

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образ**о**вания «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: дмн, профессор, Шестерня П.А.

Проверила: кмн, Пелипецкая Е.Ю.

РЕФЕРАТ

Тема: «Гиполипидимеческая терапия у пациентов с атеросклерозом»

Выполнил: ординатор 2 года обучения

Специальность «кардиология»

Каюмов Д.Д.

Красноярск 2023г.

Оглавление

1. Аннотация
2. Введение
3. Дислипидемия
4. Оценка риска сердечно сосудистых заболевания
5. Целевые значения липидов
6. Немедикаментозный метод лечения
7. Медикаментозная терапия
8. Статины
9. Ингибиторы абсорбции холестерина
10. Ингибиторы PSCK 9
11. Фибраты
12. Секвестранты желчных кислот
13. Никотиновая кислота
14. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
15. Ингибиторы белка переносчика холестерина
16. Заключение
17. Список используемой литературы:

**Аннотация**

Процесс атеросклероза лежит в основе ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий и заболеваний сосудов головного мозга, которые являются главной причиной смерти в индустриально развитых странах. По данным всемирной организации здравоохранения ежегодно от них умирает 17,9 миллиона человек. Так же эти заболевания являются основными причинами госпитализаций и случаев нетрудоспособности. Большинства случаев сердечно-сосудистых заболеваний можно было предотвратить путем своевременной коррекции факторов риска и назначения соответствующей терапии. Основным видом терапии, который доказано способствует снижению прогрессирования атеросклероза и снижает риск смерти от сердечно сосудистых заболеваний является гиполипидемическая терапия. Поэтому постоянно разрабатываются новые подходы к проведению гиполипидемической терапии, схемы лечения и новые препараты.

**Введение**

Атеросклероз – это хроническое заболевание с нарушением жирового обмена с очаговыми отложениями в стенках артерий липидов с последующим склерозом. Этиология атеросклероза все еще не установлена, но определены факторы риска, имеющие потенциальное значение в развитии атеросклероза. Чем больше факторов риска у человека, тем вероятнее возникновение этого заболевания и его осложнений. Выделяют не модифицированные факторы риска такие как возраст, пол, отягощенная наследственность, и модифицируемые – это дислипидемия, курение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение и гиподинамия . В патогенезе образования атеросклеротической бляшки основное место имеет отложение липидов в стенке сосудов, которое происходит вследствие того, что концентрация липопротеидов в плазме выше нормы. Данное состояние называется дислипидемия. Так же определенную роль в развитии атеросклероза играет воспаление в атеромах .

**Дислипидемии**

К липидам относятся холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ). Все они имеют важное биологическое значение: являются компонентами мембран, необходимы при синтезе стероидных гормонов и т.д., но при превышении концентрации, кроме ЛПВП, способствуют прогрессированию атеросклероза. Дислипидемии классифицируют в зависимости от того какой вид липопротеидов повышен. Это важно учитывать в выборе гиполипидемических препаратов. Так же во многих рекомендациях и научных статьях выделяют Лп(а), apo-B, apo-A, ЛпА фосфолипазу А2, СРБ. Лп(а) - частица ЛПНП содержащая молекулу апо(а), она очень небольшого размера и легко проникает через эндотелий сосудов и обладает прокоагулянтными свойствами. АpoB - аполипопротеин, содержащийся во всех атерогенных липопротеидах, аpoA - аполипопротеин, содержащийся в ЛПВП. ЛпА фосфолипаза А2 - фермент, вызывающий гидролиз фосфолипидов в ЛНП. Считается, что данные показатели лучше характеризуют атерогенность плазмы, но данные показатели редко используются в клинической практике из-за сложности определения. Наиболее часто используется уровень ЛПНП, и последние клинические исследования доказали, что наибольшее значение в развитии атеросклероза имеет повышение липопротеидов низкой плотности.

**Оценка риска сердечно сосудистых заболеваний**

Помимо определения факторов риска, клинического обследования, лабораторных и инструментальных данных обязательно перед проведением терапии атеросклероза больному оценивается риск ССЗ. Риск оценивают по шкале SCORE, которая показывает абсолютный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет . В России применяют шкалу SCORE для стран с высоким риском ССЗ. В данной шкале оцениваются пол, возраст, курение, уровень общего холестерина, и уровень систолического АД. Риск вычисляется в %. Затем определяют категорию риска к которой относится больной. Выделяют 4 категории: очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска. В российских рекомендациях 2020 года выделили еще категорию экстремального риска . К категории очень высокого риска относят пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, СД 2 типа, ХБП 4-5 стадий, и у кого риск по SCORE более или равен 10%. К категории высокого относят пациентов у кого значительно повышен один из факторов риска или риск по SCORE 5- 9%. К категории умеренного риска у кого риск по SCORE 1-4%, и у кого риск менее 1% - низкого риска .

