клеточной поверхности. В результате накапливаются обогащенные ХС атерогенные ЛПОНП (бета-ЛПОНП), повышаются уровни общего ХС и ТГ. Диагноз ставят при помощи методов ультрацентрифугирования и изоэлектрического фокусирования, которые позволяют выявить аномальный апопротеин Е. Часто образуются плоские и бугорчатые ксантомы, высок риск сосудистых заболеваний.

IV. Гиперхиломикронемия. Диагноз устанавливают по наличию слоя хиломикронов после центрифугирования плазмы или по наличию хиломикронов на поверхности плазмы, выдержанной в течение ночи в холодильнике. Хиломикроны обнаруживаются, если уровень ТГ превышает 1000 мг%. Причиной гиперхиломикронемии могут быть такие редкие наследственные нарушения, как отсутствие липопротеинлипазной активности и дефицит апопротеина С II (кофактора липопротеинлипазы). В крови может быть повышено содержание только хиломикронов (при дефиците липопротеинлипазы) или ЛПОНП и хиломикронов. При гиперлипидемии типа V уровень общего холестерина значительно повышен в связи с наличием большого числа частиц ЛПОНП, которые содержат ХС и ТГ. У больных с первичной гипертриглицеридемией, семейной смешанной гиперлипидемией и гиперлипидемией типа III гиперхиломикронемия может возникнуть при избыточном потреблении жиров, некомпенсированном сахарном диабете, злоупотреблении алкоголем, ожирении и других состояниях, вызывающих вторичную гиперхолестеринемия. Синдром хиломикронемии проявляется болями в животе, гепатомегалией, спленомегалией, бородавчатыми изъязвляющимися ксантомами, отложениями липидов в сетчатке и панкреатитом. Возможны ослабление памяти, парестезии и периферическая нейропатия.

V. Снижение уровня ХС ЛПВП (<35 мг%) может быть обусловлено генетическим дефектом или вторичными нарушениями.

А. Первичное снижение уровня ХС ЛПВП наблюдают при семейной гипоальфалиппротеинемии, первичной гипертриглицеридемии и таких редких заболеваниях, как синдром «рыбий глаз», танжерская болезнь и дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы.

Б. Вторичное снижение уровня ХС ЛПВП может происходить в результате курения, ожирения, малоподвижного образа жизни, применения андрогенов, гестагенов, анаболических стероидов и бета-адреноблокаторов, а также при гипертриглицеридемии.

VI. Семейная патология лиганда аполипопротеида В.

Дефекты лигандного комплекса Апо В-100 (части, которая связывается с рецептором ЛПНП) нарушают эндоцитоз ЛПНП, приводя к умеренной гиперхолестеринемии. Возникают сухожильные ксантомы. Лечение: Ниацин. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

VII. Лп (а) / гиперлипопротеидемия. Семейное заболевание, связанное с повышением атерогенеза.

Таблица №1. Типы гиперлипидемий по Фредрикссону

Тип, относительная частота	Липид, вызывающий гиперлипидемию	Лабораторные данные	Первичные гиперлипидемии	Вторичные гиперлипидемии
Тип I 1%	Преимущественно триглицериды	Гиперхиломикронемия, Недостаточность ЛПЛ азы	Семейная недостаточность ЛПЛ азы	Системная красная волчанка(СКВ), панкреатит, неадекватно контролируемый сахарный диабет
Тип II а, 10%	Холестерин	Увеличено содержание ЛПНП	Семейная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз, нефроз, дисглобулинемия, острая порфирия, идиопатическая гиперкальциемия
Тип II б, 40%	Холестерин, триглицериды	Увеличено содержание ЛПНП и ЛПОНП	Семейная гиперхолестеринемия, Семейная комбинированная гиперлипидемия	Нефротический синдром, сахарный диабет

Тип III, 1%	Холестерин, триглицериды	Увеличено содержание ЛППП	Семейная дисбеталипопротеинемия	Сахарный диабет, гипотиреоз, дисглобулинемия
Тип IV, 45%	Триглицериды	Увеличено содержание ЛПОНП	Семейная гипертриглицеридемия, семейная комбинированная гиперлипидемия	Гликогенозы, гипотиреоз, СКВ, сахарный диабет, нефротический синдром, почечная недостаточность
Тип V, 5%	Преимущественно триглицериды, Холестерин	Увеличено содержание хиломикрон, ЛПОНП	Семейная гипертриглицеридемия, семейная комбинированная гиперлипидемия	Неадекватно контролируемый сахарный диабет, гликогенозы, гипотиреоз, нефротический синдром, дисглобулинемия, беременность, приём эстрогенов при семейной гипертриглицеридемии

Таблица №2 Классификация гиперлипидемий ВОЗ

Фенотип	Повышение уровня холестерина в плазме	Изменения ЛП	Триглицериды, мг/дл	Атерогенность
I	Повышен	ХМ	Повышен или в норме	Неатерогенный
IIa	Повышен	ЛПНП	В норме	Высокая
IIb	Повышен	ЛПНП + ЛПОНП	Повышен	Высокая
III	Повышен	Хиломикроны ЛПОНП + хиломикроны	Повышен	Низкая
IV	Чаще в норме	ЛПОНП	Повышен	Умеренная

V	Повышен	Хиломикроны+ ЛПОНП	Повышен	Низкая
---	---------	-----------------------	---------	--------

Выявления и оценка нарушений липидного обмена

I. Уровень холестерина сыворотки определяют для того, чтобы выявить больных с выраженными нарушениями липидного обмена и выделить группы риска. Уровень общего ХС следует определять у всех лиц старше 20 лет, не обязательно натощак. С учетом других факторов риска ИБС обследуемых распределяют по следующим группам:

А) **Нормальный уровень общего ХС: 194 мг%.** Лица, относящиеся к данной группе, должны быть ознакомлены с общими принципами диеты, информированы о существовании факторов риска ИБС и возможности влиять на них. Уровень общего ХС следует определить повторно через 5 лет, поскольку со временем он может измениться.

Б) **Пограничный уровень общего ХС: 194-228 мг%.** Тактика лечения зависит от наличия ИБС и факторов риска этой болезни. Если у больного отсутствует ИБС и имеется не более одного фактора риска ИБС, то ему рекомендуют диету. Необходимо ежегодно измерять уровень ХС сыворотки и оценивать факторы риска.

Факторы риска гиперлипидемий

Положительные:

- Мужчины старше 45 лет
- Женщины старше 55 лет или преждевременная менопауза без заместительной терапии эстрогенами.
- Семейный анамнез: ОИМ или внезапная смерть в возрасте до 55 лет у отца или других мужчин первой степени родства; до 65 лет у матери или других женщин первой степени родства.
- Гипертензия более 140/90 мм рт.ст. или гипотензивные средства.
- Низкий уровень холестерина ЛВП менее 35 мг/дл.
- Сахарный диабет

Отрицательные:

- Высокий уровень холестерина ЛВП более 60 мг/дл.
- При наличии ИБС или двух других факторов риска необходимо определить профиль липопротеинов. Дальнейшие действия зависят от уровня ХС ЛПНП.

В) Высокий уровень общего ХС > 228 мг%. Определяют профиль липопротеинов и на основании полученных результатов проводят лечение.

II. Профиль липопротеинов определяют после 12-часового голодания. Измеряют содержание общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП, а уровень ХС ЛПНП вычисляют по формуле:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 5,$$

Где ТГ/5 соответствует уровню ХС ЛПОНП. В связи с колебаниями физиологических показателей и возможными ошибками при определении липопротеинов пробы крови следует брать 2-3 раза с интервалом в 1-8 нед. на фоне обычной диеты. При похудании, беременности, после полостных операций, при тяжелых заболеваниях (например при остром инфаркте миокарда) измеренные показатели могут быть не репрезентативными, и исследование необходимо отложить не менее чем на 6 нед.

III. Уровень ХС ЛПНП служит основой для выбора диеты или назначения медикаментозной терапии.

А. Нормальный уровень ХС ЛПНП < 130 мг%. Дают рекомендации по соблюдению диеты и информируют о факторах риска ИБС. Уровень общего ХС повторно определяют через 5 лет.

Б. Пограничный уровень ХС ЛПНП: 130-160 мг%. Лечение зависит от наличия ИБС и факторов риска этой болезни:

- 1) в отсутствие ИБС и двух факторов риска дают рекомендации по соблюдению диеты. Определение общего ХС и коррекцию диеты следует проводить один раз в год.
- 2) при наличии ИБС или двух факторов риска проводят такое же лечение, как и при высоком уровне ХС ЛПНП.

В. Высокий уровень ХС ЛПНП > 160 мг%. Больные должны пройти клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное исследования для выявления

вторичной гиперлипидемии и наследственных нарушений обмена веществ.

Коэффициенты переводов липидных показателей.

Для перевода ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 38,67. Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 88,7.

Рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского атеросклеротического общества (2019года) - целевые уровни ХС-ЛПНП:

- **Экстремально высокий риск.** Стремительно прогрессирующее атеросклеротическое ССЗ (Повторное СС событие в течение 2-х лет несмотря на высокоинтенсивную статинотерапию) – **менее 1 ммоль/л**

- **Очень высокий риск:** атеросклеротическое ССЗ (Установлено клинически или визуальными методами), семейная ГХС, гиперхолестеринемия, без атеросклеротического ССЗ, но с наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска (СД с поражением органов мишеней или раннее развитие СД1 типа и длительностью более 20 лет, тяжелая почечная патология (СКФ менее 30 мл/мин) и SCORE менее 10% - **менее 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)**

- **Высокий риск:** семейная ГХС, гиперхолестеринемия без атеросклеротического ССЗ – **менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)**

- **Умеренный риск-** **менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл)**

- **Низкий риск – 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)**

1. Причины вторичной гиперлипидемии:

- нарушение питания
- гипотиреоз
- сахарный диабет
- нефротический синдром
- уремия
- диспротеинемия
- холестаза
- булимия
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- злоупотребление алкоголем
- лекарства:

1) тиазидовые диуретики, индуцирующие гиперлипидемию: повышают на 0-10% ОХ и ХЛНП;

- 2) бета-блокаторы (особенно неселективные) повышают на 15-50% ОХ, снижают на 5-15% ХЛПВП;
- 3) прогестины повышают на 5-15% хиломикроны и ХЛОНП;
- 4) глюкокортикостероиды: повышают на 5-20% ОХ, ХЛПОНП, ХЛНП;
- 5) анаболические стероиды: повышают на 0-30% ОХ, снижают на 8-40% ХЛВП;
- 6) циклоспорин повышает на 20-30% ОХ и ХЛНП;
- 7) изотретиноин повышает на 5-20% ОХ, снижает на 10-15% ХЛВП.
- 8) Секвестранты желчных кислот
- 9) Антиретровирусные препараты (ингибиторы протеаз)
- 10) Психотропные препараты: фенотиазины, антипсихотики 2-поколения

IV. Уровень триглицеридов сыворотки. При определении профиля липопротеинов иногда обнаруживают повышенный уровень ТГ. Договоренность о том, при каком содержании ТГ необходимо лечение, была достигнута на Согласительной конференции по лечению гипертриглицеридемии.

А. Нормальный уровень ТГ: < 150 мг%. (<1,7 ммоль/л)

Б. Пограничный уровень ТГ: 150-199 мг%. (1,7-2,29 ммоль/л). Лечение начинают с диеты. Медикаментозное лечение показано при ИБС, неэффективности диетотерапии, отягощенной наследственности к наличию других факторов риска ИБС.

В. Высокий уровень ТГ: 200-499 мг%. (2,3-5,6 ммоль/л). Лечение начинают с диеты. В связи с риском панкреатита тем больным, у которых уровень ТГ на фоне диеты остается выше 500 мг%, показана медикаментозная терапия.

Г. Очень высокий ≥ 500 мг% ($\geq 5,7$ ммоль/л)

V. Не- ЛПВП. Его повышения увеличивает риск развития атеросклероза ССЗ. ХС не-ЛПВП, по существу, представляет собой совокупность всех липопротеинов, обладающих атерогенным потенциалом, а именно ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС липопротеинов средней плотности, липопротеина (а), хиломикронов и их остатков, богатых ТГ. И так компонентами Не- ЛПВП: ХЛПОНП, ХЛПНП, ХЛППП, Триглицериды. Его определяют по формуле:

Не- ЛПВП холестерин = ОХ-ХЛПВП.

В норме ХС не ЛПВП < 4,9-5,6 (190-219мг/дл)

Целевые уровни ХС не ЛПВП:

- ХС не ЛПВП < 2,6ммоль/л для лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ
- ХС не ЛПВП < 2,2ммоль/л для лиц с очень высоким риском развития осложнений ССЗ
- ХС не ЛПВП < 1,8ммоль/л для лиц с экстремально высоким риском развития осложнений ССЗ

Таб. №3. Классификация уровней липидов в плазме крови

Липиды	Моль/л	Оценка уровня липидов	Мг/дл
Общий холестерин	<5,0 5,0-5,9 ≥5,9	Желательный Пограничный Высокий	<194 194-228 ≥ 228
Холестерин ЛПНП	<1,4 <1,8 <2,6 <3,0	Очень высокий риск Высокий Умеренный Низкий	55 70 100 115
Холестерин ЛПВП	<1 ≥1,6	Низкий Высокий	<40 ≥60
Триглицериды	<1,7 1,7-2,2 2,3-5,6 ≥5,7	Нормальный Пограничный Высокий Очень высокий	<150 150-199 200-499 ≥500
холестерин Не-ЛПВП	<1,8 <2,2 <2,6	экстремально высокий риск очень высокий высокий	70 85 100

Лечение гиперлипидемий

Первичная профилактика

Первичная профилактика необходима для людей, клинически свободных от БКА. Для них уровень общего холестерина: ниже или равный 194 мг/дл (5,0 ммоль/л) –

желательный; 194-228 мг/дл – пограничный, ближе к высокому; 228 мг/дл и выше – высокий. Кроме того, для них важно измерять уровень холестерина ЛВП, так как при нормальном уровне общего холестерина, его снижение в ЛВП – это фактор риска БКА (Болезнь Коронарных Артерий).

