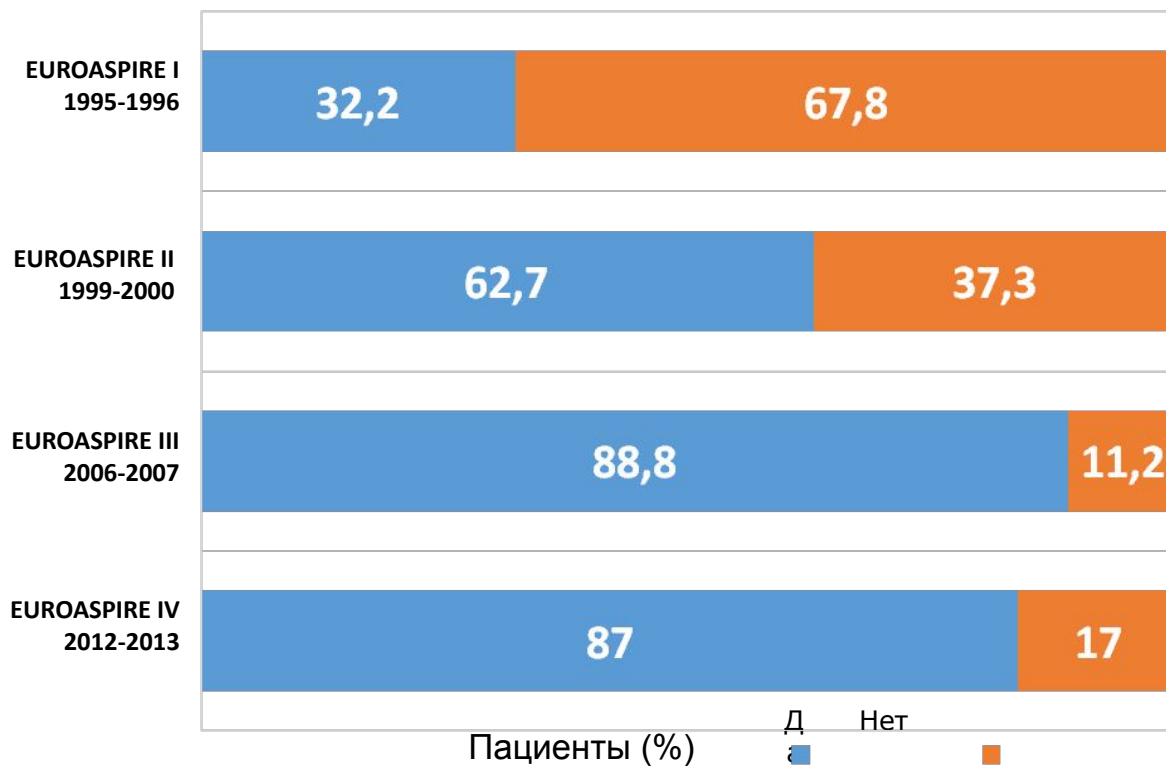


Дислиппротеинемии и атеросклероз.

**Владимир Фёдорович Лукьянов,
доцент кафедры терапии и геронтологии ИДПО
Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского**

Эффективность липидснижающей терапии в Европе

□ ДОЛИ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЮТ СТАТИНЫ



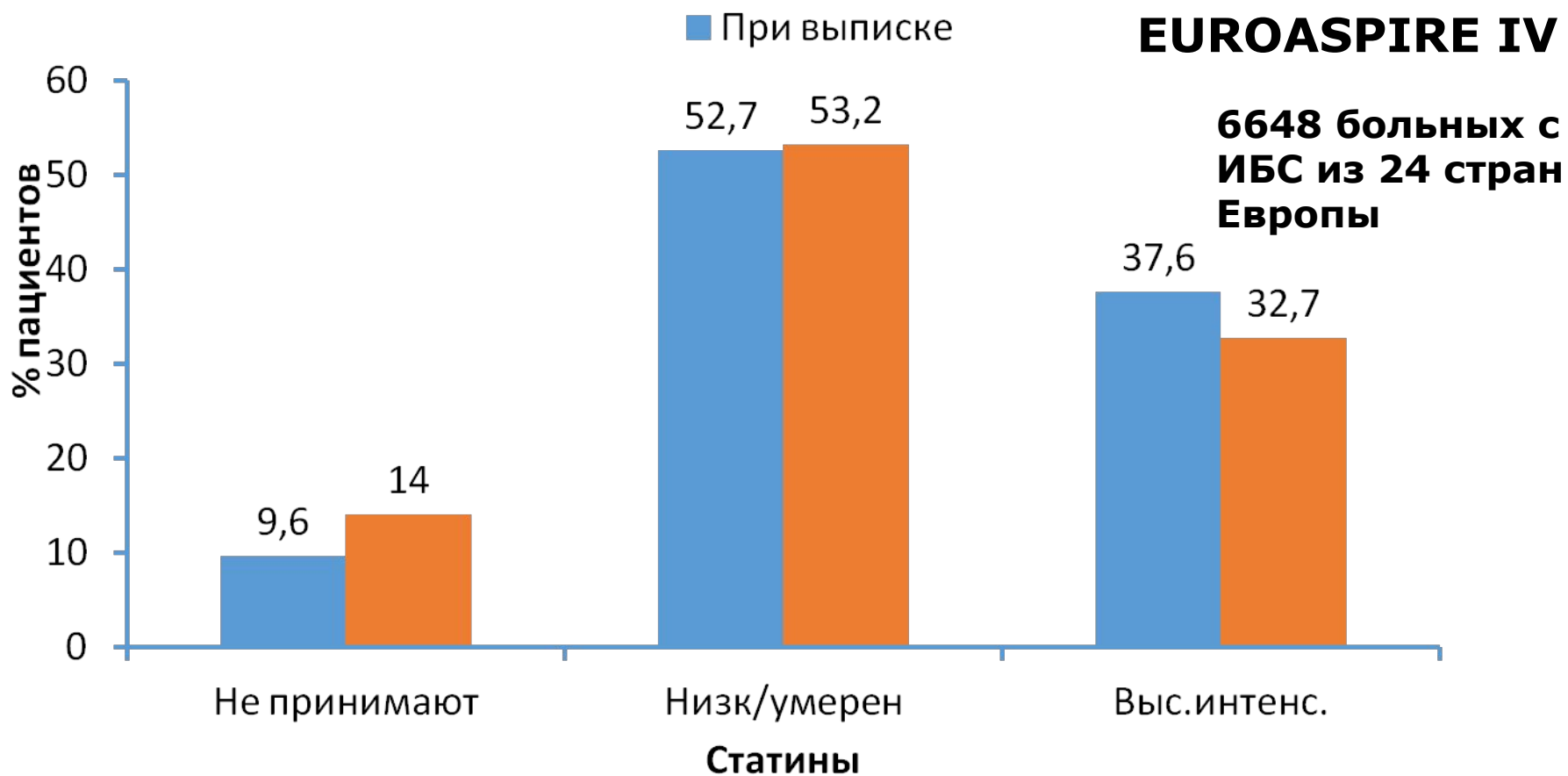
EUROASPIRE IV
7998 больных ИБС из европейских стран-участниц (24 страны)
При этом:

- у 58% пациентов был достигнут уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л,
- и лишь у 21% пациентов удалось добиться целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л

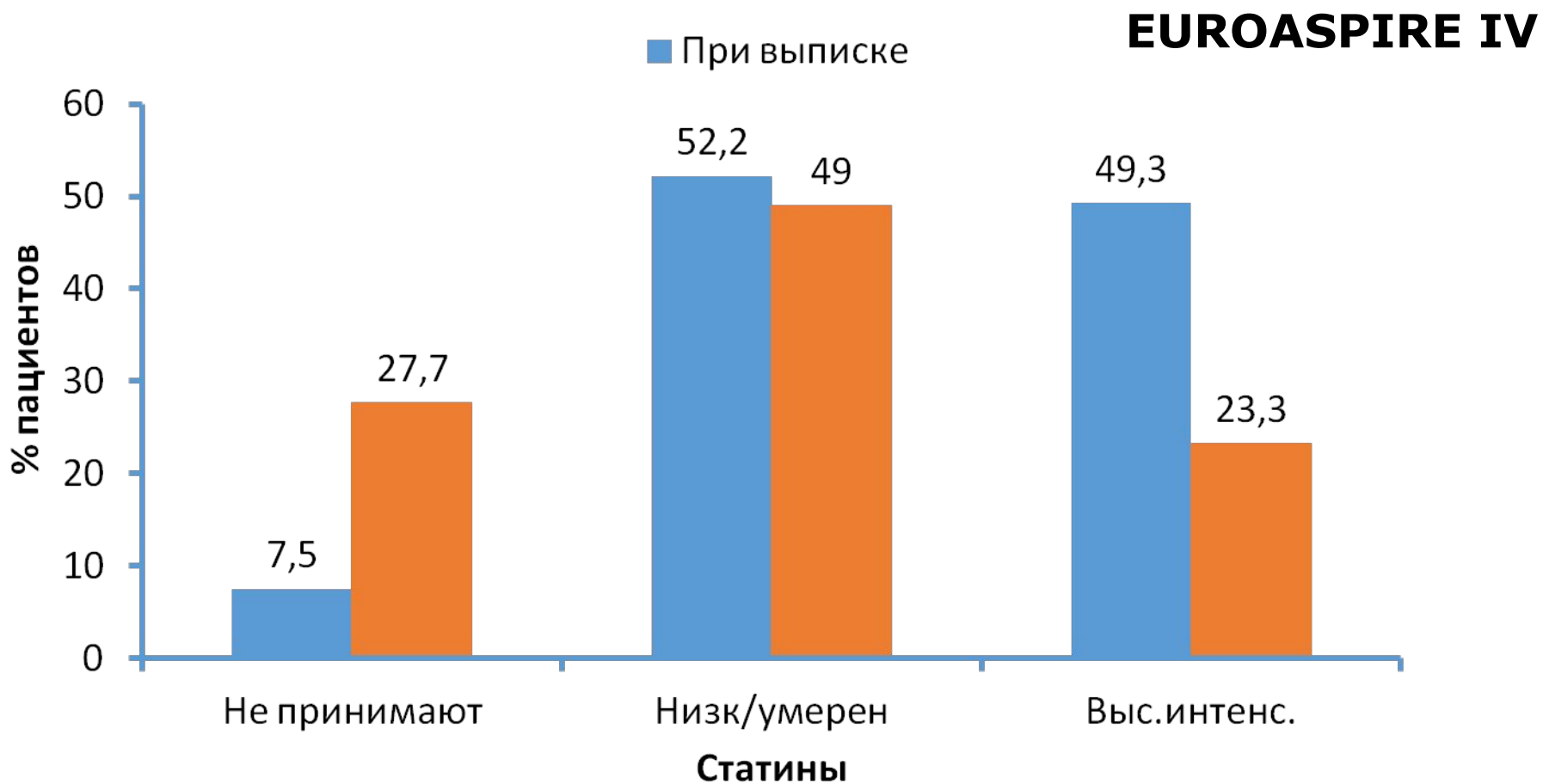
Kotseva K et al. *Lancet* 2009; 373: 929-40

EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe. Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspireivs-success-challenges-secondary-prevention-CVD-europe.aspx>. Accessed by 20.03.2015.