**Целевые значения липидов**

Каждой категории риска соответствуют свои целевые значения липопротеидов. Чем выше категория риска у больного, тем ниже у него 5 целевые значения, и интенсивнее должна проводится гиполипидемическая терапия. В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов в 2019 году были пересмотрены целевые значения ЛПНП. В ходе клинических исследований было замечено, что чем ниже опускался уровень ЛПНП (опускался даже ниже 1,0 ммоль/л), тем реже у пациентов возникали ССЗ . Поэтому на данный момент следующие целевые значения ЛПНП: для лиц очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л или на 50% от исходного. Для лиц высокого риска менее 1,8 ммоль/л, умеренного – ниже 2,6 ммоль/л и низкого – ниже 3,0 ммоль/л . Было так же установлено, что повышение ЛПВП и снижение ТГ особо не влияют на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и для них целевые значения не изменились . Значение ТГ для всех категорий составляет менее 1,7 ммоль/л, ЛПВП для мужчин более 1,0 ммоль/л и женщин 1,2 ммоль/л. Целевые значения для общего холестерина: для лиц очень высокого риска менее 4 ммоль/л, высокого риска менее 4,5 ммоль/л, умеренного и низкого – менее 5 ммоль/л.

**Немедикаментозные метод лечения:**

По данным всех литературных источников указывается необходимость в проведении немедикаментозного метода лечения, который направлен на изменение образа жизни больного и коррекции факторов риска. Масса тела и физическая активность. Избыточная масса тела, ожирение и абдоминальное ожирение способствуют развитию дислипидемии. Больным следует уменьшить калорийность питания, снизить массу тела. Должна быть регулярная физическая активность не менее 150 мин в неделю. Питание. Пища должна быть разнообразной. Необходимо снизить долю насыщенных жиров и заменить их ненасыщенными. Простые углеводы заменить на сложные. Увеличить долю овощей, фруктов, орехов и злаков в рационе. Потребление поваренной соли ограничить до 5 гр. в сутки. Эти принципы учитываются в средиземноморской диете и диете-DASH. В рандомизированных клинических исследованиях была доказана их эффективность в отношении сердечно сосудистой смертности. Так же возможно использование скандинавской диеты, которая больше подходит для северных стран. Вредные привычки: Отказ от курения является неотъемлемой частью лечения. Отказ от курения вдвое снижает сердечно сосудистый риск и способствует повышению ЛПВП. В отношении алкоголя в литературных источниках имеются неоднозначное мнение, с одной стороны умеренное 6 употребление алкоголя не сказывается на развитии атеросклероза, но на фоне терапии, особенно статинами, усилит их токсическое действие на печень.

**Медикаментозная терапия:**

К гиполипидемическим препаратам относятся следующие группы: статины, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы PSCK9, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, омега-3- полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы белка переносчика холестерина.

**Статины**

Статины являются самой эффективной, доказанной и самой используемой группой препаратов для лечения дислипидемий. Механизм действия статинов заключается в ингибировании фермента ГМГ-КоА редуктазы в печени, которая участвует в ключевом этапе синтеза холестерина. В ответ на снижение холестерина в гепатоците, на его поверхности повышается экспрессия рецепторов к ЛПНП. ЛПНП активно начинают захватываться печенью, и их концентрация в плазме снижается . Эффективность снижения ЛПНП зависит от дозы, эффективности препарата и индивидуальных особенностей организма, что так же следует учитывать при терапии . Было выявлено, что статины способны снизить уровень ЛПНП на 18-55%, ТГ на 7-20% и повысить ЛПВП на 5-15% . Статины так же обладают и плейотропными эффектами: улучшают функцию эндотелия, подавляют воспаление в сосудистой стенке, стабилизуют атеросклеротическую бляшку, снижают агрегацию тромбоцитов и др. . Эти эффекты были доказаны экспериментально, но клиническая значимость не так выражена. Самыми эффективными являются препараты: розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин . Принимать статины рекомендуетмся в вечерние часы. Все статины, в большинстве случаев, хорошо переносятся пациентами, но они имеют побочные эффекты. Они оказывают токсическое воздействие на печень, что сопровождается повышение аминотрансфераз, клинически значимым является их повышение в 3 раза. Так же статины оказывают токсическое влияние на мышечную ткань, проявляется это развитием миопатий, а также рабдомиолиза. Поэтому следует контролировать уровень КФК, клинически значимым является повышение в 5 раз. Эффекты со стороны печени встречаются не чаще 2%, а со стороны скелетной 7 мускулатуры встречаются в 10-15% . Зачастую они связаны с терапией высокими дозами статинов, наличием сопутствующей патологии печени или лекарственным взаимодействием с другими препаратами и продуктами (например, грейпфрутовым соком, циклоспорином). При повышении концентрации КФК в 5 раз, АЛТ и АСТ в 3 раза следует назначить другой статин в низкой дозировке, если вновь происходит повышение – прекратить терапию статинами . Так же наблюдаются неблагоприятные эффекты со стороны почек. Статины нельзя назначать беременным женщинам и детям до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не установлена).