Вторичная профилактика

Для оценки вторичной профилактики требуется тщательная характеристика ИБС или других клинических проявлений атеросклероза. Как и при первичной профилактике, при вторичной базовыми данными является концентрация ХЛНП. Оптимальная его концентрация для больных атеросклерозом – 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) или даже ниже. При оптимальной концентрации ХЛНП больному требуется изменение стиля жизни и постоянный контроль за уровнем холестерина. При повышении его концентрации выше 100 мг/дл необходимо начинать гипохолестеролемическую терапию. Основной целью этой терапии считается снижение уровня ХЛНП менее 100 мг/дл, уменьшение прогрессии и достижение регрессии атеросклеротического поражения. Но все это проводят на фоне изменения стиля жизни.

Изменение образа жизни: диета, физическая активность.

Краеугольным камнем лечения гиперлипидемий является снижение в диете общего жира, насыщенных жиров и холестерина. Если снижение насыщенных жиров влияет на концентрацию холестерина, то снижение общего жира позволяет уменьшить калорийность и позволяет добиться снижения веса. Пищевой холестерол должен как можно меньше влиять на концентрацию холестерина и ХЛНП в сыворотке крови. исследования показали, что каждые 600 мг пищевого холестерина повышают сывороточный холестерол в среднем на 10-20 мг/дл. Диета особенно необходима больным ожирением, так как гиперлипидемия у них принципиально обусловлена чрезмерной выработкой ЛОНП и значительным повышением уровня триглицеридов. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов эффективность гипохолестеролемического действия диеты 6-15%, такой же уровень достигается некоторыми лекарственными средствами. Однако, у некоторых больных эффективность диеты крайне мала – 0-4%. Действие гиполипидемической диеты на уровень липидов в плазме

полностью осуществляется в течение примерно 3 недель, в клинической практике для достижения максимального эффекта требуется значительно больше времени. Это связано с длительным периодом, необходимым для изменения привычек в еде всей семьи, количества пищи, ее приготовления, покупки продуктов питания, выбора меню в общественном питании. Для максимального снижения уровня липидов плазмы может потребоваться несколько месяцев. Профессиональный диетолог лучше всего проинструктирует больного по выбору пищи. Особенно нужна консультация диетолога в первое время, пока желаемого снижения липидов не достигнуто. Однако, и лечащий врач должен уметь дать совет по диете и письменные рекомендации. Очень важна роль лечащего врача в разъяснении больному цели и принципов лечения, в объяснении, что холестерин и насыщенные жиры не являются обязательным компонентом здорового питания.

Физическая активность.

Физические упражнения необходимый компонент нефармакологического воздействия или изменения стиля жизни, снижающий холестерол ЛОНП и ЛНП и повышающий холестерол ЛВП. Эти изменения вызываются повышением активности липопротеинлипазы, липолиза. Упражнения также способствуют поддержанию идеального веса тела. Простая ходьба 3-5 км в день способствует снижению веса, тогда как 3-4 раза в неделю его поддержанию.

Не малую роль в развитии атеросклеротического процесса играет соотношение компонентов общего холестерина (ОХС) и ЛПВП (липопротеинов высокой плотности). Для того чтобы это соотношение было более наглядно, используют **индекс атерогенности (ИА)**, еще его называют коэффициент атерогенности (КА). Вычисляют ИА по следующим формулам:

Индекс атерогенности (усл. ед.) = $(\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$;
или

Индекс атерогенности (усл. ед.) = $(\text{ОХС} / \text{ЛПВП}) - 1$, где ОХС - общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Индекс атерогенности (Коэффициент атерогенности) должен быть в пределах от 2 до 2,5. При коэффициенте атерогенности 3-4 имеется умеренная вероятность развития атеросклероза, при

величине более 4-х — высокая вероятность. Итак если он выше нормы, то это говорит о том, что скорость развития атеросклероза увеличена, как и риск развития осложнений. Также необходимо сказать, что ЛПВП являются «полезными» и замедляют прогрессирование атеросклероза, чем их больше, тем лучше. Снижение ЛПВП даже при нормальном уровне общего холестерина и его фракций ведет к прогрессированию атеросклероза. Что касается ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности), то они считаются крайне атерогенными и их содержание необходимо снижать как можно ниже, и перестараться здесь трудно.

Гиполипидемические препараты.

Классификация гиполипидемических препаратов.

1. Средства с преимущественным действием на обмен холестерина

(ХС ЛПНП):

- статины-ингибиторы синтеза ХС в печени
- бемпедоевая кислота
- средства, нарушающие всасывания ХС в кишечнике
- секвестранты желчных кислот
- антиоксиданты

2. Средства с преимущественным действием на обмен триглицеридов

- А) производные фиброевой кислоты
- Б) препараты никотиновой кислоты
- В) препараты ненасыщенных жирных кислот

3. Моноклональное антитело (IgG1) - Ингибиторы PCSK-9 (Пропотеин конвертаза субтилизин – кексин типа 9)

4. Препараты разных групп.

Средства с преимущественным действием на обмен холестерина:

Статины.

(Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы).

Классификация статинов.

Природные:

- Ловастатин
- Правастатин

- Симвастатин

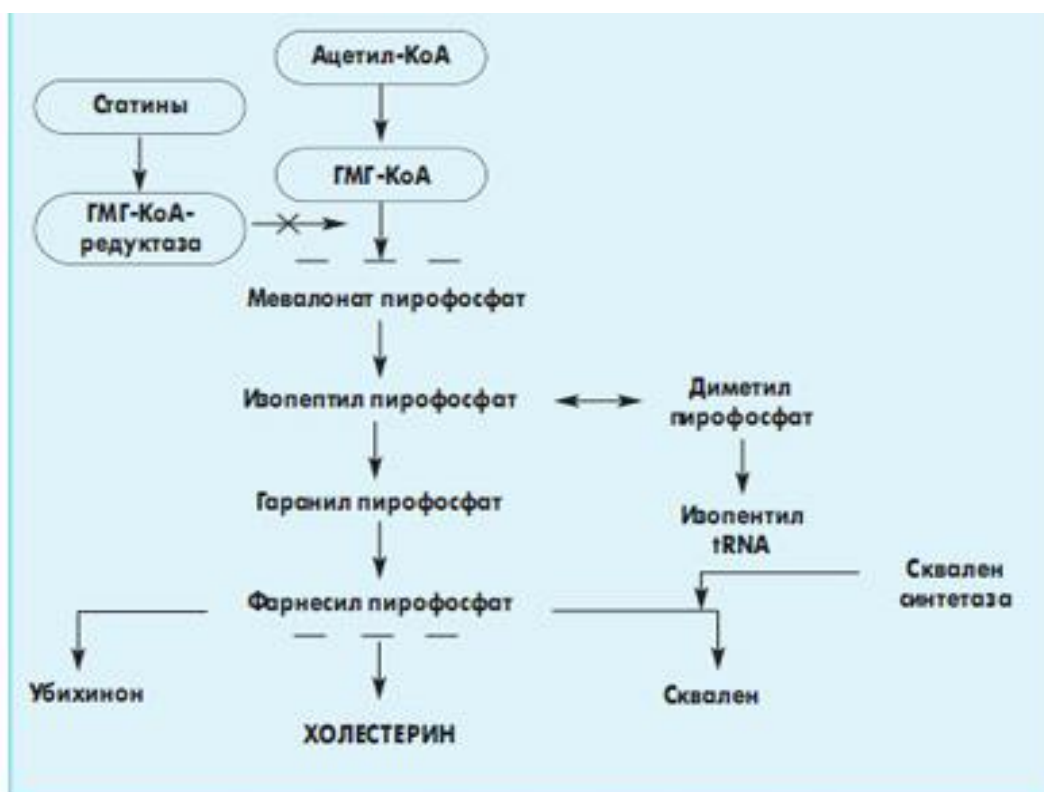
Синтетические:

- Флувастатин
- Аторвастатин
- Розувастатин
- Питавастатин

Статины – это специфический ингибитор ГМГ КоА-редуктазы (рис.4). Этот фермент катализирует раннюю реакцию биосинтеза холестерина, а именно превращение ГМГ КоА – в меволонат. Эта реакция является лимитирующим звеном в цепи биосинтеза холестерина. Статины снижают содержание ХС в клетках печени, вследствие чего повышается активность рецепторов гепатоцитов и увеличивается захват липопротеидов гепатоцитами из плазмы крови, что приводит к значительному уменьшению в крови ХС ЛПНП. Механизм снижения ЛПН-холестерина плазмы под действием статинов включает как умеренное снижение холестерина ЛПОНП и триглицеридов, так и индукцию синтеза ЛПНП-рецептора. Это приводит к уменьшению синтеза и/или возрастанию катаболизма ЛПНП-холестерина. С учетом биологических ритмов синтеза холестерина в организме (синтез осуществляется преимущественно в ночное время) природные статины и Флувастатин рекомендуется принимать вечером 1 раз в день. Для синтетических препаратов данная рекомендация не является обязательной. Лечение статинами должно проводиться постоянно, так как уже через месяц после прекращения приема препарата уровень липидов крови возвращается к исходному. Особенно показаны статины с целью первичной и вторичной профилактики у больных с высоким риском ИБС и гиперхолестеринемией. Для обеспечения безопасности лечения необходим биохимический контроль до назначения статина, а также ежемесячно в период подбора дозы и последующий период. При поддерживающей терапии биохимические анализы выполняют 1 раз в квартал.

Ловастатин. Представляет химическую модификацию продукта, образующегося в процессе ферментации грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus*. Препарат используется с 1987 г. Ловастатин, Правастатин в настоящее время не используется.

Рис. №4. Механизм действие статинов.



Симвастатин.

Гипохолестеринемический препарат, получаемый синтетическим путем из продукта ферментаций. Является неактивным лактоном. После приема внутрь подвергается гидролизу с образованием В - гидроксикислотного производного, который является основным метаболитом, оказывающим ингибирующее воздействие на 3-ГМГ-коэнзим А-редуктазу.

Режим дозирования. Применяется в дозе назначают от 20-80 мг в день однократно вечером после еды. Если не достигнут желаемый уровень ОХ в плазме крови, начальную дозу 20 мг увеличивают на 20 мг через каждые 4 недели. Лечение симвастатином ведет к снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП на 20-45%. При этом наблюдается также значительное снижение содержания аполипопротеида В и Е в плазме на 15-25%. Отмечается падение уровня ХС ЛПОНП, триглицеридов плазмы на 10-20% и повышение ЛПВП на 6-15%. Такой важный показатель атерогенности плазмы крови, как отношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП снижается почти на 50%.

Фармакокинетика. Препарат быстро всасывается в ЖКТ. Связь с белком на 95%. Метаболизм в печени с образованием активных метаболитов. Выделяется на 90% с фекалиями и на 10% с мочой. $T_{1/2}$ - 3 часа.

Применение. *Симвастатин* высоко эффективен у больных с наследственной гетерозиготной формой гиперхолестеринемии, полигенной формой первичной гиперхолестеринемии.

Побочные действия. Наиболее частые – это со стороны ЖКТ и головная боль. Со стороны ЖКТ: метеоризм, боли в животе, диарея или запоры, тошнота, расстройства вкуса.

Печеночные эффекты: среднее повышение АЛТ и АСТ.

Мышечно-скелетные эффекты: транзиторное повышение несердечной фракции КФК, повышение креатинкиназы (КК), миалгии и мышечные судороги – у 1-3% больных. Миопатия (миалгии или мышечная слабость + значительное повышение КК) составляет 0,5%. Рабдомиолиз (повышение фракции ММ).

Зрительные эффекты: дивергентные изменения хрусталика могут наблюдаться через 5-15 месяцев терапии. Помутнение хрусталика 8%.

Прочие эффекты: головная боль-9%, кожная сыпь, зуд, головокружение, бессонница – 0,1-1%.

Взаимодействие. Иммуносупрессоры и другие гиполипидемические средства повышают риск миопатии. С антикоагулянтами возможно увеличение протромбинового времени и риска кровотечений. С эритромицином – повышается риск рабдомиолиза.

Противопоказания. Активный гепатит. Цирроз печени. Гипертрансаминаземия. Индивидуальная непереносимость препарата. Беременность и кормление младенца грудью.

Флувастатин.

Относится к первому полусинтетическому ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы.

Фармакокинетика При приеме внутрь быстро всасывается. $T_{1/2}$ составляет 30 мин. Интенсивно метаболизируется при эффекте первого прохождения через печень с образованием активных метаболитов.

Режим дозирования. Применяется по 20-40 мг в сутки. Обильная пища снижает биодоступность.

Аторвастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы с максимальной активностью в печени и умеренной в селезенке и надпочечниках. Незначительное подавление стеролов отмечается в яичках, почках, мышцах и мозге. Аторвастатин снижает уровень холестерина в плазме также как и другие статины. Снижение печеночного синтеза холестерина способствует компенсаторному повышению активности печеночных рецепторов ЛПНП, которые экстрагируют частицы ЛПНП для расщепления и переработки их холестерина. Аторвастатин снижает синтез холестерина настолько эффективно, что Апо-В не способен подвергаться конформационным изменениям, необходимым для формирования ЛПОНП и ЛПНП. Это приводит к снижению синтеза этих частиц. Таким образом, аторвастатин снижает уровень плазматического общего холестерина путем повышения катаболизма ЛПНП и ЛПОНП и снижения их синтеза в печени. Дополнительный эффект аторвастатина связан со значительным снижением уровня триглицеридов. Аторвастатин снижает доступность триглицеридов и апо-В для связывания в ЛПОНП, это приводит к снижению размера и количества этих частиц. Аторвастатин в суточной дозе 10-80 мг уровень общего холестерина снижается на 46%, холестерина ЛПНП на 61%. Аторвастатин обеспечивает также эффективное снижение уровня триглицеридов на 23-45%. Кроме того, препарат способствует значительному снижению (34-50%) уровня апо-В у больных с первичной гиперхолестеролемией.

Фармакокинетика. При назначении препарата вместе с пищей скорость и величина его абсорбции снижаются на 25% и 9% соответственно. У пожилых больных средняя максимальная концентрация на 42,5% выше, чем у молодых, а время ее наступления укорочено на 5,3%. Период полуэлиминации аторвастатина составляет около 14 часов, а для активных метаболитов 20-30 часов. У пожилых больных период полуэлиминации увеличивается на 36,2%. При почечной недостаточности фармакокинетика аторвастатина меняется незначительно и не требуется изменения режима дозирования препарата. У больных с прогрессирующими заболеваниями печени наблюдается более чем 16-кратное увеличение

максимальной концентрации и 11-кратное увеличение площади под фармакокинетической кривой.

Показания. Снижение повышенного уровня общего холестерина, холестерина ЛНП, концентрации апо-В и общих триглицеридов у больных с первичной гиперхолестеролемией и смешанной дислипидемией.