Частота приема статинов у больных ИБС в Европе при выписке и через год

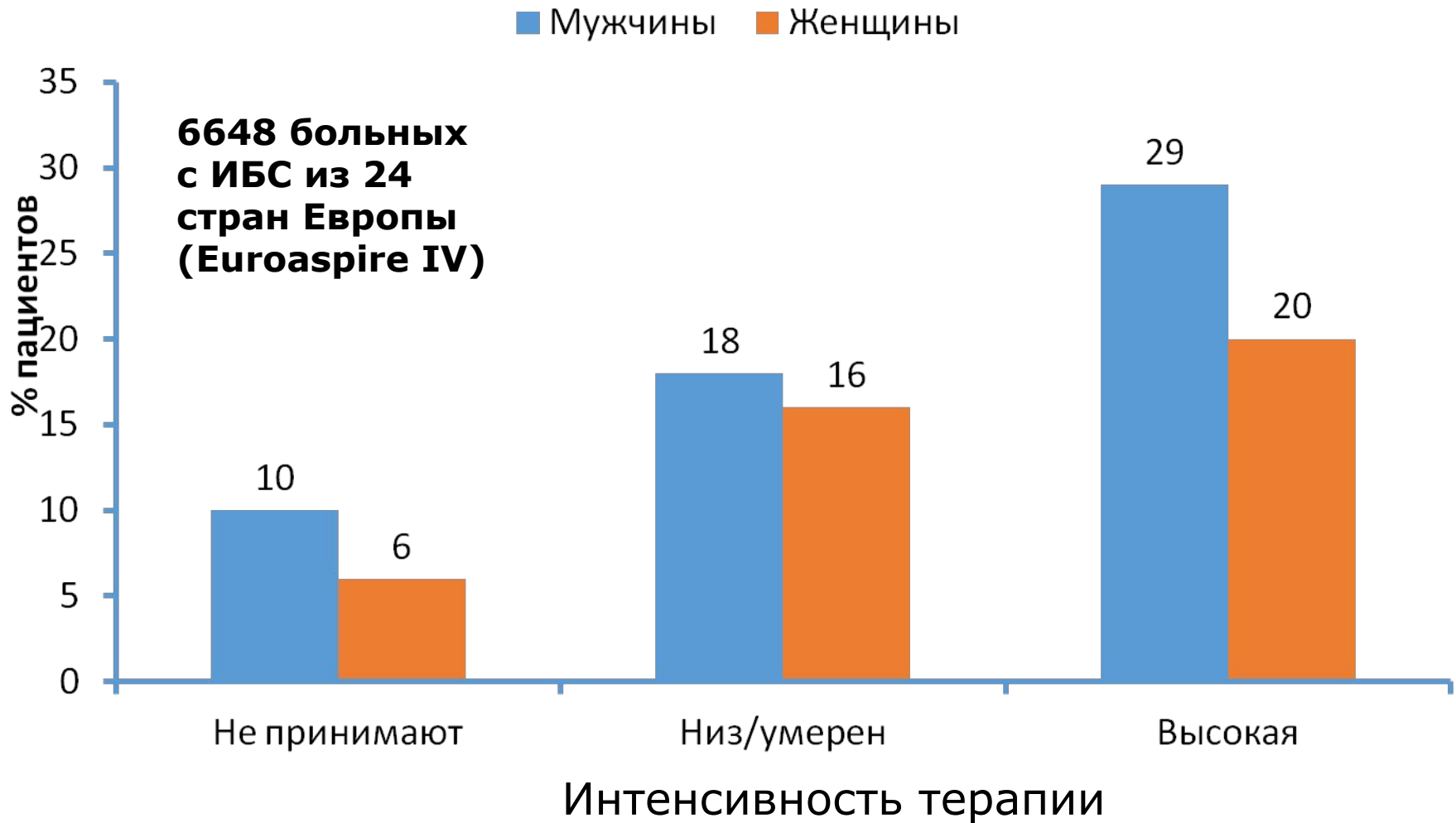


Частота приема статинов у больных ИБС при выписке и через год



Доля мужчин и женщин, которые достигали целевого уровня ХС-ЛПНП

<1,8 ммоль/л через год после выписки из больницы (%)

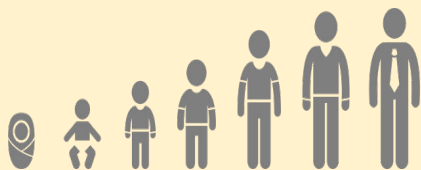




Исследование ОСКАР-2006



7098 пациентов
высокого риска



Средний возраст
57,8 лет

Шальнова С.А. 2007



РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность
дислипидемии



73,8%



76,3%



Достижение целевого
ХС-ЛПНП – **4,5%**

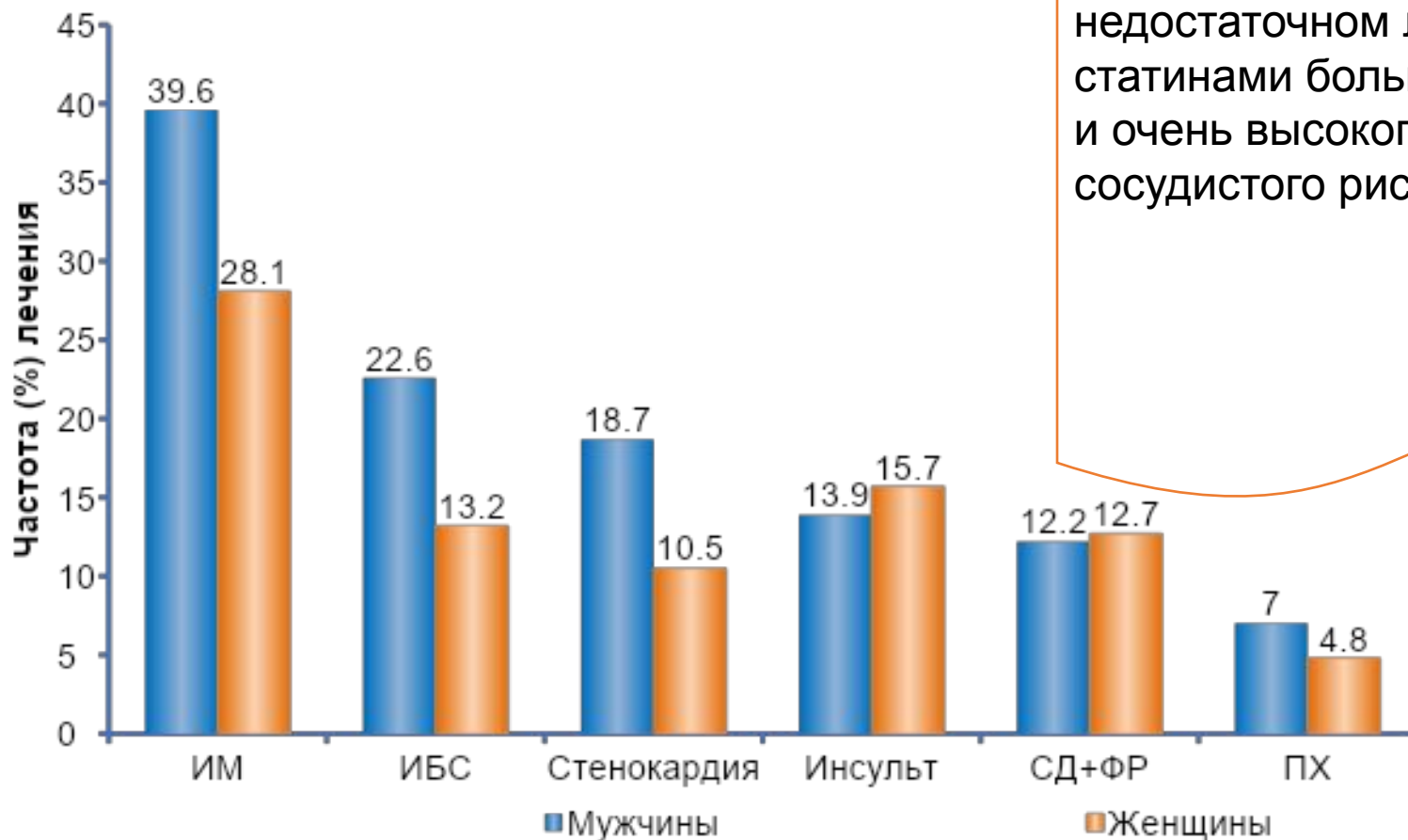
Назначение статинов больным высокого риска в исследовании АРГО