**Ингибиторы абсорбции холестерина**

К ингибиторам абсорбции холестерина относится препарат эзетимиб. Эзетимиб селективно блокирует всасывание холестерина, поступающего с пищей в кишечнике. В ответ на снижение холестерина, так же повышается количество рецепторов к ЛПНП в печени В ходе клинических исследований было выявлено, что мототерапия эзетимибом снижает ЛПНП на 15-30%, ТГ на 8% и повышает ЛПВП на 5% . Но наиболее часто применяется комбинированная терапия статинами и эзетимибом, которая дополнительно снижает ЛПНП на 15% по сравнению с монотерапией статинами. Так же положительным эффектом комбинированной терапии является то, что не требуется назначать высокие дозы статинов и уменьшается количество побочных эффектов. Так же эзетимиб комбинируют с фибратами и антителами к PSCK9. Препарат принимают утром и вечером. Терапия практически не сопровождается серьезными побочными эффектами. Могут наблюдаться умеренное повышение аминотрансфераз и боли в мышцах

**Ингибиторы PSCK9**

Ингибиторы PSCK9 являются новой группой гиполипидемических средств. Данные препараты блокируют белок PSCK9, который снижает экспрессию рецепторов к ЛПНП. При ингибировании этого белка количество рецепторов возрастает и уровень ЛПНП в плазме снижается . В России препараты применяются с 2016 года, а с 2017 вошли в перечень жизненно необходимых важных лекарственных препаратов . На данный момент используется только два препарата из этой группы: эволокумаб и алирокумаб .Вводятся препараты подкожно 2 раза в месяц. В комбинации со статинами данная группа снижает уровень ЛПНП на 46-73%, ТГ на 26% и повышают уровень ЛПВП на 9%. Побочные эффекты от терапии возникают редко, в 8 основном регистрируются зуд в месте инъекции и гриппоподобный синдром. Основным недостатком терапии данной группы - высокая стоимость препаратов.

**Фибраты**

Фибраты стимулируют внутриклеточные альфа-рецепторы РРARα, что приводит к активации пероксисом. Пероксисомы – это внутриклеточные органеллы, отвечающие за катаболизм жирных кислот. При их активации усиливается липолиз ТГ, а также синтез ЛПВП . К представителям данной группы относят фенофибрат, ципрофибрат, гемофиброзил .В России зарегистрирован к применению только фенофибрат. Фибраты снижают уровень ЛПНП максимально на 20%, уровень ТГ на 50%, и повышают уровень ЛПВП на 20% . Так же на фоне терапии снижается уровень маркеров воспаления, улучшают показатели гемостаза и препятствуют ангиогенезу атеросклеротической бляшки. Побочные эффекты встречаются у 3-5% пациентов, в основном со стороны ЖКТ, кожный зуд, миопатия, повышение уровня трансаминаз.

**Секвестранты желчных кислот**

Препараты данной группы связываются в просвете тонкого кишечника с желчными кислотами, что препятствует их всасывание и усиливает их экскрецию с калом. В результате из-за дефицита желчных кислот в печени, начинается их синтез из холестерина гепатоцитов. Из-за этого снижается уровень холестерина в печени и повышается количество рецепторов к ЛПНП. К секвестрантам желчных кислот относятся колестипол, холестирамин, колесевелам . Они снижают уровень ЛПНП на 18-25%, при этом практически не влияют на ТГ и ЛПВП . На фоне терапии очень часто возникают побочные эффекты со стороны ЖКТ, поэтому терапию следует назначать с низких доз. Так же они часто взаимодействуют с другими лекарственными средствами, поэтому надо принимать их за 4 часа или через 1 час после приема других лекарств. По данным российских клинических рекомендаций, данная группа в России не применяется.