Режим дозирования. Начальная доза аторвастатина составляет 10 мг в сутки однократно. При необходимости дозу можно увеличивать каждые 4 недели. Максимальная суточная доза 80 мг.

Розувастатин является более селективным и конкурентным ингибитором ГМГ КоА-редуктазы. Терапевтический эффект достигается в течение 1 нед после начала терапии, а через 2 нед лечения - 90% от максимально возможного. Максимальный эффект достигается на 4 нед и поддерживается при дальнейшем приеме.

Фармакокинетика. После перорального приема C_{\max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч. Абсолютная биодоступность составляет $\approx 20\%$. Розувастатин накапливается в печени, которая является местом первичного синтеза ХС и клиренса ХС ЛПНП. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Подвергается ограниченному метаболизму ($\approx 10\%$). Розувастатин является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома Р-450. Основным изоферментом, участвующим в метаболическом превращении розувастатина, является фермент СYP 2C9, тогда как изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 вовлечены в этот процесс в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактонные метаболиты. Метаболит N-десметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, а лактонные метаболиты считаются клинически неактивными. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (включая абсорбированный и неадсорбированный розувастатин), около 5% выводится в неизменном виде с мочой. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 19 ч. Продолжительность $T_{1/2}$ не

изменяется при повышении дозы. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик OATP-C, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина. Показатели системного влияния розувастатина повышаются пропорционально дозе. При многократном ежедневном приеме препарата изменения фармакокинетических показателей не происходит.

Показания:

Лечение *гиперхолестеринемии.* Первичная гиперхолестеринемия или дислипидемия смешанного типа (тип IIb) у взрослых и детей в возрасте старше 10 лет, как дополнение к диете, когда ответ на диету или другие немедикаментозные методы лечения (такие как физические упражнения, уменьшение массы тела) недостаточно эффективен.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, как дополнение к диете и другим методам снижения содержания липидов (например афереза ЛПНП) или в случаях, когда проведение такой терапии невозможно. Рекомендуемая начальная доза - 5/10 мг внутрь 1 раз в сутки для пациентов, не получавших препараты группы статинов раньше, или пациентов, получавших ранее другие препараты — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать индивидуальные показатели: уровень ХС и риск со стороны сердечно-сосудистой системы, а также риск побочных явлений. Коррекция дозы с ее повышением при необходимости осуществляется через 4 нед. Из-за повышения частоты случаев побочных реакций при приеме препарата в дозе 40 мг по сравнению с более низкими дозами повышение дозы до 40 мг рекомендуется исключительно при лечении пациентов с гиперхолестеринемией тяжелой степени, при высоком риске развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, когда прием препарата в дозе 20 мг не обеспечивает желаемого результата, при условии регулярного проведения врачебного контроля. Прием препарата в дозе 40 мг рекомендуется осуществлять исключительно под наблюдением врача.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Показан для снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов с

повышенным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, о чем свидетельствует наличие факторов риска: возраст, АГ, низкий уровень ХС ЛПВП, повышенный уровень СРБ-реактивного белка, курение или наличие в семейном анамнезе раннего развития ИБС.

Применение: до начала терапии пациента следует перевести на стандартную диету со сниженным содержанием ХС, которую ему следует соблюдать в дальнейшем при терапии. Дозы подбирают индивидуально, с учетом цели терапии и ответа на нее, следуя рекомендациям, для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы препарат применяли в дозе 20 мг/сут. Розувастатин можно принимать в любое время в течение дня, независимо от приема пищи.

Дети в возрасте от 10 до 17 лет (мальчики — по достижении пубертатного развития II стадии по Таннеру или высшей, девочки — не ранее чем через 1 год после менархе). В педиатрической практике препарат должен назначать исключительно специалист. Детям, как правило, назначают в начальной дозе 5 мг/сут. Обычный диапазон доз — 5–20 мг перорально 1 раз в сутки. Повышение дозы осуществляется с учетом индивидуальной реакции и переносимости согласно рекомендациям к применению в педиатрической практике. Перед началом терапии с применением розувастатина ребенку следует назначить стандартную диету с низким содержанием ХС; диеты следует придерживаться и в период проведения терапии. Таблетки по 40 мг не предназначены для применения в педиатрической практике.

Дети в возрасте до 10 лет. Розувастатин не рекомендуется применять у детей в возрасте до 10 лет.

Лица пожилого возраста. При применении препарата в возрасте ≥ 70 лет рекомендуемая начальная доза должна составлять 5 мг. Последующей коррекции дозы не требуется.

Почечная недостаточность. Коррекции дозы при почечной недостаточности легкой и умеренной степени не требуется. При применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуемая начальная доза — 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Применение

розувастатина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано в любых дозах.

Печеночная недостаточность. Повышение показателей системного влияния розувастатина при приеме пациентами с печеночной недостаточностью с баллом 7 по шкале Чайлд-Пью или ниже не отмечается. При приеме пациентами с печеночной недостаточностью баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечалось повышение показателей системного влияния розувастатина. При лечении пациентов такой категории следует также регулярно проверять функцию почек. Опыта применения препарата для пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью нет. Применение розувастатина у пациентов с обострением заболеваний печени противопоказано.

Возраст и пол. Фармакокинетика розувастатина клинически не зависит от возраста и пола пациентов.

Этнические группы. Отмечено повышение показателей системного воздействия при применении препарата у пациентов монголоидной расы. Рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

Режим дозирования для пациентов, склонных к миопатии. Рекомендуемая начальная доза - 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Противопоказания:

-Повышенная чувствительность к розувастатину или к любому из компонентов препарата.

-Заболевания печени в стадии обострения, в том числе при постоянном повышении концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии, а также повышение концентрации сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза.

-Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин).

-Миопатия.

-Одновременное применение циклоспорина.

Доза 40 мг противопоказана пациентам, склонным к миопатии/рабдомиолизу. К факторам предрасположенности относятся: почечная недостаточность средней степени (клиренс

креатинина <60 мл/мин); гипотиреоз; наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц; наличие в анамнезе случаев мышечной токсичности при применении других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; хронический алкоголизм; состояния, при которых возможно повышение концентрации препарата в плазме крови; монголоидная раса; одновременное применение фибратов.

Побочные эффекты: побочные эффекты, отмеченные при лечении, являются временными и проходят в легкой степени.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности, в том числе ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто - сахарный диабет.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боль в животе; редко - панкреатит.

Со стороны кожи и придатков: нечасто - зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия; редко — миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз.

Системные нарушения: часто - астения.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота побочных реакций зависит от дозы препарата.

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина отмечалась протеинурия канальцевого происхождения, подтвержденная лабораторно. В большинстве случаев проявления протеинурии уменьшались или исчезали самостоятельно на фоне продолжения терапии.

Со стороны скелетных мышц: миалгия, миопатия (включая миозит) и редко рабдомиолиз, сопровождаемый, либо не сопровождаемый ОПН, отмечались у пациентов, получавших розувастатин в любых дозах, в частности в дозах >20 мг. У пациентов, получавших розувастатин, отмечалось дозозависимое повышение концентрации КФК. В большинстве случаев легкой степени, с бессимптомным течением, временного характера. При повышении концентрации КФК до уровня >5 верхней границы нормы терапию следует отменить.

Со стороны гепатобилиарной системы: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности трансаминаз, зависящее от дозы, отмечалось у некоторых пациентов, получавших розувастатин. В большинстве случаев - легкой степени, с бессимптомным течением и имело обратимый характер.

Период постмаркетингового применения розувастатина
Со стороны нервной системы: очень редко - полинейропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна - кашель, удушье.

Со стороны ЖКТ: частота неизвестна - диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко - желтуха, гепатит, редко - повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани: частота неизвестна - синдром Стивенса - Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко — артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — гематурия.

Системные и локальные нарушения: частота неизвестна — отеки.

При применении некоторых статинов отмечались следующие побочные эффекты: депрессия, нарушение сна, в том числе бессонница и тревожные сновидения, нарушение репродуктивных функций;

очень редко — интерстициальное заболевание легких, особенно при проведении длительной терапии. Признаками заболевания могут быть одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, уменьшение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапию с применением статинов следует отменить.

Частота случаев рабдомиолиза, тяжелых нарушений со стороны почек и/или печени (преимущественно рост активности печеночных трансаминаз) повышается при приеме препарата в дозе 40 мг.

Назначение препарата в дозе 40 мг при одновременном приеме фибратов противопоказано. Розувастатин не следует применять

в случае тяжелой острой миопатии, или провоцирующего развития почечной недостаточности, обусловленной рабдомиолизом (например при сепсисе, артериальной гипотензии, проведении обширного хирургического вмешательства, травмах, нарушениях обмена веществ, эндокринных нарушениях или нарушениях электролитного баланса высокой степени, или при неконтролируемой эпилепсии).

Со стороны печени. Как и другие препараты — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розувастатин следует применять с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или в анамнезе которых есть заболевания печени.

В случаях наличия у пациента вторичной гиперхолестеринемии вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома основное заболевание следует вылечить до начала терапии розувастатином.

Ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата с препаратами - ингибиторами протеазы не рекомендуется. Препарат Розувастатин содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями (непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение усвоения глюкозы-галактозы) розувастатин противопоказан.

Сахарный диабет. При применении розувастатина у пациентов с уровнем концентрации глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л повышается риск развития сахарного диабета.

Взаимодействия:

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина концентрация розувастатина было в среднем в 7 раз выше. Отмечено повышение частоты случаев миозита и миопатии у пациентов, получавших другие препараты — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вместе с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, препаратами никотиновой кислоты, азольными противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками.

Как и в случае применения других препаратов-ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в начале терапии или при повышении дозы розувастатина у пациентов, которые одновременно получают препараты — антагонисты витамина К (варфарин или

другие непрямые антикоагулянты), возможен рост протромбинового времени. Отмена терапии с применением розувастатина или снижение дозы могут обеспечить снижение показателя международного нормализованного отношения (МНО). В таких случаях рекомендуется надлежащий мониторинг показателей МНО.

Гемфиброзил, фенофибраты, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в дозе, которую применяют для снижения содержания липидов (≥ 1 г/сут), повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, вследствие того, что эти препараты могут вызвать развитие миопатии и при отдельном применении. Прием препарата в дозе 40 мг противопоказан при одновременном приеме фибратов. Прием препарата у таких пациентов рекомендуется начинать с дозы 5 мг/сут.

При одновременном приеме розувастатина и эзетимиба не изменяются показатели AUC и C_{max} одного из препаратов. Однако возможность фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом, что приводит к развитию побочных эффектов, не исключена.

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, при одновременном приеме ингибиторов протеазы возможен значительный рост показателей влияния розувастатина. Одновременное применение розувастатина в терапии ВИЧ-положительных пациентов, получающих ингибиторы протеазы, не рекомендуется.

Одновременный прием розувастатина и суспензии антацидов, содержащих алюминий и гидроксид магния, приводит к снижению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды принимают через 2 ч после розувастатина. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к снижению значения AUC(0-t) на 20%, а значения C_{max} розувастатина - на 30%. Такое взаимодействие, вероятно, является результатом усиления моторики кишечника, обусловленного приемом эритромицина. Одновременный прием розувастатина и пероральных противозачаточных средств приводит к повышению значения AUC этинилэстрадиола и

норгестрела на 26 и 34% соответственно. Такое повышение концентрации в плазме крови следует учитывать при выборе соответствующей дозы средств контрацепции для перорального применения.

Ферменты системы цитохрома Р-450. Розувастатин не проявляет ни ингибирующего, ни стимулирующего влияния на изоферменты системы цитохрома Р450. К тому же розувастатин является плохим субстратом для этих изоферментов. Лекарственных взаимодействий, обусловленных изменением активности ферментов системы цитохрома Р450, нет.

Передозировка:

лечение - симптоматическое, при необходимости провести поддерживающую терапию. Необходим мониторинг функций печени и уровня КФК. Проведение гемодиализа нецелесообразно.

Таб №4

Дозы статинов, требующиеся для снижения уровня холестерина ЛПНП на заданную величину от исходного.

Препарат	Снижение уровня холестерина ЛПНП						
	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Ловастатин	10мг	20мг	40мг	80мг	-	-	-
Правастатин	10мг	20мг	40мг	-	-	-	-
Симвастатин	-	10мг	20мг	40мг	80мг	-	-
Флувастатин	20мг	40мг	80мг	-	-	-	-
Аторвастатин	-	-	10мг	20мг	40мг	80мг	-
Розувастатин	-	-	-	-	5мг	10-20мг	40мг

Помимо основного гиполипидемического действия, статинам присуще **плейотропные эффекты**.

Таб №5 Плейотропные эффекты

Эффекты	Механизмы		Срок
	Липидные	Нелипидные	
1. Влияние на эндотелий			
Сохранение барьерной функции	-	+	1 месяца и больше
Сосудорасширяющий	+	+	1-3 мес. и больше
Стабилизация нестабильных бляшек	+	+	4-5 мес и больше

Антиишемический	+	+	3 мес.
Антитромботический	+	+	1-3 мес.
2. Влияние на атерогенез			
Сохранение барьерной функции	-	+	1 мес.
Подавление пролиферации и миграции ГМК	-	+	6 дней
Противовоспалительный эффект	?	+	200 дней
Укрепление покрышки бляшки	+	+	4 мес.
Повышение устойчивости к перекислому окислению липидов	+	+	2 года.
3. Другие кардиальные эффекты			
Антиаритмический	-	+	2-3 мес
Регресс ГЛЖ	-	+	6 мес
Гипотензивный	-	+	2 мес
Предупреждение атеросклероза аортального кольца	-	+	Годы
Предотвращение инсультов	-	+	3-5 лет
Усиление ангиогенеза	?	+	1 год
Предотвращение ХСН	-	+	5 лет
4. Влияние на другие органы и системы			
Улучшение прогноза больных с СД	+	+	3-4 года
Снижения риска болезни Альцгеймера и сосудистых деменций	?	+	6 мес.-3 года
Иммунодепрессивное	-	+	6 мес.
Снижение риска остеопороза, переломов костей	-	+	3года и более
Снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней	+	+	6 мес.