Ахмеджанов Н.М. с соавторами. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования арго): часть 1 // РФК. 2015. №3. С.253-260

Нерешенные проблемы: ЭССЕ (РФ)

Значительная доля не получающих гиполипидемическую терапию

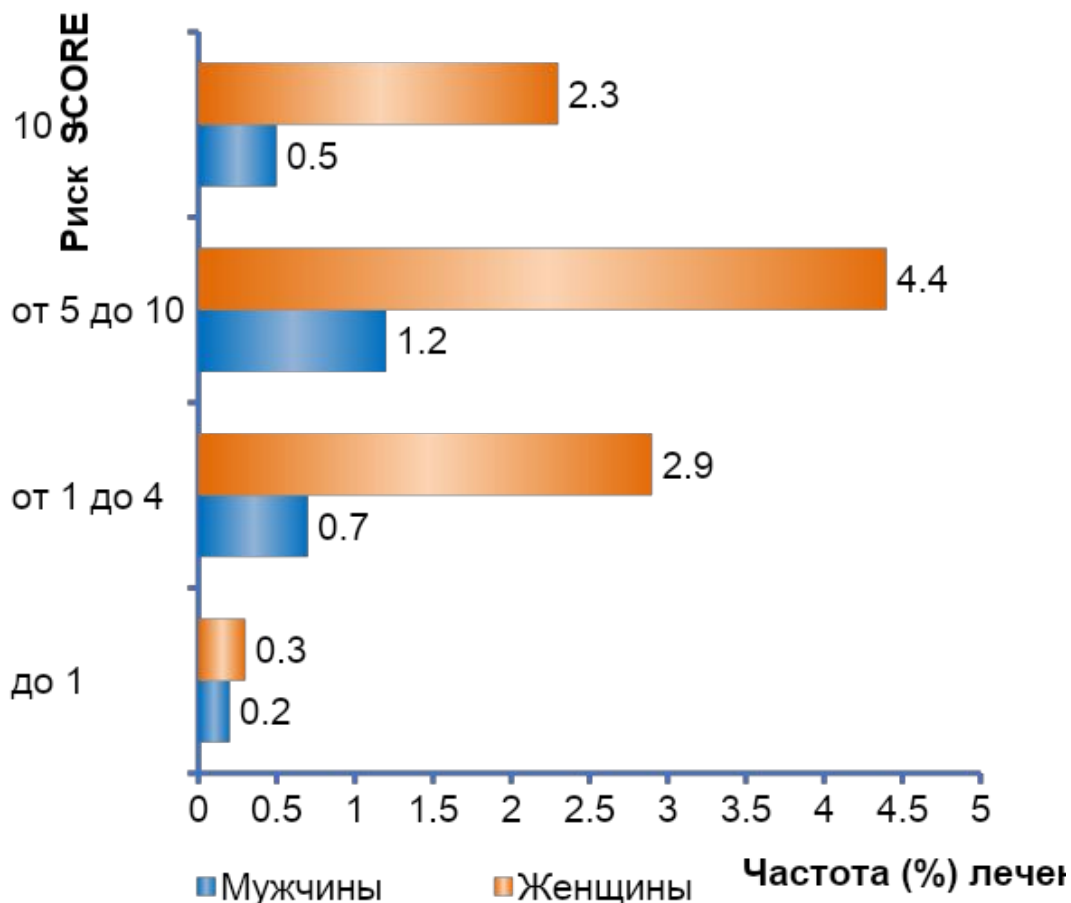


На популяционном уровне имеются данные о недостаточном лечении статинами больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в РФ.

ФР- фактор риска
ПХ- перемежающаяся хромота

Нерешенные проблемы: ЭССЕ (РФ)

Значительная доля не получающих гиполипидемическую терапию



Учитывая, что доля лиц высокого и очень высокого риска составляет более трети взрослого населения трудоспособного возраста, **проблема приобретает глобальный характер, что должно привлечь внимание лиц, принимающих решения.**

Страна нуждается в специальных образовательных программах для населения, повышении профессиональной грамотности врачей и недорогих, но эффективных липидснижающих препаратах.