**Никотиновая кислота**

Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени, приводя к снижению ЛПНП в плазме. Так же она выраженно повышает уровень ЛПВП . Она снижает ЛПНП на 25%, ТГ на 20-55% и повышает ЛПВП на 25-30% . При применении препараты наблюдаются покраснение, сухость и зуд кожи, повышаются трансаминазы и мочевая кислота . В последних 9 исследованиях не было доказано, что никотиновая кислота снижает риск сердечно сосудистых заболеваний. В России препарат не применяется.

**Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты**

Механизм действия омега-3-полиненасыщенные жирных кислот еще изучается. Препараты снижают уровень ТГ, но не влияют на уровень других липопротеидов. К ПНЖК относятся эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты . Они снижают уровень ТГ на 30-45% . Являются безопасной группой препаратов, так как практически не имеют побочных эффектов и не взаимодействуют с другими препаратами. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты следует рассматривать как дополнение к терапии, если невозможно достичь нормализации уровня ТГ или при непереносимости фибратов.

**Ингибиторы белка переносчика холестерина**

Препараты данной группы ингибируют СЕТР – белок переносчик холестерина, вызывая при этом повышение уровня ЛПВП. Повышение ЛПВП может достигать 100% и более. К ингибиторам CETP относятся: торацетрапиб, дальцетрапиб, эвацетрапиб, анацетрапиб. Препараты не зарегистрированы для использования на основании того, что они не влияют на уровень ЛПНП и поэтому не снижают частоту сердечно сосудистых заболеваний.

**Заключение:**

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний периферических артерий. Продолжающийся рост частоты сердечно-сосудистых заболеваний обязывает разрабатывать новые подходов к профилактике и лечению атеросклероза. Научно доказано, что ЛПНП являются основной причиной развития ассоциированных сердечно сосудистых-заболеваний и снижение уровня ЛПНП значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий. В терапии обязательно следует определять к какой категории риска относится больной и достигать целевых значений липопротеидов для данной категории, а не просто назначать гиполипидемические препараты. Необходимо корректировать факторы риска, применяя немедикаментозные методы лечения. Из медикаментозных методов лечения самыми эффективными являются статины, эзетимиб и ингибиторы PSCK9. Комбинированная терапия является эффективнее монотерапии, при этом возникает меньше побочных эффектов из-за низких доз препаратов. Так же имеется много других групп, которые следует 10 учитывать при терапии, при непереносимости препаратов или невозможности достичь целевые значения.

**Список используемой литературы:**

1. И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. Атеросклероз и

дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения.

2017.

2. Р. Р. Руф. Роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечнососудистых событий ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого 2015.

3. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК 2010.

4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Москва 2017 год.

5. Рекомендации EOK/EOA по диагностике и лечению дислипидемий 2019:

коррекция нарушений обмена для снижения сердечно-сосудистого риска.

6. В. В. Кухарчук. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с

целью профилактики и лечения атеросклероза. Журнал национального

общества по изучению атеросклероза 2020 №1.

7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью

профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V

пересмотр. Москва. 2012 год.

8. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017.

9. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016.

10. Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза:

Общие рекомендации по лечению дислипидемии. Полный отчет. 2013

11. А.Р. Богданов, М.Е. Пыко, А.А. Пыко. Возможности коррекции

резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом,

получающих оптимальную терапию статинами.

12. П. П. Малышев, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный. Статины: кому и в

каких случаях они показаны? Журнал национального общества по изучению

атеросклероза. 2019 №4

13. Ю.Н. Беленков, И.В. Сергиенко, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук. Статины

в современной кардиологической практике. 2013.

14. В.В. Симерзин, М.А. Качковский, Н.А. Кириченко, О.А. Рубаненко.

Динамика поражения атеросклерозом артерий брахиоцефального ствола улиц

категории высокого риска под влиянием гиполипидемической терапии.

Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6.

15. И.В. Окуневич. Гиполипидемическая терапия дислипопротеидемий

статинами: их роль в комплексном лечении атеросклероза. Научно

исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт

Петербург. 2004.

16. В.С. Гуревич. Комбинированная гиполипидемическая терапия в

рекомендациях европейского общества кардиологов и европейского

общества атеросклероза 2019 г.: место эзетимиба. ФГБОУ ВО «СанктПетербургский государственный университет».

17. К. С. Бенимецкая, П. А. Атюков, С. В. Астраков, Ю. И. Рагино. Новые

возможности гиполипидемической терапии. Научно-исследовательский

институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск 2017.

18. М. Ю. Зубарева, И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Н. Б. Горнякова,

О. М.Драпкина. Результаты длительной комбинированной терапии статинами с

фенофибратом у больных со смешанной гиперлипидемией. Журнал

национального общества по изучению атеросклероза 2019 №4