Эндотелиальная дисфункция при гиперхолестеринемии: нарушается локальная продукция NO, увеличивается количество супероксида, который инактивирует NO, стимулирует окисление ЛПНП способствует повреждению мембран эндотелиоцитов, приводя к повышению проницаемости сосудистой интимы для окисленных ЛПНП, моноцитов, СРБ происходит стимуляция секреции эндотелиоцитами молекул адгезии, а также E- селектина. Статины активируют синтез NO и внутриклеточного цАМФ, улучшаются барьерная функция эндотелиоцитов в отношении окисленных ЛПНП. Предотвращается тромбин-индуцируемой перестройки цитоскелета и активации адгезивных свойств эндотелиоцитов. Существенно снижает проницаемость сосудистой стенки.

Противовоспалительное действие обусловлено снижением уровня СРБ. Снижается уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), стимулирующих синтез молекул адгезии.

Другие эффекты: Уменьшение инфильтрации артериальной стенки макрофагами. Уменьшение продукции эндотелием хемотарактантного протеина, способствующего миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. Торможение миграции и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток. Увеличение числа стволовых клеток эндотелия и активация их функции, приводящая к ангиогенезу в ишемизированных тканях.

Стабилизация атеросклеротической бляшки. Истончению и ослаблению фиброзной капсулы способствует: быстрое, более чем на 30%, увеличение её мягкого ядра. Воспалительный процесс, индуцированный окисленными ЛПНП: а) Активированные макрофаги экспрессируют матричные металлопротеазы, разрушающие коллаген б) Макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют цитокины (ИЛ-1b, ФНО-а, ИНФ-g), оказывающие цитотоксическое действие на гладкомышечные клетки. Кроме того, они играют ключевую роль в моделировании гемостатических свойств эндотелия, приводя его в протромбогенное состояние инактивируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них металлопротеаз и провоспалительных цитокинов, разрыхляющих покрышку атеросклеротической бляшки и тем самым дестабилизирующих

ее. Угнетение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток приводит к уменьшению потенциального объема атеромы

Атеротромбоз. Нарушение целостности атеросклеротической капсулы (эрозия, трещина, надрыв, разрыв) приводит к контакту высокотромбогенных субэндотелиальных структур и содержимого бляшки с клетками крови и неизбежному образованию тромба с частичной или полной окклюзией сосуда. Этот процесс получил название атеротромбоза

Торможение формирования отложения внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов вследствие: Ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Снижают синтеза тромбина. Снижают уровень фибриногена плазмы. Увеличение фибринолиза. Профилактика статинами тромбоцитоза (предиктор тромботических осложнений и тромбоза шунта) после АКШ. Снижают вязкость крови. Угнетают продукцию тромбоксана.

Иммуносупрессивное действие. Статины уменьшают число отторжений при пересадках сердца, т.е. оказывают иммунодепрессивное действие.

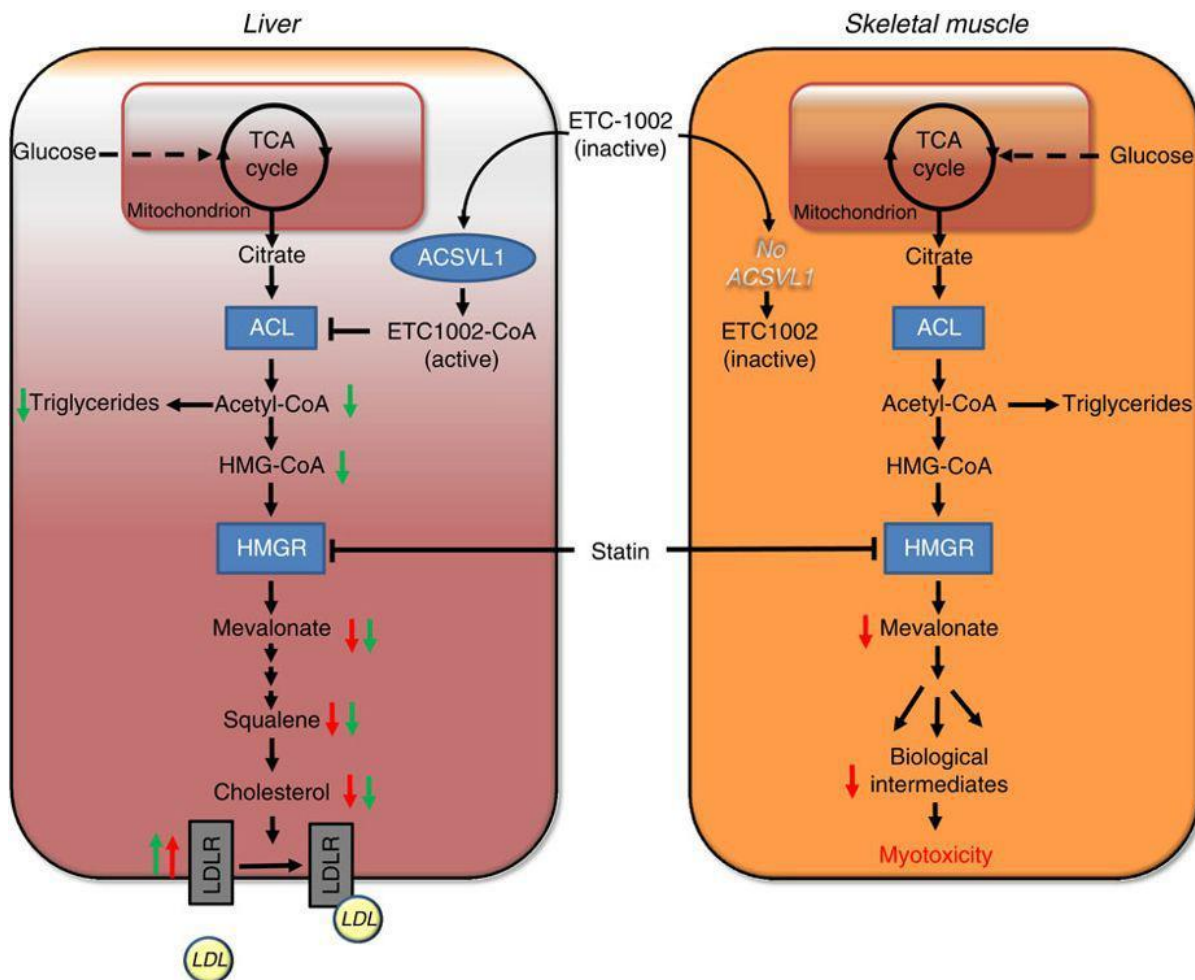
Бемпедоевая кислота - пероральный гиполипидемический препарат. Механизм действия - Он ингибирует фермент ACL — АТФ-цитратлиазу (аденозинтрифосфат-цитратлиазы), которая производит субстрат для синтеза ацетил-кофермента А — основного исходного вещества биосинтеза жирных кислот и холестерина, подавляет биосинтез холестерина и снижает уровень холестерина ЛПНП в крови посредством стимуляции ЛПНП-рецептора. Эта реакция находится «выше» по каскаду, чем процесс, катализируемый ГМГ-КоА редуктазой, который блокируют статины. Бемпедоевая кислота и её активный метаболит, ESP15228, требуют активации кофермента А (CoA) с помощью очень длинноцепочечной ацил-CoA синтетазы 1 (ACSVL1) в ETC-1002-CoA и ESP15228-CoA, соответственно. В печени бемпедоевая кислота превращается в производное коэнзима А (CoA), или ETC-1002-CoA, которое напрямую тормозит ACL - ключевой фермент, поставляющий субстрат для синтеза холестерина и жирных кислот.

Показания:

- гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

- гиперхолестеринемия у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, обусловленным атеросклерозом, не поддающаяся полной коррекции на фоне терапии статинами Бемпедоевая кислота должна быть назначена в дополнение к статинам в дозе 180 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. При совместном приеме с симвастатином доза последнего не должна превышать 20 мг, и тд.

Рис. 6. Механизм действия бемпедоевой кислоты.



Фармакокинетика

Время достижения максимальной плазменной концентрации ($T_{C_{max}}$) - 3,5 часа. Связь с белками плазмы: бемпедоевая кислота — 99,3 %, метаболит глюкуронида - 99,8 %, ESP15228 - 99,2 %.

Биотрансформация: В первую очередь за счёт метаболизма ацилглюкуронида, так же обратимо превращается в активный метаболит (ESP15228) на основе активности альдокеторедуктазы.

Выведение: Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 21 час.

Элиминация: с мочой - 70 % (в основном в виде конъюгата ацилглюкуронида), с фекалиями - 30 %.

Побочные эффекты:

Инфекции верхних дыхательных путей (4,5 %), мышечные спазмы (3,6 %), гиперурикемия (3,5 %), боль в спине (3,3 %), боль или дискомфорт в животе (3,1 %), бронхит (3 %), боль в конечностях (3 %), анемия (2,8 %), повышенные ферменты печени (2,1 %), подагра (1,5 %), доброкачественная гиперплазия простаты (1,3 %), фибрилляция предсердий (1,7 %), разрыв сухожилия (0,5 %).

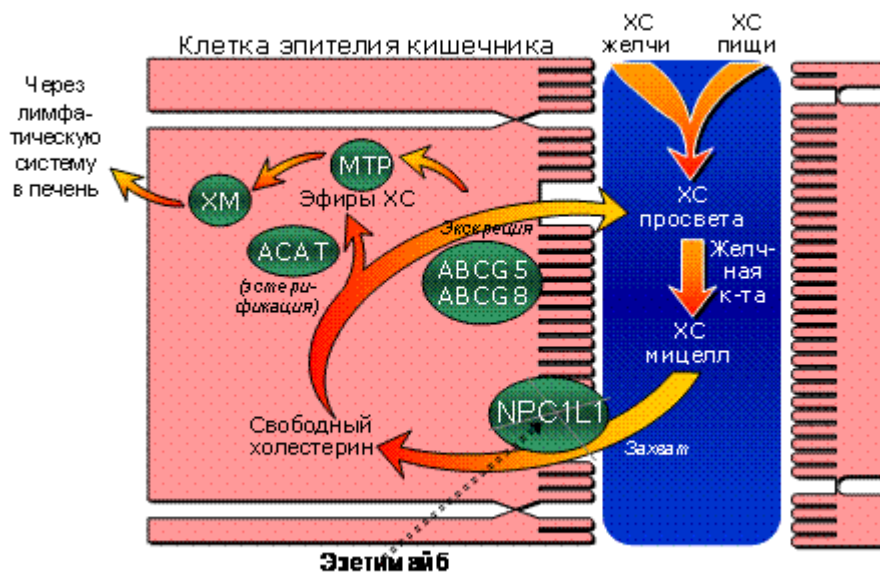
Противопоказания:

- заболевание печени
- риск/наличие миопатии
- возраст > 80 лет

Средства, нарушающие всасывания ХС в кишечнике.

Эзетимиб

ФД: Препарат после попадания в тонкую кишку локализуется на границе краевой щетки ворсинок, действует на белок (NPC1L1), влияющий на абсорбцию ХС и замедляет всасывание холестерина, что приводит к уменьшению его поступления из кишечника в печень и компенсаторному повышению активности ГМГ-Ко-А редуктазы, снижению уровня ХС ЛПНП, ТГ и повышению уровня ЛПВП в плазме крови.



по Eady Het al. Expert Opin Pharmacother 2003; 4:1719 (с изменениями)

Применения: Применяется как в качестве монотерапии так и в комбинации со статинами или секвестрантами желчных кислот. В этом случае доза препарата составляет 10мг 1раз в день (не позднее, чем за 2часа до приема СЖК, или не ранее, чем через 4 часа после него). Для успешного снижения уровня холестерина ЛПНП и с точки зрения безопасности целесообразнее добавлять эзетимиб к низким и средним дозам статинов, чем использовать одни статины в безопасных высоких дозах. Обычно препарат хорошо переносятся.

Побочные эффекты: головная боль, диспептические расстройства, при комбинировании со статинами возможно присоединение утомляемости и миалгий.

Неомицин. Плохо всасываемый аминогликозидный антибиотик, подавляет реабсорбцию холестерина и желчных кислот и вызывает умеренное снижение уровня ЛПНП. Экскреция желчных кислот повышается, общее количество холестерина в организме снижается 0,5-2 ч/с. Но из-за выраженных токсических действий нельзя рекомендовать для широкого применения.

Аниообменные смолы (секвестранты желчных кислот) – **Холестирамин** (гуарем, квестран). **Колестипола гидрохлорид** (колестид).

Механизм действия. Холестирамин – полимер, который в просвете кишечника обменивает ионы хлора на ионы желчной кислоты, предупреждая их реабсорбцию, прекращается их энтеропеченочная циркуляция, усиливается выделение с фекалиями. В результате, для синтеза желчных кислот требуется больше холестерина, на клеточных мембранах увеличивается число рецепторов к ЛПНП, что приводит к снижению уровня циркулирующего ХС ЛПНП.

При длительном приеме снижается ХС ЛНП на 10-35%, повышается ХС ЛПВП на 3-8%, может увеличиваться плазменная концентрация триглицеридов, вследствие увеличения количества ЛПОНП.

Фармакокинетика. Нерастворимы в воде, не всасывается, но изменяется в кишечнике.

Показание. Гиперлипопротеинемия – для снижения ОХ и ХС ЛПНП у больных типами II а и II б. Не используется при гиперлипидемиях, сочетающихся с гипертриглицеридемией.

Побочные эффекты.

- Со стороны ЖКТ: запоры, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, анорексия, метеоризм, стеорея (при приеме больших доз – 24 г/с).

- Метаболические и электролитные эффекты: гиперхлоремический ацидоз; увеличение мочевой экскреции кальция (особенно при ХПН); остеопороз (при длительном применении).

- Сыпь и раздражение кожи.

Взаимодействие. Препятствует всасыванию тиазидов, дигоксина, дигитоксина, тиреоидных гормонов, амиодарона, пропранолола, пенициллина. Эти лекарства следует принимать не позже, чем за час до и через 4 часа после приема смол.

Режим дозирования. Терапию начинают с низких доз. Начальная доза холестирамина 4г (один пакетик – порошок по 4 г или одна мерная ложка) 2 раза/сут во время еды. В дальнейшем дозу увеличивают до 8-16 г 2 раза/сут.

Холестираминовые пластинки 4 г, разжевывают, запивая большим количеством жидкости (не менее 0,25 л).

Колестипол сходен по своим эффектам с холестирамином.

Показания. Тип IIa при отсутствии клинического ответа на адекватную диетотерапию.