Диагностика гиперлипидемии

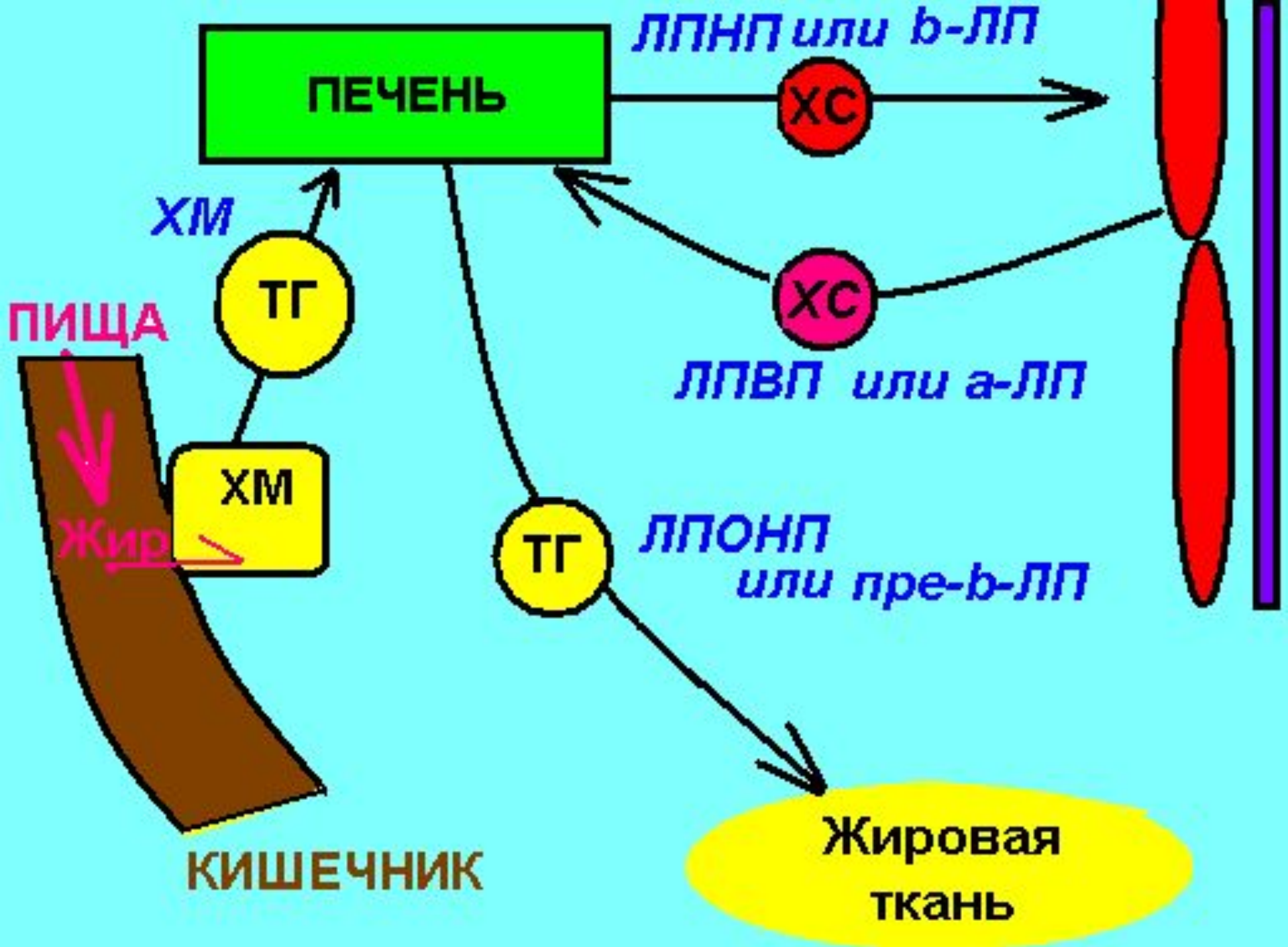
- Лабораторное определение: ОХС, ХС ЛВП, ТГ
- Расчет ХС ЛНП по формуле Фридвальда*:

В ммоль/л: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛВП}$

В мг/дл: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ТГ}/5 - \text{ХС ЛВП}$