Так как гиполипидемическая терапия продолжается многие годы или даже пожизненно, то начало лекарственной терапии должно быть тщательно проанализировано. Секвестранты желчных кислот являются препаратами первого выбора для лечения гиперхолестеролемии взрослых с увеличением ХЛНП. Терапию секвестрантами можно комбинировать с ниацином или статинами. У детей и подростков терапия секвестрантами лимитирована. Длительная терапия колестиполом больных мужчин тип II + адекватная диетотерапия снижает риск ИБС: на 24% уменьшается смерть от ИБС и на 19% снижается частота нефатальных ОИМ.

Побочные эффекты. Чаще всего наблюдаются со стороны ЖКТ. Запоры у 10% больных, 3-10% боли в животе, газообразование, тошнота, рвота, диарея; крайне редко желудочно-кишечные кровотечения, холециститы и холетиаз. Со стороны ЦНС: менее 1% головная боль, головокружение, тревога, сонливость. Прочие эффекты: мышечные боли,

артриты, анорексия, слабость. Транзиторное небольшое повышение АЛТ и щелочной фосфатазы. Увеличение сывороточного фосфора и хлора связано с сопутствующим снижением натрия и калия. Возможен гиперхлоремический ацидоз.

Предосторожности и противопоказания.

1. необходимо определять сывороточный холестерол и триглицериды каждые 3-6 месяцев терапии. Если концентрация холестерола снижается или концентрация триглицеридов повышается, то колестипол отменяют.
2. Очень осторожно колестипол назначают при наличии запоров. Применяется минимально эффективная доза.
3. Возможно увеличение тенденции к кровоточивости при длительном применении.
4. Имеется теоретический риск развития гипертиреозидизма.
5. За счет содержания хлоридов возможно развитие гиперхлоремического ацидоза.
6. Абсолютных противопоказаний, кроме гиперчувствительности, нет.
7. При беременности назначают только в случае тяжелой гиперлипидемии.

Взаимодействие. Колестипол уменьшает абсорбцию многих лекарственных препаратов. Назначают за 1 час до или через 4 часа после приема других препаратов. Снижается абсорбция следующих препаратов: тетрациклинов, пенициллина G, хенодиола, тиазидов, фуросемида, гемфиброзила, дигоксина и дигитоксина, пропранолола, витаминов А, Д, Е и К, вызывая соответствующие виды недостаточности.

Режим дозирования. 5-30 г/сутки однократно или равными дозами. Начальная доза 5 г 1-2 раза в сутки, увеличивая на 5 г каждые 1-2 месяца. При гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии назначают 30 г/сут колестипола + 3-8 г/сут ниацина. Принимают препарат за час до или после приема пищи.

Антиоксиданты

- альфа-тиоктовая кислота;
- высокие дозы витамина Е, С, В6;
- лечебные дозы селена, витамина А;
- растительные флавоноиды;

- пробукол;

Механизм действия: антиоксиданты препятствуют окислению ЛПНП и таким образом предупреждают образованию «пенистых клеток».

Применение: для профилактики ГЛ, самостоятельной роли в лечении не имеют.

Пробукол относится к производным бутилфенолов. Обладает умеренной активностью в отношении снижения содержания холестерина и оказывает очень незначительное воздействие на уровень сывороточных триглицеридов. Снижение холестерина происходит от снижения как ЛПНП (5-15%), так и ЛПВП (до 25%). Он аккумулируется в ядре липопротеидных частиц, изменяя их структуру таким образом, что усиливает их захват клетками. Этот ускоренный захват не зависит от рецепторов ЛНП, следовательно, лекарство эффективно для больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, у которых не имеется рецепторов ЛНП. Эффект начинается на 2-4 недели лечения, максимальный эффект – на 20-50 день, далее снижение идет очень медленно.

Пробукол также является сильным антиоксидантом. Поскольку перекисление ЛНП может быть важным звеном их атерогенной роли, то препарат может защищать от развития атеросклероза посредством этого механизма. Снижает концентрацию холестерина как ЛНП, так и ЛВП. Не влияет на ХЛОНП. Пробукол снижает сывороточный холестерол на 6-23% у больных с исходным уровнем более 250 мг/дл на фоне диеты. Чем больше начальная концентрация, тем выраженнее снижение.

Фармакокинетика. Только 2-8% дозы всасывается. Принимать препарат лучше с пищей. Плазменная концентрация постепенно увеличивается в первые 3-4 месяца лечения. При приеме 500 мг 2 раза в день к концу 12 месяцев лечения концентрация – 19 мкг/мл. При постоянном приеме препарат медленно накапливается жировой тканью. Период полуэлиминации-альфа – 24 часа, период полуэлиминации-бета – около 20 дней. Метаболизм пробукола неизвестен. Экскреция возможно с фекалиями через билиарную элиминацию.

Показания. 1. Тип IIa, лучше в сочетании с секвестрантами желчных кислот.

1. Возможно тип III, если диета + фибраты мало эффективны.
2. При непереносимости других гиполипидемических средств.
3. В комбинации с препаратами первого выбора.

Побочные эффекты. ЖКТ: диарея в 10% случаев, газообразование, боли в животе, тошнота, рвота, кровотечения, диспепсия. Эти явления транзиторны. Только у 2% больных с побочными эффектами со стороны ЖКТ требуется отмена препарата. Возможно повышение аппетита или анорексия.

Сердечно-сосудистая система: при длительной терапии внезапная смерть у животных, так как пробукол sensibilizes миокард к эпинефрину и как следствие – желудочковая фибрилляция. У людей – удлинение QT, аритмии, связанные с этим, синкопа, желудочковые аритмии и даже внезапная смерть.

Прочие: головная боль, головокружение, парестезии, периферические невриты, эозинофилия, снижение гемоглобина и/или гематокрита; конъюнктивит, слезотечение, изменение вкуса, транзиторные артралгии, никтурия, импотенция. Возможно повышение билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, КФК и мочевой кислоты в сыворотке крови; повышение креатинина и глюкозы мочи.

Предосторожности и противопоказания. Интервал QT должен быть удлинен не более чем на 15%, Пробукол не используют при гипокалиемии и гипомагниемии, недавнем ОИМ, ишемии, воспалении и тяжелой брадикардии, не сочетать с бета-блокаторами и диуретиками. Во время беременности не используется, допустить беременность можно только через 6 месяцев после отмены пробукола.

Взаимодействие. Пробукол запрещено назначать совместно с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (трициклические антидепрессанты, некоторые антиаритмические средства, фенотиазины) или препаратами, воздействующими на ритм предсердий (бета-блокаторы) или вызывающими А-V блок (дигоксин). Пробукол не назначают одновременно с клофибратом.

Режим дозирования. Пробукол назначают по 500 мг 2 раза в сутки во время еды. Доза пробукола не должна превышать 1 г/сут.

Липостабил – многокомпонентный препарат растительного происхождения. В составе: эссенциальные фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты (липовая 70%, линолевая и олеиновая кислоты, бета-гидроксилтиофиллин).

Механизм действия: фосфатидилхолин увеличивает способность ЛПВП сорбировать на своей молекуле холестерин, повышает скорость перехода свободного холестерина в его эфиры, благодаря активации фермента лецитинацилтрансферазы. Эфиры холестерина ЛПВП и ЛПНП транспортируются в печень, там метаболизируются и выводятся из организма в виде желчных кислот. Липостабил мобилизует холестерин из стенок артерий. При приеме препарата снижается содержание холестерина в ЛПВП и ЛПОНП и повышается в ЛПНП.

Выпускается в 2-х лекарственных формах – капсулах и ампулах.

Назначается: по 2 капсулы 3 раза в день до еды; в/в до 100 мг при жировой эмболии.

2. Средства с преимущественным действием на обмен триглицеридов. Фибраты.

I- поколение

- Клофибрат (атромид, атромидин, мисклерон)

II- поколение

- Безафибрат (безомидин)
- Гемфиброзил.

III- поколение

- Фенофибрат (липантил)
- Ципрофибрат (липонор)

К производным фиброевой кислоты относятся гиполипидемические средства, понижающие в крови преимущественно уровень триглицеридов.

Механизм действия (рис.3.) препаратов данной группы связан с активацией пероксимальных пролифератор-активируемых ядерных рецепторов (PPAR), играющих важную роль в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, углеводном обмене, регуляции в продукции факторов воспаления, стимуляция липопротеин липазы и многих других

метаболических процессах. Фибраты, активируя PPAR α -рецепторы, преимущественно расположенные в печени и буровой жировой ткани, способствуют увеличению продукции апобелка апо-А-1(основного белка ЛПВП) и липопротеин липазы, расщепляющей ЛПОНП и, соответственно, триглицеридов. Дополнительно PPAR α -рецепторы регулируют экспрессию генов, влияющих на обновление моноцитов, адгезию и образование пенистых клеток. Кроме того, фибраты, подобно статинам, блокируют активность ГМГ-КоА-редуктазы. Однако этот эффект выражен значительно в меньшей степени, чем у статинов.



Рис. №3

Клофибрат. Снижается уровень триглицеридов и ХС ЛПНП, уровень ХС ЛПВП увеличивается на 10-20%.

Механизм действия. Повышает активность липопротеинлипазы, изменяет скорость катаболизма ЛПНП и уменьшает синтез ЛПНП, снижает уровень триглицеридов при гиперлипидемии IIб и IV типов.

Фармакокинетика. Быстро и хорошо всасывается в ЖКТ, около 95-99% препарата экскретируется с мочой в виде свободного клофибрата и конъюгатов клофибратовой кислоты. Плазменная концентрация несвязанной клофибратовой кислоты увеличивается у больных ХПН и низкой сывороточной концентрацией альбумина. Связь с белком 95-99%. Клофибратовая кислота имеет период полувыведения 12-35 часов у здоровых и 29-88 ч у больных с ХПН. Клофибрат быстро гидролизует сывороточными ферментами до клофибратовой кислоты, которая затем конъюгирует в печени с глюкуроновой

кислотой. Клофибратовая кислота экскретируется с мочой, около 60% в виде конъюгатов.

Показания. Используется при всех типах гиперлипидемии, за исключением I типа.

Побочные эффекты. Повышает содержание холестерина в желчи, способствует образованию камней в желчном пузыре, гепатом; тошнота, рвота, диарея, диспепсия, стоматиты, гастриты, метеоризм, отрыжка.

Мышечно-скелетные эффекты: миалгия или миозиты, судороги, артралгия (особенно у больных с ХПН с низким содержанием альбумина). Возможно развитие миопатии. Рабдомиолиз и гиперкалиемия (у больных с ХПН). Возможно повышение сывороточной креатининкиназы и креатининфосфокиназы, АЛТ, альдолазы. При повышении КФК и появлении симптомов миозита препарат отменяют.

ССС: аритмии, уменьшение или увеличение симптомов стенокардии. Отеки и флебиты в месте канюль.

МПС: дизурия, гематурия, протеинурия, олигурия. Снижение либидо и импотенция. Развитие ОПН.

Печеночные эффекты: повышение АЛТ, АСТ, осадочных проб.

Головная боль, головокружение, слабость, сонливость, жар, сухость кожи, выпадение волос. Редко лейкопения, агранулоцитоз, анемия, эозинофилия.

Противопоказания. Беременность и кормление. Первичный биллиарный цирроз печени. Выраженные нарушения функции печени и почек.

Клофибрат может повышать риск неоплазии гепатобиллиарной системы ЖКТ.

Взаимодействие. С кумариновыми производными (фенитоин, тобутамид, варфарин и др.) повышается риск возникновения геморрагического диатеза.

С фуросемидом – увеличивается диуретический эффект. С производными сульфаниламочевины – увеличивается гипогликемический эффект (так как клофибрат имеет высокую связь с белком, то он конкурирует за связь с белком с другими лекарственными средствами. При сочетании с другими фибратами и статинами увеличивается риск рабдомиолиза и миозитов, печеночной недостаточности. Холестирамин снижает абсорбцию клофибрата.

Режим дозирования. 1 г 2 раза в сутки.

Фенофибрат.

Положительная особенность его в сравнение с другими фибратами это снижение уровня мочевой кислоты на 10-28%, что позволяет отдавать предпочтение фенофибрату при лечении больных с сочетанием гиперлипидемии и урикемии. Наиболее эффективно снижает уровень триглицеридов в ЛПОНП.

Режим дозирования: 200-400 мг в сутки.

ОХ снижается на 20-26%, ХЛПНП на 15-30%, триглицеридов на 40-60%, повышает ЛПВП до 22%.

Безафибрат. Имеет те же показания, что и фенофибрат. Суточная доза 200 мг 3 раза в день. Пролонгированная форма – 400 мг один раз в день.

Гемфиброзил. Приводит к снижению уровня триглицеридов и холестерина плазмы крови, холестерина ЛПОНП и умеренно ХЛПНП, к увеличению уровня липопротеидов высокой плотности.

Подавляет липолиз на периферии и снижает печеночную экскрецию жирных кислот, угнетает образование триглицеридов ЛПОНП в печени, стимулирует клиренс ЛПОНП.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимум концентрации наблюдается через 1-2 часа, содержание препарата в крови прямо пропорционально дозе, однако при длительном применении нет эффекта накопления. Метаболизируется путем окисления с образованием гидроксид- и карбоксиметилловых соединений. Метаболиты выделяются в основном с мочой и лишь 6% с фекалиями. $T_{1/2}$ - 1,0 часа. Гемфиброзил не обладает выраженной способностью стимулировать образование желчных камней, хотя и вызывает увеличение литогенности желчи.

Побочные действия. Кожная сыпь, боли в животе, диарея, аритмии, гипохолестатическая желтуха, повышенное газообразование, запоры, гипокалиемия, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы в крови.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, расплывчатость зрения, парестезии, гипостезии, нарушение вкуса, периферические невриты, импотенция и снижение либидо.

Гематологические: легкое снижение гемоглобина и гематокрита, лейкоцитов, иногда эозинофилия.

Фибрилляция предсердий, дерматиты, миастения, экзема.

При наличии камней в желчном пузыре прием гемфиброзила необходимо отменить.

Противопоказания. Гиперчувствительность. ЖКБ. Первичный билиарный цирроз. Тяжелая почечная недостаточность.

Во время терапии необходимо постоянно контролировать функциональное состояние печени.

Взаимодействие. Гемфиброзил может потенцировать эффекты непрямых антикоагулянтов. В сочетании со статинами возможно увеличение миопатии и рабдомиолиза. При сочетании с бета-блокаторами нужно помнить о том, что они могут повышать уровень триглицеридов и снижать холестерин ЛВП, что может отразиться на эффективности гемфиброзила.

Режим дозирования. По 600 мг 2 раза в день, увеличивая до 1,5 г/л. если через 3 месяца нет эффекта, лечение необходимо прекратить.

Ципрофибрат. Режим дозирования: по 100-200 мг один раз в день.

Препараты никотиновой кислоты (Ингибиторы синтеза холестерина): никотиновая кислота (Ниацин, Эндурацин, Вит. РР).

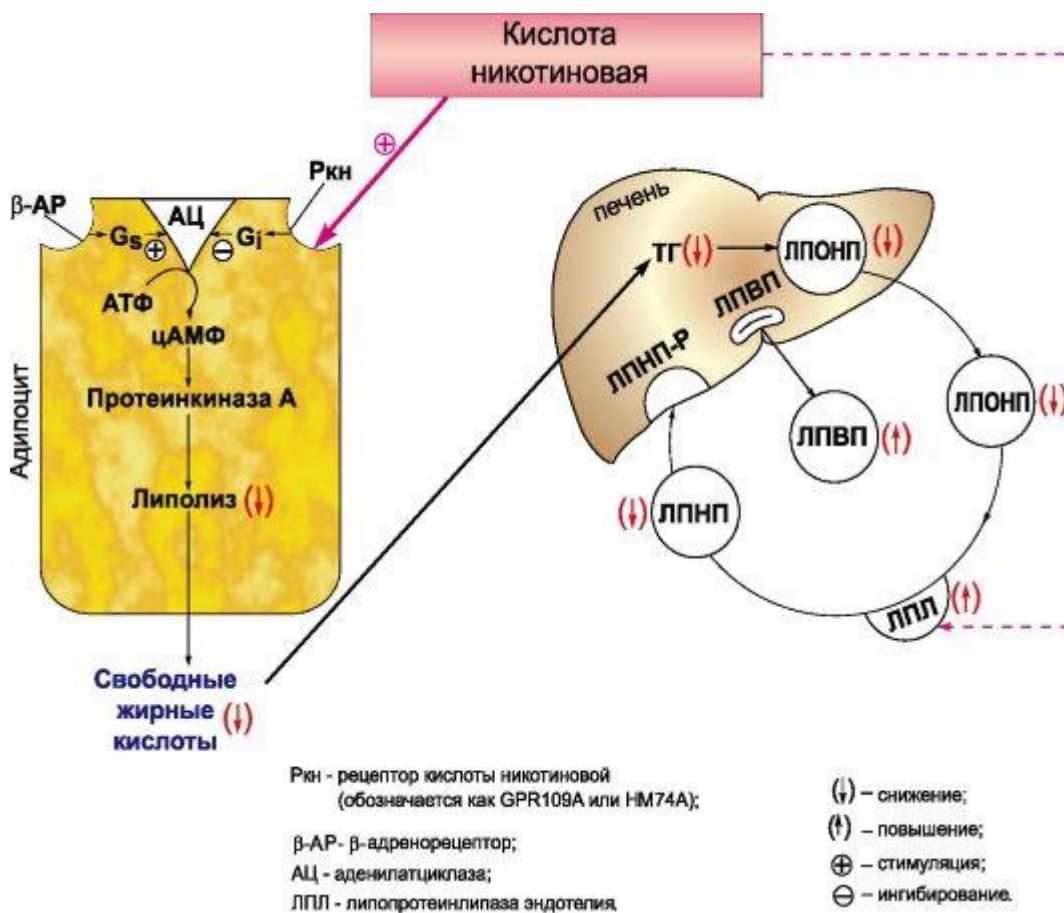
Водорастворимый витамин.

Механизм действия. Угнетает синтез ЛПНП и ЛПОНП в печени. Подавляет липолиз за счет блокады тканевых липаз и мобилизацию свободных жирных кислот, из которого синтезируются ЛОПН. Вследствие активации липопротеидной липазы увеличивается транспорт триглицеридов в жировую ткань. Ниацин в больших дозах вызывает вазодилатацию (влиянием на простагландин). Ниацин стимулирует выработку гистамина, вызывая повышение моторной активности желудка и желудочной секреции. Препарат также активизирует фибринолитическую систему. Большие дозы ниацина снижают экскрецию мочевой кислоты и понижают толерантность к глюкозе.

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется при любом способе введения, быстро метаболизируется во всех тканях и метаболиты превращаются в коферменты НАД и НАДФ. При

применении больших доз большая часть препарата экскретируется с мочой в неизмененном виде. При применении ниацина снижается уровень ЛПОНП до 40%; ХС ЛПНП на 15-30%, повышается уровень ХС ЛПВП на 10-30%; снижается уровень триглицеридов на 20-40%.

Рис. №2



Показания. Ниацин используется для снижения сывороточного холестерина и триглицеридов при типе II, III, IV, V на фоне диетотерапии. Также используется в качестве дополнительной терапии при первичной гиперхолестеринемии типа IIIa, когда диета и смолы не эффективны.

Побочные эффекты. Все побочные эффекты дозозависимы: гиперемия кожи (со временем уменьшается и исчезает; можно уменьшить, принимая аспирин в дозе 325 мг за 30 мин до приема никотиновой кислоты); а также зуд, сыпь, тошнота, отрыжка, рвота, диарея, гипотензия, тахикардия, головная боль, некроз печени (при приеме больших доз). Возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови, нарушение функции печени и снижение толерантности к глюкозе, поэтому периодически измеряют уровень содержания мочевой кислоты, активность

печеночных ферментов, уровень глюкозы крови натошак, анализ крови ежемесячно, затем 1 раз в 3-4 месяца (при употреблении 1-4 г/сут).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к никотиновой кислоте. Цирроз печени. Подагра. Язвенная болезнь. Хронический холецистит. Выраженные нарушения ритма сердца.

Взаимодействие. Потенцирует гипотензивные эффекты ганглиоблокаторов.

Режим дозирования. Лечебный эффект при приеме не менее 2-4 г/сут. Начинают с 0,3 г/сут во время еды. Максимальная доза 9 г/сут.

Препараты полиненасыщенных жирных кислот:

Омега-3-жирные кислоты.

Полиненасыщенные жирные кислоты класса (Омега-3-ПНЖК)-эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК)-незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты, оказывающие активное воздействие на липиды плазмы (понижают уровень ЛПОНП), на гемостаз и АД. Гиполипидемическое действие реализуется за счет задержки Омега-3-ПНЖК синтеза триглицеридов в печени, поскольку ЭПК и ДГК угнетают этерификацию других жирных кислот. Они снижают уровень ТГ и способствуют уменьшению количества свободных жирных кислот, участвующих в их синтезе (за счет увеличения пероксом β окисления жирных кислот). В результате снижается уровень ЛОНП. Содержание ЛПВП увеличивается непостоянно и очень незначительно. Во время лечения препаратом снижается синтез тромбоксана А₂ и незначительно увеличивается время свертывания крови.

Препараты ПНЖК являются как средства вспомогательной терапии для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда, а также при эндогенной гипертриглицеридемии: тип IV (монотерапия); типы IIb/III (в комбинации со статинами).

Доза: 2г/сут с возможным увеличением до 4г/сут при недостаточной эффективности.

3.Моноклональное антитело (IgG1). Ингибиторы PCSK9 (Пропртеин конвертаза субтилизин – кексин типа 9) (Алирокумаб, Эволокумаб, Инклизиран)

Ингибиторы PCSK9-это полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9).

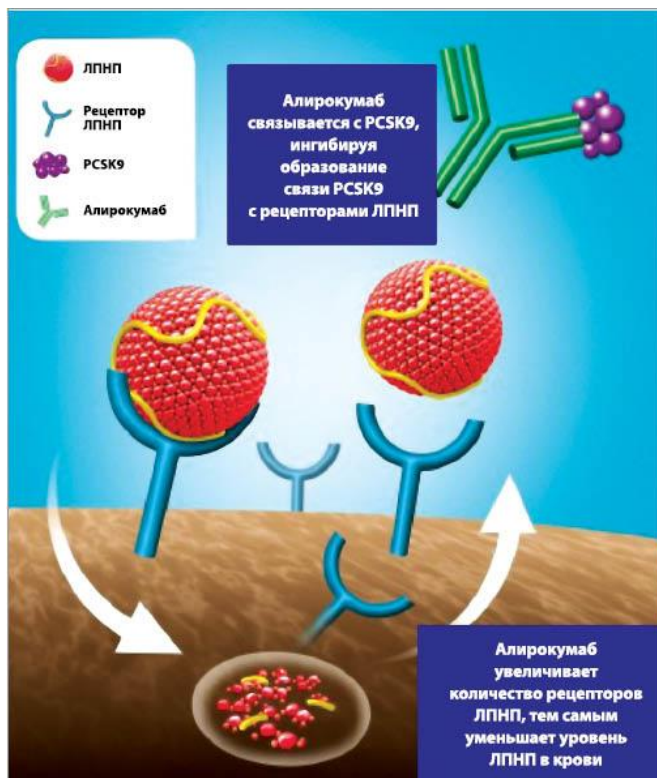


Рис. 5. Механизм действия алирокумаба

Фармакодинамика

PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП (Р-ЛПНП) на поверхности

гепатоцитов, способствуя деградации Р-ЛПНП в печени. Р-ЛПНП являются главными рецепторами, которые выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП, поэтому уменьшение количества Р-ЛПНП при связывании их с PCSK9 приводит к повышению концентрации Хс-ЛПНП в крови. Ингибируя связывание PCSK9 с Р-ЛПНП увеличивает количество Р-ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая т.о. концентрацию Хс-ЛПНП в крови.

Фармакокинетика

Абсорбция

После п/к введения алирокумаба в дозе от 50 до 300 мг и эволокумаба в дозе 140 мг среднее T_{max} алирокумаба и эволокумаба в сыворотке крови составляло 3–7 дней. Фармакокинетика алирокумаба после однократного п/к введения в дозе 75 мг и эволокумаба в дозе 140 мг в область живота, бедра или плеча была подобной. Биодоступность алирокумаба и эволокумаба после п/к введения составляла 85%.

Распределение

После в/в введения распределение алирокумаба, главным образом в системе кровообращения.

Метаболизм

Специальные исследования метаболизма не проводились, т.к. алирокумаб является белком. Предполагается, что алирокумаб расщепляется на небольшие пептиды и отдельные аминокислоты.

Показания

- Инсулинонезависимый сахарный диабет
- Нарушения обмена липопротеинов и другие липидемии
- Чистая гиперхолестеринемия
- Гиперлипидемия неуточненная
- При неэффективности и/или при непереносимости статинов

Противопоказания

- повышенная чувствительность к алирокумабу
- беременность
- период грудного вскармливания
- возраст до 18

Побочные действия

- гиперчувствительность, аллергический васкулит.
- боль в ротоглотке, ринорею, чихание.
- кожный зуд, крапивница, монетовидная экзема.
- эритемия/гиперемия, кожный зуд, отек, боль/болезненную чувствительность.

Взаимодействие

Влияние алирокумаба на другие ЛС

Так как алирокумаб является биологическим веществом, не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие ЛС.

В клинических исследованиях при применении алирокумаба в комбинации с аторвастатином или розувастатином не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба, что указывает на то, что алирокумаб не влияет на изоферменты цитохрома P450 (главным образом изоферменты CYP3A4 и CYP2C9) и белки-транспортеры, такие как P-gp и OATP (белок транспортер органических анионов).

Влияние других ЛС на алирокумаб

Статины и другая липидмодифицирующая терапия, как известно, повышают синтез PCSK9, белка, являющегося мишенью алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия алирокумаба при его применении 1 раз в 2 нед.

Передозировка. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 нед.

4. Препараты разных групп.

Декстротироксин натрия (холохин)

Фармакодинамика. Суточная доза 4 мг и выше снижает концентрацию ЛПНП у больных типом II. Влияние на триглицериды и ЛОНП различно. У мужчин, получающих 6 мг/сут 4 года, сывороточный холестерол снижается на 12%. Считают, что препарат увеличивает образование и катаболизм ЛНП в печени, увеличивает биллиарную и фекальную экскрецию холестерола и желчных кислот со снижением сывороточного холестерола и ЛНП.

Фармакокинетика. 25% препарата абсорбируется в кишечнике. Полностью связывается с белками плазмы. Период полуэлиминации 18 часов. Препарат подвергается деподинации до трийодтиронина. С мочой и фекалиями выделяется неизмененный препарат, трийодтиронин и монойодтироксидные метаболиты.

Показания к назначению. 1. Тип II, особенно IIa, только у эутиреоидных больных без патологии сердца.

2. При типах I, II, III, V не эффективен.

Побочные эффекты. Гипертиреозидизм, бессонница, сердцебиение, тремор, снижение веса, нервозность, потливость, приливы, гипертермия, выпадение волос, расстройства диуреза. Препарат увеличивает потребность миокарда в кислороде, что может приводить к стенокардии, суправентрикулярной тахикардии, желудочковой экстрасистолии.

Предосторожности и противопоказания. При появлении сердечной симптоматики препарат отменить на 2-6 дней, вновь назначить в меньшей дозе. 2 мг холохина содержат тартразин, который может быть причиной аллергических реакций,

бронхоспазма. Очень осторожно сочетать препарат с симпатомиметиками. Холохин противопоказан при нарастании патологии печени и/или почек, гипертензии, йодизме, ОИМ в анамнезе, ревматизме, ЗНК, аритмиях, беременности.

Взаимодействие.

1. Не назначать с другими тиреоидными препаратами.
2. Увеличивают антикоагулянтный эффект непрямых антикоагулянтов, их дозу необходимо снижать на 1/3.
3. Способствует развитию дигиталисной интоксикации.
4. При сочетании с эпинефрином у больных ИБС вызывает аритмии и сердечную недостаточность.
5. Секвестранты желчных кислот снижают абсорбцию холохина.
6. Холохин увеличивает концентрацию глюкозы крови и вызывает глюкозурию у больных сахарным диабетом.

Режим дозирования. 1-2 мг/сут однократно. Возможно, повышая на 1-2 мг в день, увеличить дозу до 8 мг/сут. Обычная поддерживающая доза 4-8 мг/сут.

Сорбционное лечение. Неселективная гемосорбция и селективная гемосорбция – удаление из крови ЛПНП и ЛПОНП.