**При значениях ТГ < 4,6ммоль/л*

Липидный обмен



ПЕЧЕНЬ

ЛПНП или b-ЛП

ХС

ХМ

ТГ

ПИЩА



Жир

ХМ

КИШЕЧНИК

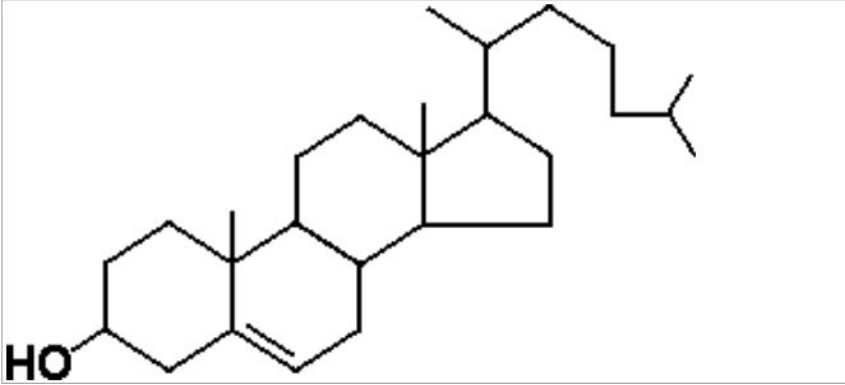
ХС

ЛПВП или a-ЛП

ТГ

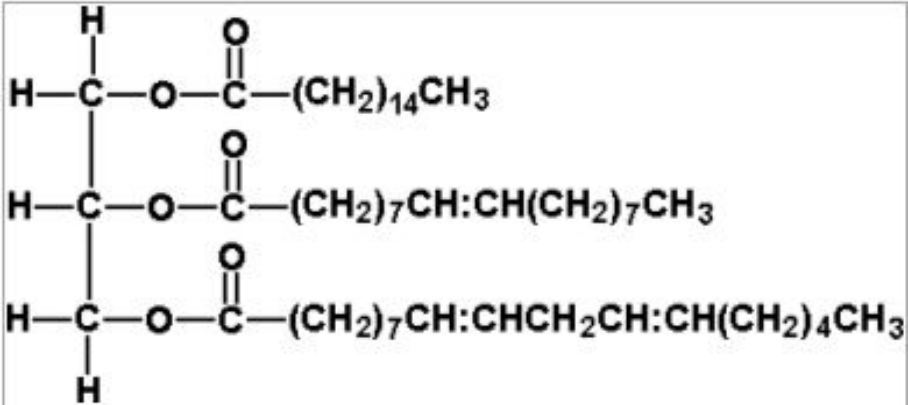
ЛПОНП или пре-b-ЛП

**Жировая
ткань**



Холестерин

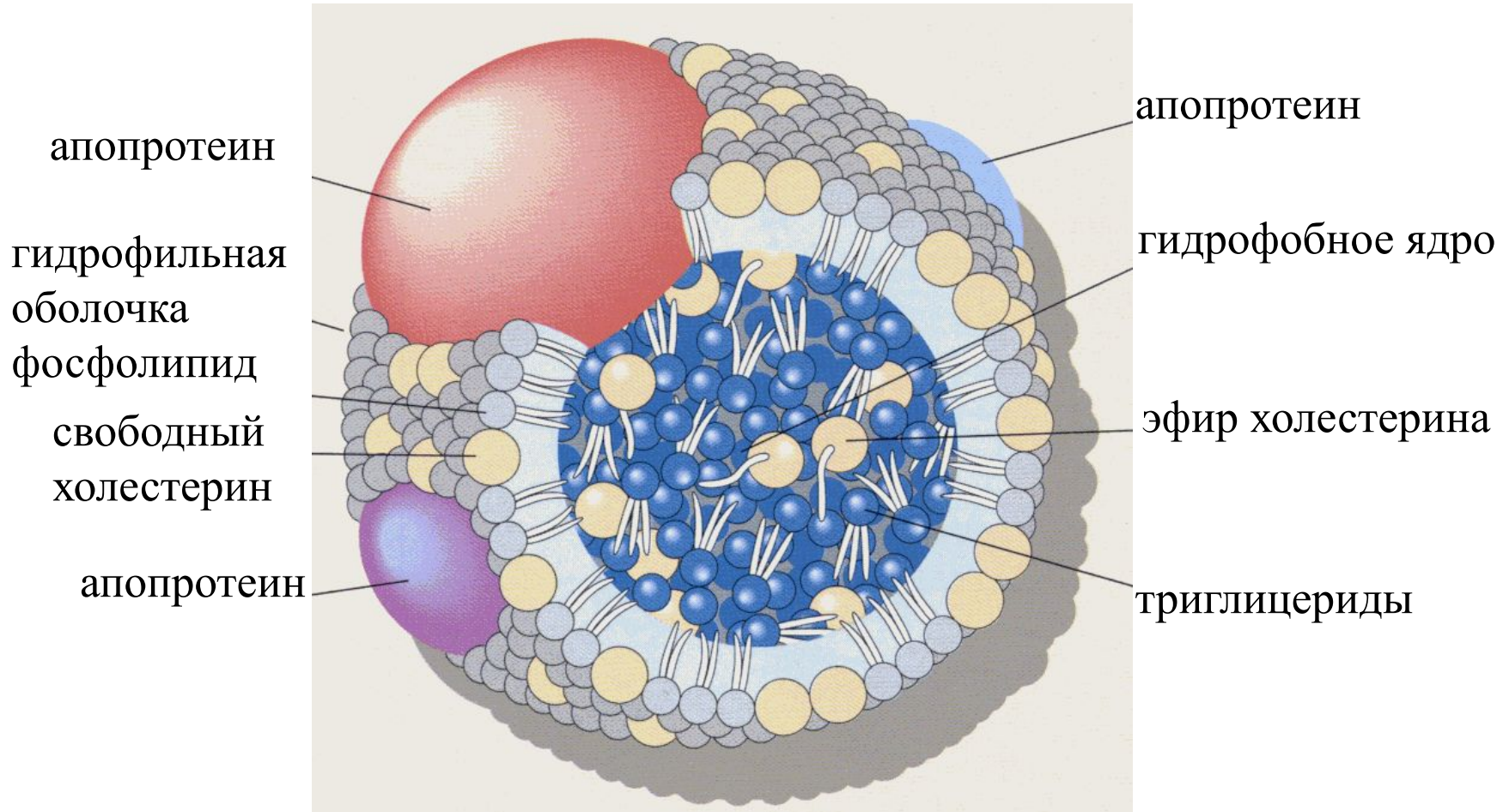
- 300-500 мг поступает с пищей
- 700-1000 мг синтезируется в организме
- Эндогенный синтез холестерина осуществляется:
 - 80% в печени
 - 10% в стенке тонкой кишки
 - 5% в коже
- Функции холестерина:
 - обязательная составная часть мембран клеток
 - используется для образования кортикоидных и половых гормонов
 - используется для образования желчных кислот и витамина D
- Транспортируется:
 - атерогенно в ЛПНП, - антиатерогенно в ЛПВП



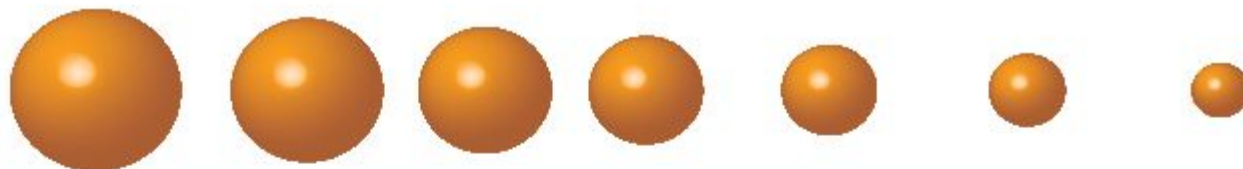
Триглицериды

- ТГ – сложные эфиры жирных кислот и глицерина
- Существуют в плазме в течение нескольких часов, постоянно подвергаясь гидролизу под действием плазменной липопротеинлипазы
- ЖК – основной источник энергии
- ЖК – основа образования цитокинов и простаноидов
- Транспортируются: из кишечника – хиломикронами, из печени - ЛПОНП