Таб. №6. Влияние гиполипидемических препаратов на уровень липидов

Препарат	Изменение соотношения липидных фракций					
	Хило-микро-ны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	Общий холестерин	ТГ
Секвестранты желчных кислот	0	↑	↓↓	0	↓↓	↑
Фибраты	0	↓↓↓	0↑↓	↑	↓↓	↓↓↓
Пробукол	0	0↑	↓	↓	↓	0↑↓
Полиненасыщенные фосфолипиды и жирные кислоты	0	↓	↓	↑	↓	↓
Никотиновая кислота	↓0	↓↓	↓	↑↑	↓	↓↓

Статины	0	↓	↓↓↓	↑	↓↓↓	↘↓
Блокаторы абсорбции холестерина	0	↓↓	↓	↑	↓↓	↓

Комбинированная терапия

Когда препарат в начальной дозе недостаточно снижает уровень ХС ЛПНП, врач должен решить увеличивать ли дозу этого препарата или дополнить лечение другим. Если комбинированная терапия оказывает на уровень ХС ЛПНП синергическое действие, выгоднее использовать комбинацию лекарственных средств, а не увеличивать дозу одного из них.

Комбинированная терапия полезна когда:

- 1) содержание ЛПОНП значительно повышается при лечении гиперхолестеринемии с применением смол, связывающих желчные кислоты;
- 2) исходно повышены уровни ЛПНП и ЛПОНП;
- 3) уровень ЛПНП не нормализуется под действием монотерапии.

1. Статин+эзетимиб – эффективное, безопасное и широко применяемое сочетание, позволяющее добиться целевых показателей и улучшить отдаленный прогноз. Механизмы работы статинов и эзетимиба различны, но комплементарны: одновременное снижение всасывания пищевого и билиарного холестерина в кишечнике, обеспечиваемое эзетимибом, и усиление захвата холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) гепатоцитами со снижением концентрации холестерина внутри клеток благодаря статинам, суммарно позволяет уменьшить содержание ХС ЛПНП примерно в 2 раза. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются умеренное повышение уровня печеночных ферментов и боли в мышцах.
2. Ингибиторы PCSK9+статины. Это сочетание, назначение которых может быть рассмотрено у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, Результаты исследований свидетельствуют о его высокой эффективности не только в снижении уровня атерогенных липидов крови, но и стабилизации коронарного атеросклероза, снижении риска сердечно-сосудистых событий.

3. Гемфиброзил и смолы, связывающие желчные кислоты. Это сочетание иногда полезно при лечении семейной сочетанной гиперлипидемии. Однако оно повышает риск развития холелитиаза.
4. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А) действуют вместе со смолами, связывающими желчные кислоты по эффективному гипергистическому механизму. Это сочетание эффективно при лечении семейной гиперхолестеринемии. Правастатин и флувастатин, для успешной их абсорбции, следует назначать за 1 час до или по меньшей мере через 4 часа после приема смолы.
5. Ниацин и смолы. В таком сочетании удастся эффективно контролировать ЛПОНП при семейной сочетанной гиперлипидемии или других заболеваниях с повышением уровней ЛПОНП и ЛПНП. Доза ниацина 1-3 г в сутки может быть достаточной для лечения в сочетании со смолами. Сочетание ниацина и колестипола дает хороший результат в лечении гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Это, возможно, является отражением сочетанного действия: 1) повышенного катаболизма ЛПНП под действием смол; 2) снижения синтеза их предшественника ЛПОНП под действием ниацина; а также возможно 3) способности ниацина подавлять синтез холестерина в печени. Ниацин также достоверно повышает уровень холестерина ЛПВП. Эффекты по коррекции уровня липопротеидов продолжительны и сочетание препаратов не приводит к возникновению новых побочных эффектов. Смолы нейтрализуют кислоту, поэтому их прием с ниацином уменьшает его раздражающее действие на желудок. Эти препараты можно применять вместе, так как ниацин не связывается со смолами.
6. Ниацин и ингибиторы редуктазы эффективны, чем каждый из препаратов в отдельности: в лечении семейной сочетанной гиперлипидемии и семейной гиперхолестеринемии. Следует регулярно измерять активность трансаминаз и креатининкиназы. Комбинированный препарат: Адвикор (Никотиновая кислота+ Ловастатин)

7. Неомидин и ниацин. Они дополняют друг друга в лечении пациентов с гиперхолестеринемией, при смешанной гиперхолестеринемии или семейной сочетанной гиперлипидемии. Это сочетание используется при плохой переносимости других схем лечения.
8. Тройное сочетание смолы, ниацина и ингибиторов редуктазы. Данные препараты дополняют друг друга в снижении уровня холестерина сыворотки до нижней границы нормы у пациентов с тяжелыми заболеваниями с повышением содержания ЛПНП. Эффекты этого сочетания продолжительны, токсичность минимальна.

Назначение альтернативных агентов или дополнительно второй препарат – со 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) и более + два или более фактора риска ИБС. Задачи терапии – снизить уровень до 160 мг/дл в первом случае и ниже 130 мг/дл во втором. Больным со стабильной БКА терапию начинают с уровня холестерина ЛНП 130 мг/дл и выше до снижения до 100 мг/дл и ниже.

Для лечения гиперхолестеремии (повышение холестерина ЛНП) препаратами первого выбора являются: ниацин, статины, секвестранты желчных кислот. Селекция зависит от индивидуальных концентраций ХЛВП, прочих медицинских проблем, задач терапии и ее цены.

Если уровень ХЛВП низкий, то лучший препарат Ниацин. С другой стороны, если в анамнезе подагра, язвенная болезнь, нарушение толерантности к глюкозе и/или больной получает гипогликемические средства, то ниацин необходимо избегать. При таком статусе комбинация секвестрантов с ниацином или статинами будет более эффективной.

У больных с мягким или средним повышением ХЛНП, не контролируемом диетой и упражнениями, можно начать с малых доз секвестрантов, так как они не всасываются. Если концентрация ХЛНП повышена значительно, несмотря на изменение стиля жизни, то необходимо назначить ниацин или статины. На ниацин всегда меньше издержек, но, к несчастью, это более трудно и требует больше времени, чем назначение статинов.

У больных с совпадающим повышением ХЛНП и триглицеридов (смешанная гиперлипидемия) необходимы препараты с двойным действием, то есть ниацин и статины. При

мягких нарушениях возможно назначение фибратов. Вероятно будет эффективнее комбинация статина с ниацином или гемфиброзилом. Однако при сочетании статина с фибратами частота миозитов возрастает, но это возможно и при комбинации с ниацином.

Для больных с комбинированной семейной гиперлипидемией ниацин препарат выбора, следующие – статины.

У больных с изолированной сниженной концентрацией ХЛВП (гипоальфалиппротеинемия), для которых физические упражнения не эффективны, назначают низкие дозы ниацина (1000 мг/сут). Концентрация ХЛВП увеличивается на 25% при дозе 1000 мг/сут, на 30% при дозе 1500 мг/сут, на 32% при дозе 2000 мг/сут. Но все же довольно агрессивное вмешательство.

Другим фактором, влияющим на выбор лекарственного средства, является анамнез. Больные с желчекаменной болезнью не должны получать фибраты. В этом случае препаратами выбора являются статины, которые значительно снижают концентрацию холестерина в желчи. У больных с печеночной недостаточностью желателно избегать статины, ниацин и, возможно, гемфиброзил. У беременных и лактирующих женщин желателно избегать статины и, по возможности, ниацин. У больных сахарным диабетом часто встречается смешанная гиперлипидемия за счет гиперпродукции ЛОНП, нарушение обмена глюкозы наблюдается при назначении ниацина. У таких больных используют или монотерапию статинами, или их комбинацию с фибратами. Больные с нефротическим синдромом с гиперпродукцией триглицеридов ЛОНП лучше всего переносят лечение ниацином, фибратами или статинами.

При медикаментозной терапии необходимо учитывать взаимодействие гипохолестеролемических средств между собой и с другими лекарственными препаратами. Секвестранты желчных кислот могут снижать биодоступность многих препаратов двумя путями. Они могут снижать абсорбцию (варфарин, тиазиды, тиреоидные заместители) и/или увеличивать клиренс препаратов, подвергающихся энтеропеченочной циркуляции (дигоксин, варфарин и др.). Гемфиброзил и ловастатин могут повышать гипотромбинемические эффекты варфарина. Частота миопатий

резко возрастает при назначении статинов одновременно с циклоспорином, фибратами, ниацином и эритромицином.

Очень редко побочные эффекты и передозировка наблюдаются при неадекватном назначении лекарственных средств. Например, секвестранты желчных кислот при смешанной гиперлипидемии в неправильных дозировках; ниацин или секвестранты желчных кислот, назначаемые сразу в высоких дозах; использование ниацина у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе; при недооценке потенциальных побочных эффектов у больных при начале терапии; лечение гиперлипидемии у больных с плохо контролируемым сахарным диабетом.

Специальные группы

Дети. В больших исследованиях рекомендуется проводить селективный скрининг у детей старше 2 лет и подростков, чьи родители или бабушки с дедушками имели подтвержденную ИБС до 55 лет, или если у родителей выявлена высокая сывороточная концентрация холестерина: выше 240 мг/дл (6,2 ммоль/л); у детей, которые рассматриваются как имеющие высокий риск ИБС, зависящий от анамнеза жизни; дети с другими факторами риска ИБС, в том числе курение и тучность. Медикаментозная терапия проводится у детей старше 10 лет с концентрацией ХЛНП выше 190 мг/дл или выше 160 мг/дл + несколько факторов риска.

Молодые люди. Молодые люди (мужчины младше 35 лет, женщины младше 45 лет) без факторов риска ИБС, но с повышенным уровнем ХЛНП 160-220 мг/дл (4,1-5,7 ммоль/л) и с низким риском развития ИБС в ближайшие 10 лет, должны придерживаться диеты и упражнений. Лекарственную терапию, обычно секвестранты желчных кислот, начинают с концентрации ХЛНП более 220 мг/дл. Молодые люди с двумя или более факторами риска ИБС и уровнем ХЛНП между 160-220 мг/дл, имеющие высокий риск развития эпизодов в ближайшем будущем, должны получать более сильную терапию.

Женщины. Концентрация общего холестерина и ХЛНП прямо, а ХЛВП обратно взаимосвязаны с коронарной заболеваемостью и смертностью женщин, даже в возрасте более 65 лет. Частота БКА у женщин в пременопаузе достаточно низка.

Лекарственные средства должны назначаться крайне осмотрительно и только в том случае, если при концентрации ХЛНП более 220 мг/дл и концентрации ХЛВП менее 35 мг/дл нет хорошего ответа на изменение стиля жизни. С другой стороны, если у женщины развивается сахарный диабет, то ее риск становится эквивалентным риску мужчины, больному сахарным диабетом, и используется более активная тактика. Если женщина больна БКА, то ее лечение проводится также, как и у мужчин. Исследованиями доказано, что заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе предотвращает развитие болезни сердца. И такая терапия может рассматриваться как первичная профилактика ИБС, а у женщин уже больных БКА – это вторичная профилактика. Заместительная терапия эстрогенами у женщин без матки оправдана и имеет очень малый риск. У женщин с интактной маткой такая терапия более проблематична, неизвестны длительные эффекты прогестинов на липиды или сердце и нежелательно ее проведение у пожилых женщин, имеющих регулярные (или нерегулярные) кровотечения. Но, однако, заместительная терапия часто используется у женщин в постменопаузе для профилактики остеопороза и урогенитальной атрофии. У женщин без матки средняя доза эстрогенов – 0,625 мг/день. У женщин с интактной маткой назначается такая же доза, но только на 25 дней месяца с добавлением прогестогена в последние 10 дней месяца для удаления гиперплазированного эндометрия.

Сахарный диабет. Индивидуальный риск развития ИБС у диабетиков в 2-4 раза выше, чем при его отсутствии. ИБС причина смерти таких больных в 60% случаев, приблизительно у 50% диабетиков развивается патология периферических сосудов. У больных ИЗД выше частота гиперлипидемий, особенно при плохом лечении болезни. Снижение активности липопротеинлипазы дает высокую концентрацию ЛОНП и хиломикронов, снижение ЛВП. У некоторых больных ИЗД недостаток инсулина может вызывать развитие неполноценных рецепторов ЛНП с соответствующим увеличением их концентрации в сыворотке крови. При ИНСД чаще наблюдается повышение плазменных триглицеридов (в основном за счет повышения выработки печенью ЛОНП со снижением клиренса

ЛОНП и хиломикрон). Эта увеличенная продукция ЛОНП печенью обусловлена гиперинсулинемией и увеличением потребления калорий. Снижение клиренса ЛОНП и хиломикрон обусловлено падением активности липопротеинлипазы в результате инсулинрезистентности. Низкая концентрация ХЛВП обусловлена уменьшением концентрации ХЛВП – частицы ЛВП2 основные антиатерогенные частицы. Липидные нарушения при ИНСД не ограничиваются теми, которые описаны выше. У больных гипергликемией образуются гликозилированные липопротеиновые частицы, «лучше» и больше подвергающиеся агрегации и окислению. Гликозилированные ЛНП очищаются через рецептор-ЛНП-независимый механизм, их период плазменной полужизни на 25% длиннее, чем у нормальных ЛНП. Окисленные и гликозилированные ЛНП более «жадно» захватывают макрофаги и путем увеличения продукции пенных клеток, «облегчают» развитие атерогенного процесса. У некоторых больных ИНСД риск развития ИБС очень высок и поэтому эксперты рекомендуют им лечиться в случае наличия БКА для достижения уровня холестерина ЛНП 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и ниже.

Пожилые. Необходимо помнить, что гипохолестеролемическое лечение никогда не базируется на хронологическом возрасте, а скорее, на психологическом возрасте больного, наличии и тяжести сопутствующих заболеваний, ментального статуса, познавательных способностях и надежд на медицинскую помощь. Лечение хронических состояний не всегда значительно продлевает жизнь, однако, оно может уменьшить заболеваемость, увеличить подвижность и поддерживать независимое функционирование значительно долгое время. Другими словами, лечение улучшает качество жизни больного. У пожилых больных без БКА лекарственная терапия зависит от наличия факторов риска ИБС. Но если у больного очень высокие цифры холестерина и два или более фактора риска, то лекарственная терапия назначается незамедлительно.