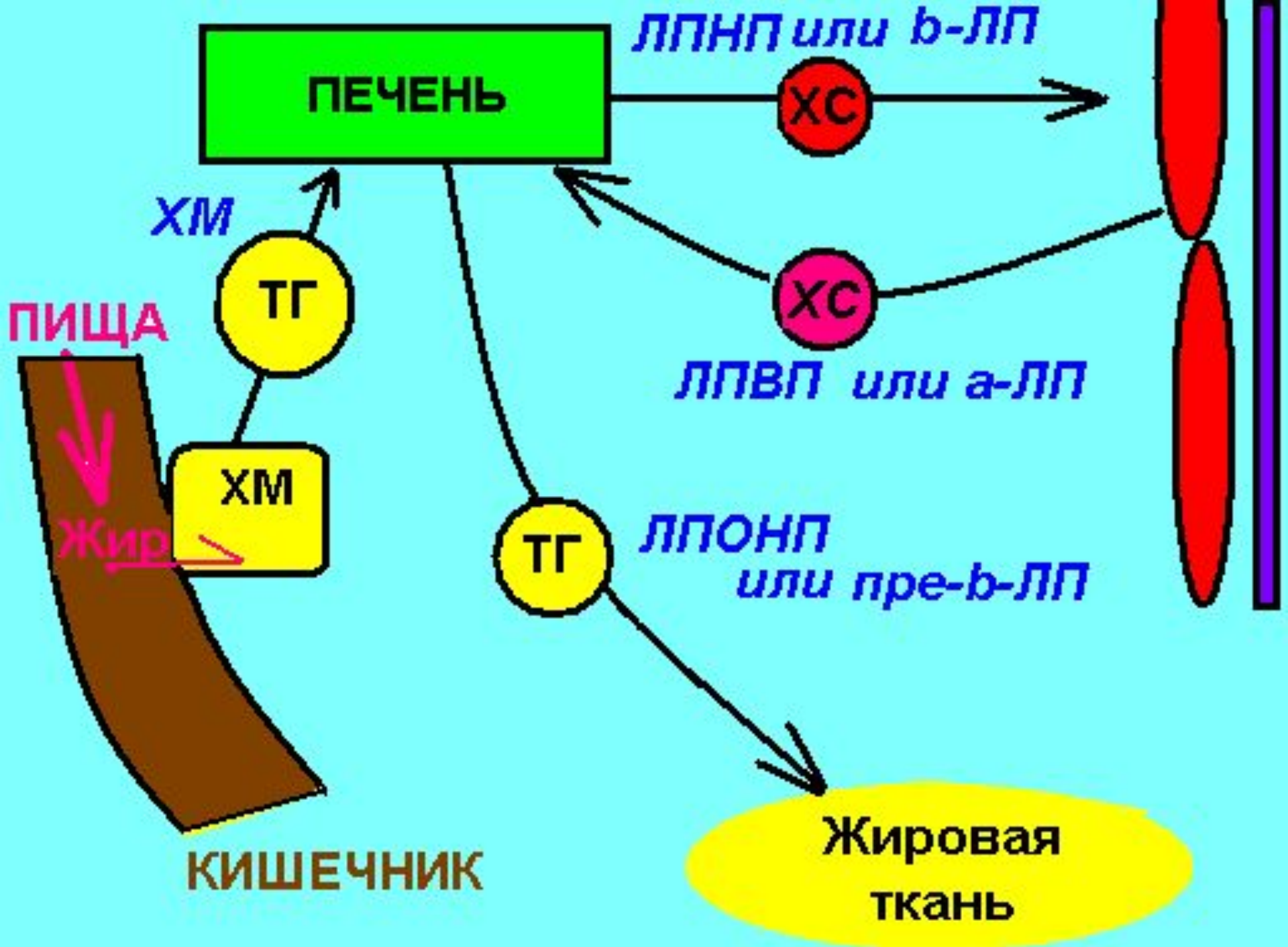
Лipoproteиды – транспортеры липидов



Классы липопротеидов



	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
Плотность (г/мл)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,050-1,090	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-120	30-80	23-35	18-25	21-26	5-12	
Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2% (B48; E; C2; C3; A1; A2)	10% (B100; E; C2; C3)	18% (B100; E)	25% (B100)	30% [apo(a)-B100]	55% (A1; A2; C3; E)	
Триглицериды	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
Холестерин (ХС)	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%	
Фосфолипиды	9%	20%	22%	20%	20%	24%	