Контрольные тесты:

1. Инструкции по назначению ниацина:

1) повышенный уровень холестерина в сыворотке крови

- 2) повышенный уровень мочевой кислоты
 - 3) урекемия
 - 4) активация фибринолиза
 - 5) повышение ЛПОНП и ЛПНП
2. Гемфиброзил не вызывает побочных эффектов:
- 1) диспепсия, холестатическая желтуха
 - 2) желчнокаменная болезнь
 - 3) активация фибринолиза
 - 4) тахикардия
 - 5) миастения, рабдомиолиз
3. У пациента с сахарным диабетом было обнаружено увеличение количества ЛПНП и ЛПОНП. Укажите подходящий гиполипидемический препарат:
- 1) пробукол
 - 2) холестирамин
 - 3) аторвастатин
 - 4) фенофибрат
 - 5) холохин
4. Укажите гиполипидемический препарат для первичной и вторичной профилактики ИБС:
- 1) Ципрофибрат
 - 2) Эндурацин
 - 3) Омега-3
 - 4) аторвастатин
 - 5) холестерин
5. Подскажите гиполипидемический препарат для подбора при снижении количества триглицеридов в крови:
- 1) квестран
 - 2) симвастатин
 - 3) ниацин
 - 4) аторвастатин
 - 5) розувастатин
6. Покажите побочные эффекты ниацина:
- 1) диспепсия, зуд, желтуха
 - 2) Белый дермографизм
 - 3) фотосенсибилизация
 - 4) синдром системной красной волчанки
 - 5) брадикардия
7. Расскажите фармакодинамическом эффекты гемфиброзила:

- 1) снизить концентрацию триглицеридов в крови
 - 2) увеличивает количество ЛПВП
 - 3) Уменьшает зазор ЛПОНП
 - 4) снижает уровень экскреции холестерина
 - 5) увеличивает липолиз жиров
8. Расскажите фармакодинамическом эффекте холестерамина:
- 1) абсорбция желчные кислоты
 - 2) ингибирует эндогенный холестерин
 - 3) повышает активность липопротеинлипазы
 - 4) уменьшите количество триглицеридов
 - 5) уменьшите количество ЛПВП
9. Укажите состояние, при котором вам необходимо назначить фибраты:
- 1) препарат выбора при гиперхолестеринемии
 - 2) Несахарный диабет
 - 3) низкий показатель триглицеридов
 - 4) гипертриглицеридемия
 - 5) гомозиготная гиперглицеридемия
10. Механизм действия статинов:
- 1) уменьшить синтез холестерина
 - 2) Ингибитор GMG-КOA-редуктазы
 - 3) обмен с ионами хлора
 - 4) Повышает активность липопротеинлипазы
 - 5) снижает синтез простагландинов
11. Инструкцию по назначению симвастатина:
- 1) II тип В 40-80 мг/сутки
 - 2) I тип 20 мг 3 раза/сутки
 - 3) комбинация статин + холестирамин
 - 4) комбинация симвастатина+разувастатин
12. Статистическая характеристика статинов:
- 1) заменяет диету
 - 2) назначается при ИККС
 - 3) не заменяет диету
 - 4) используется при ожирении
13. Фармакодинамическое действие ниацина:
- 1) уменьшает синтез ЛПОНП
 - 2) вызывает атонию мочевого пузыря
 - 3) периферический вазодилататор
 - 4) уменьшите моторику желудка

14. Покажите плеотропный эффект статинов:

- 1) глюкозурия
- 2) прокинетический
- 3) восстановить функцию барьера
- 4) сосудистый, противоишемический (миокардиальный)

15. Укажите фармакодинамический эффект розувастатина:

- 1) ингибирует биосинтез холестерина
- 2) уменьшает синтез ЛПОНП
- 3) уменьшить содержание ЛПВП
- 4) снижает уровень триглицеридов
- 5) не метаболизируется
- 6) является ионным обменником

16. Укажите фармакокинетические параметры симвастатина:

- 1) высокое связывание с белком
- 2) пища повышает биодоступность
- 3) экскреция через почки
- 4) пресистемный метаболизм
- 5) связывание белка до 13%
- 6) пища снижает биодоступность

17. Расскажите методах контроля безопасности при лечении статинами, кроме:

- 1) контроль КФК
- 2) контроль уратов
- 3) постоянное наблюдение окулиста
- 4) наблюдение невролога
- 5) наблюдение диетолога
- 6) анализы печени

18. Расскажите побочных эффектах ниацина:

- 1) тахикардия
- 2) уменьшение фибринолиза
- 3) Увеличение КФК
- 4) аритмия не вызывает
- 5) увеличение фибринолиза
- 6) псевдомембранозный колит

19. Противопоказания к назначению ниацина:

- 1) патология печени
- 2) подагра
- 3) острый бронхит
- 4) острая рана

- 5) сильная гипотензия
 - 6) хронический пиелонефрит
20. Скажите лекарства, которые вызывают гиперлипидемию:
- 1) аевит
 - 2) аторвастатин
 - 3) анаприлин
 - 4) нифедипин
 - 5) верапамил
22. Расскажите об основных побочных эффектах статинов:
- 1) **кровавый понос**
 - 2) **глухота**
 - 3) **повышения КФК**
 - 4) **миопатия, рабдомиолиз**
23. Покажите противопоказания к применению статинов:
- 1) активные процессы в печени
 - 2) беременность
 - 3) острый цистит
 - 4) стабильная стенокардия
24. Расскажите о клинических взаимодействиях статинов:
- 1) эритромицин вызывает кровотечение
 - 2) ниацин вызывает миопатия
 - 3) фенобарбитал вызывает катаракту
 - 4) Циметидин уменьшает невропатию
 - 5) фуросемид - сопутствующий ингибитор
- 25. Какой препарат относятся к ингибиторам PCSK9 (Пропртеин конвертаза субтилизин – кексин типа 9)**
- 1) алирокумаб, эволокумаб
 - 2) розувастатин, симвастатин
 - 3) ниацин, эндурацин
 - 4) холестирамин, квестран
 - 5) эзитимиб, омега-3-ПНЖК
- 26. Назовите состояние, требующее назначения фибратов**
- 1) препарат выбора при гиперхолестеринемии
 - 2) несахарный диабет
 - 3) низкий уровень триглицеридов
 - 4) гипертриглицеридемия
 - 5) гипертриглицеридемия гомозиготная
- 27. Назовите характеристики статинов, кроме**
- 1) заменяет диету

- 2) назначается ПИКС
- 3) не заменяет диету
- 4) увеличивает выживаемость больных с ИБС
- 5) эффективное средство для вторичной профилактики ИБС

1. Назовите противопоказания к назначению статинов, кроме

- 1) активный печеночный процесс
- 2) беременность
- 3) стабильная стенокардия напряжения
- 4) лактация
- 5) дети до 18 лет

2. Фармакодинамические эффекты Омега-3-ПНЖК, кроме

- 1) снижают уровень ТГ
- 2) уменьшение количество свободных жирных кислот
- 3) снижение уровня ЛОНП
- 4) снижает синтез тромбосана A_2
- 5) значительно снижает уровень ЛНП

1. Укажите, к какой группе гиполипидемических препаратов относятся следующие перечисленные препараты и побочные эффекты?

Группа	Препарат	Побочный эффект
1. Фибраты	А) Симвастатин, аторвастатин	а) холелитиаз, миопатия, рабдомиолиз, диспепсия
2. 3-гидрокси-3-метилглутарил-Ко-энзим-А-редуктаза ингибиторы (статины)	Б) эндурацин, ниацин	б) тахикардия, гипергликемия, желудочная гиперсекреция, покраснения кожи
3. Препараты никотиновой кислоты	В) фенофибрат, гемфиброзил	в) миопатия, миалгия, повышение активности печеночных ферментов, катаракта.

2. Какая группа препаратов оказывает следующее действие:

- 1) антикоагулянты
- 2) секвестранты желчных кислот
- 3) фибраты
- 4) статины
- 5) производные никотиновой кислоты



3. Какие побочные эффекты возникают от комбинации препаратов на рисунке ниже?

- 1) диарея, сонливость
- 2) повышения АД, катаракты
- 3) миопатия, рабдомиолиз
- 4) гипергликемия, гиперурикемия
- 5) кома, коллапс



Си-

туац-

онные вопросы для студентов:

Задача №1

48-летнему пациенту был поставлен следующий диагноз: ИБС, стабильная стенокардия III ФК, артериальная гипертензия II степени. Объективно: ЧСС 88 мин., АД 150/90 мм рт.ст. со стороны дыхательной системы и пищеварительной системы изменений нет. Количество холестерина в сыворотке крови составляет 210 мг/дл, бета-липопротеидов 190 мг/дл. ЛПНП 130 ммоль /л. ЭКГ III, v5-6 уплощение зубца T .

1. Какое лечение назначается при вышеуказанном диагнозе.
2. Какой тип гиперлипидемии у пациента
3. Какие гиполипидемические препараты назначают пациенту
4. Побочные эффекты, с которыми можно столкнуться
5. Механизм действия этих препаратов

Задача № 2

50-летний пациент жалуется на боль в левой руке, раздражительность, при выходе на 2-й этаж, в эмоциональном напряжении, в первые часы после пробуждения, в холодную погоду, за грудиной давящего характера 5-6 раз в день. Болел полгода. В анамнезе: ИБС. Объективно: тоны сердца приглушены, пульс 80 уд./мин., ритмичный, АД 140/80 мм рт.ст.. Ослабленное везикулярное дыхание в легких, хрипы в легких. Холестерин ЛПНП 190 мг/дл. ЭКГ в спокойном состоянии без патологий.

1. Клинический диагноз:
2. Какой тип гиперлипидемии у пациента:
3. Какие лекарства недоступны пациенту
4. Какие препараты эффективны для пациента
5. Почему именно этот препарат является препаратом выбора

Задача № 3.

У 54-летнего пациента во время планового обследования на ЭКГ были обнаружены рубцовые изменения в передне-верхушечном левом желудочка. 10 лет диабетом II типа, глюренорм получает 30 мг/дн. В течение

этих лет у пациента с артериальной гипертензией АД не более 220/130 мм.сим.верх. "рабочее давление" - 130/90. Фильтрация клубочков 65 мл/мин. Холестерин 240 мг/дл, триглицериды 1000 мг/дл

1. Необходимо ли корректировать липидный профиль пациента:
2. Какой тип гиперлипидемии у пациента:
3. В какой степени у пациента может быть ЛПНП:
4. Какие препараты более эффективны для пациента:
5. Какие гиполипидемические препараты нельзя назначать пациенту и почему:

Задача № 4

У 45-летнего пациента был диагностирован следующий диагноз: атеросклероз III, аорты, атеросклероз сосудов головного мозга, ИБС, стабильная стенокардия II ФК, эндоартериит сосудов ног, облитерирующий. При проверке липидов: холестерин ЛПНП 260 мг/дл, холестерин ЛПВП 30 мг/дл, триглицериды - 1000 мг/дл

1. Необходимо ли корректировать липидный профиль пациента:
2. Тактика по отношению к пациенту
3. Какие препараты более эффективны для пациента:
4. Укажите режим дозирования для выбранного препарата:
5. Какие гиполипидемические препараты нельзя назначать пациенту:

Задача № 5

У 45-летнего пациента 2 недели после физической нагрузки была загрудинная боль с иррадиацией на левое плечо и лопатку. Осмотр: выглядит старше своего возраста, на веках имеются ксантомы. ЭКГ находится в пределах нормы. Холестерин ЛПНП 260 мг/дл, холестерин ЛПВП 27 мг/дл триглицерид 2000 мг/дл

1. Необходимо ли корректировать липидный профиль пациента:
2. От какого заболевания страдает этот пациент?
3. Какие препараты более эффективны для пациента
4. Какие препараты можно добавить к лечению, если эффективность лечения низкая
5. Какие побочные эффекты могут возникнуть при этой комбинации

Задача № 6

При обследовании 35-летней мужчины, количество холестерина определялось в 220 мг/дл. ИМТ-29. Это восхождение не вызвало никаких клинических проявлений.

1. Необходимо ли корректировать липидный профиль пациента
2. Какие профилактические меры следует предпринять пациенту, чтобы не развился сердечно сосудистые события:
3. Какие препараты более эффективны для пациента:
4. Укажите режим дозирования для выбранного препарата:
5. Укажите множество побочных эффектов препарата:

Задача № 7.

50-летний пациент жалуется на загрудинные боли 5-6 раз в день. Боль появляется когда поднимается на 2-й этаж, это происходит в первые часы после пробуждения и в холодную погоду, после эмоционального стресса. ОБ: сердечные тоны приглушены, пульс 80 шт./мин, ритмичный, АД 160/100 мм рт.ст. В легких слышится ослабленное везикулярное дыхание, сухие хрипы и хрипы, в основном при выдохе. Холестерин ЛПНП 220 мг/дл. ЭКГ в спокойном состоянии без патологий.

1. Клинический диагноз:
2. Какой тип гиперлипидемии у пациента:
3. Какие лекарства недоступны пациенту
4. Какие препараты эффективны для пациента
5. Какой гиполипидемический препарат вы рекомендуете одному и тому же пациенту:

Задача № 8

Пациенту 65 лет был поставлен следующий диагноз: ИБС, стабильная стенокардия II ФК. Сопутствующий диагноз - хронический холестатический гепатит, фаза субкомпенсации. Холестерин ЛПНП 190 мг/дл.

1. Необходимо ли корректировать липидный профиль пациента:
2. Какие препараты более эффективны для пациента:
3. Почему именно этот препарат является препаратом выбора
4. Каковы противопоказания к применению данного препарата

Список литературы:

1. В.Г. Кукес. Клиническая фармакология. М., 2018.
2. Справочник врача по липидам. Чиркин. А.А. 2001.
3. “Диагностика и лечения в кардиологии” .Усманов Р.И. Зуева Е..Б. Акбаров Д.С. -Тошкент 2019.
4. Оковитый С.В. и соавт. Клиническая фармакология. Избранные лекции. Москва- 2009.
5. Клиническая фармакология статинов и их роль в профилактике и лечении атеросклеротических заболеваний , А. Н. Беловол, член-корр. АМН Украины, И. И. Князькова, к. мед. н., Харьковский национальный медицинский университет, 2015
6. Евразийская ассоциация кардиологов - «Новые рекомендации по лечению дислипидемии – 2019 год»
- 7.«Гиполипидемическая терапия» ФАРМиндекс-Практик" 2015
- 8.First Aid 2020 for Step1
- 9.Boards and Beyonds Lectures
10. Ш.А. Саидова и соавт. “Клиническая фармакология гиполипидемических препаратов”-2016 год. Учебно-методическое пособие
- 11.Интернет данные: www.tma.uz, www.ziynet.uz, www.book.py, www.nurse.py, www.medinfa.py, amboss.com