ПЕЧЕНЬ

ЛПНП или b-ЛП

ХС

ХМ

ТГ

ПИЩА



ХМ

КИШЕЧНИК

ХС

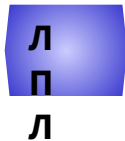
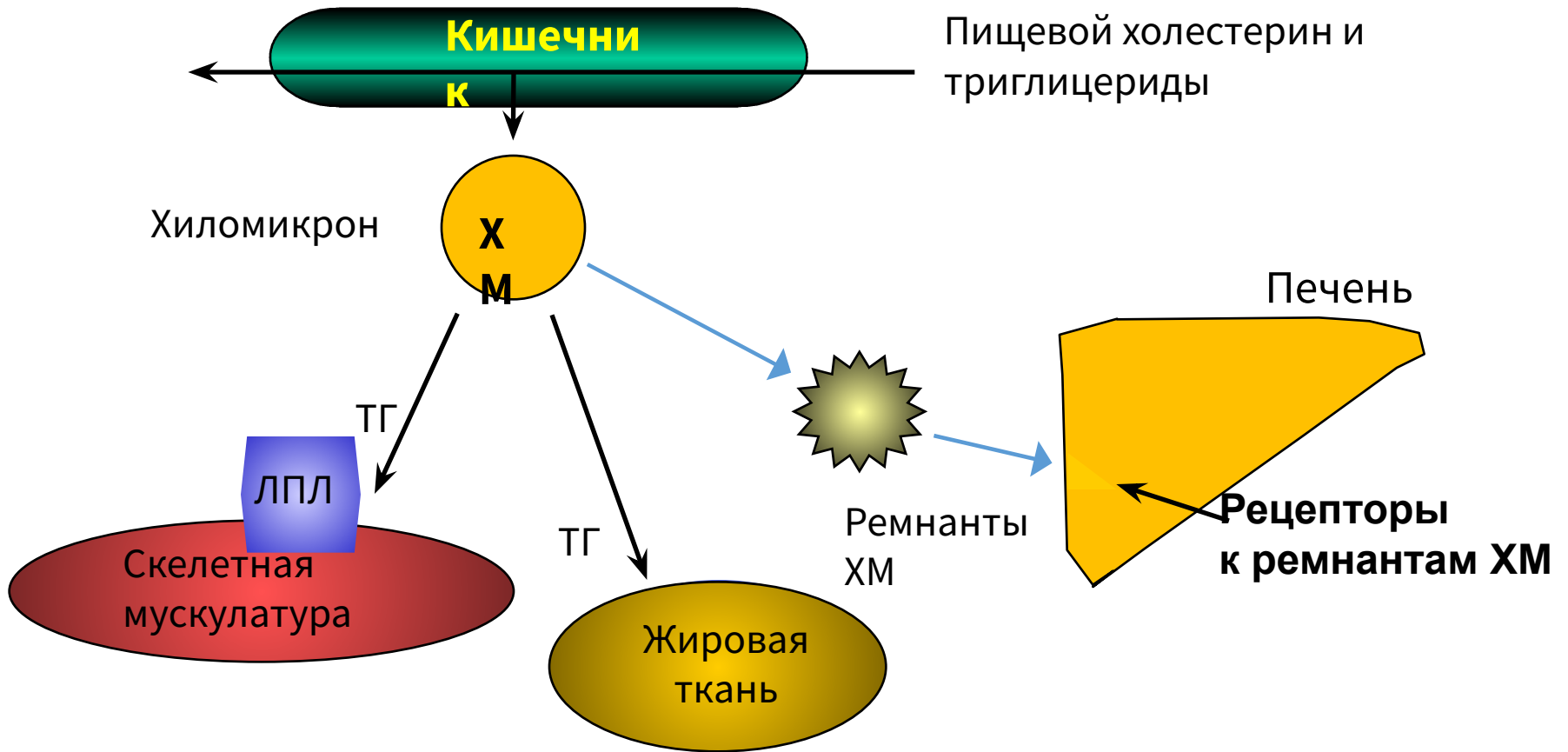
ЛПВП или a-ЛП

ТГ

*ЛПОНП
или пре-b-ЛП*

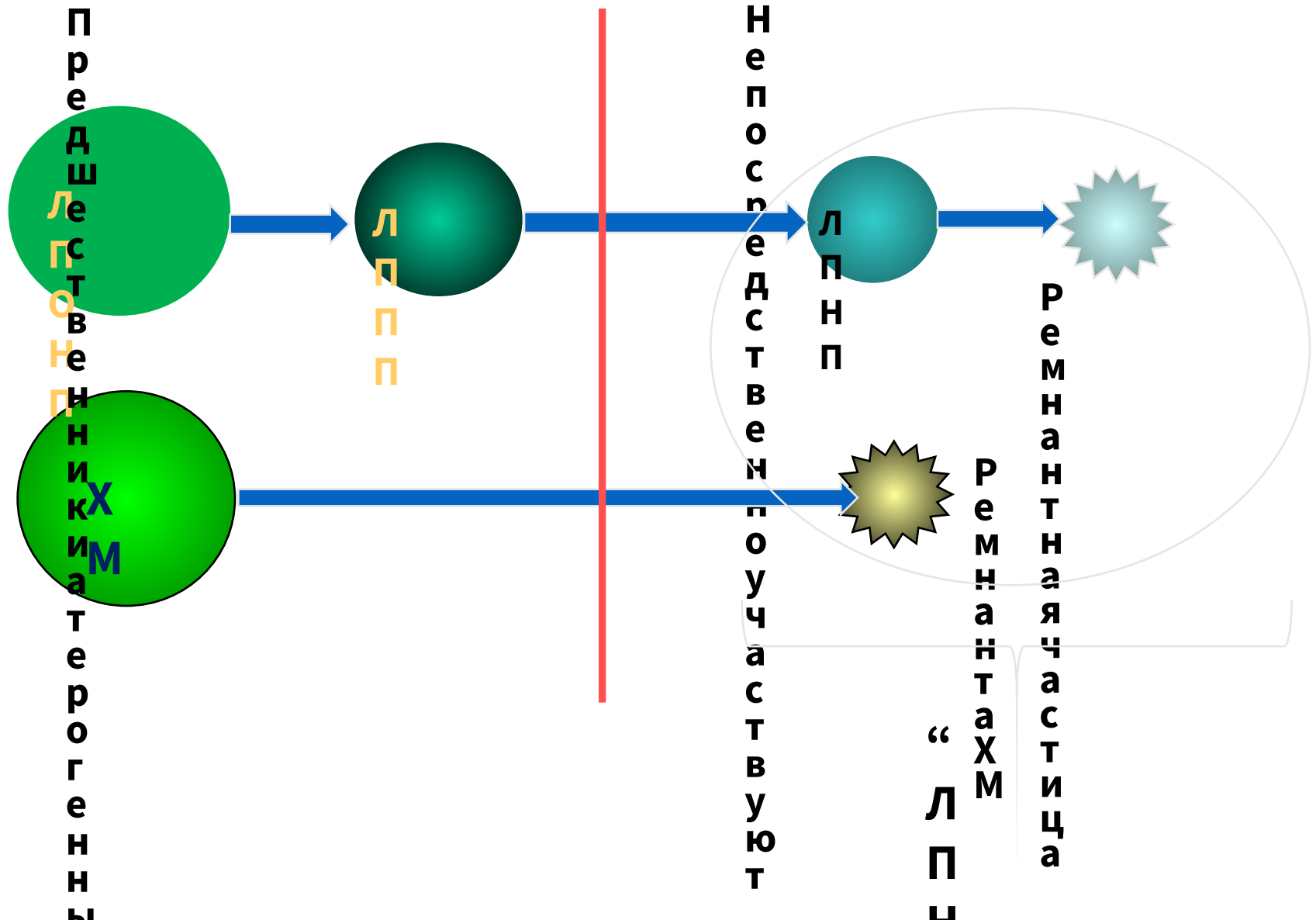
**Жировая
ткань**

Обмен хиломикронов

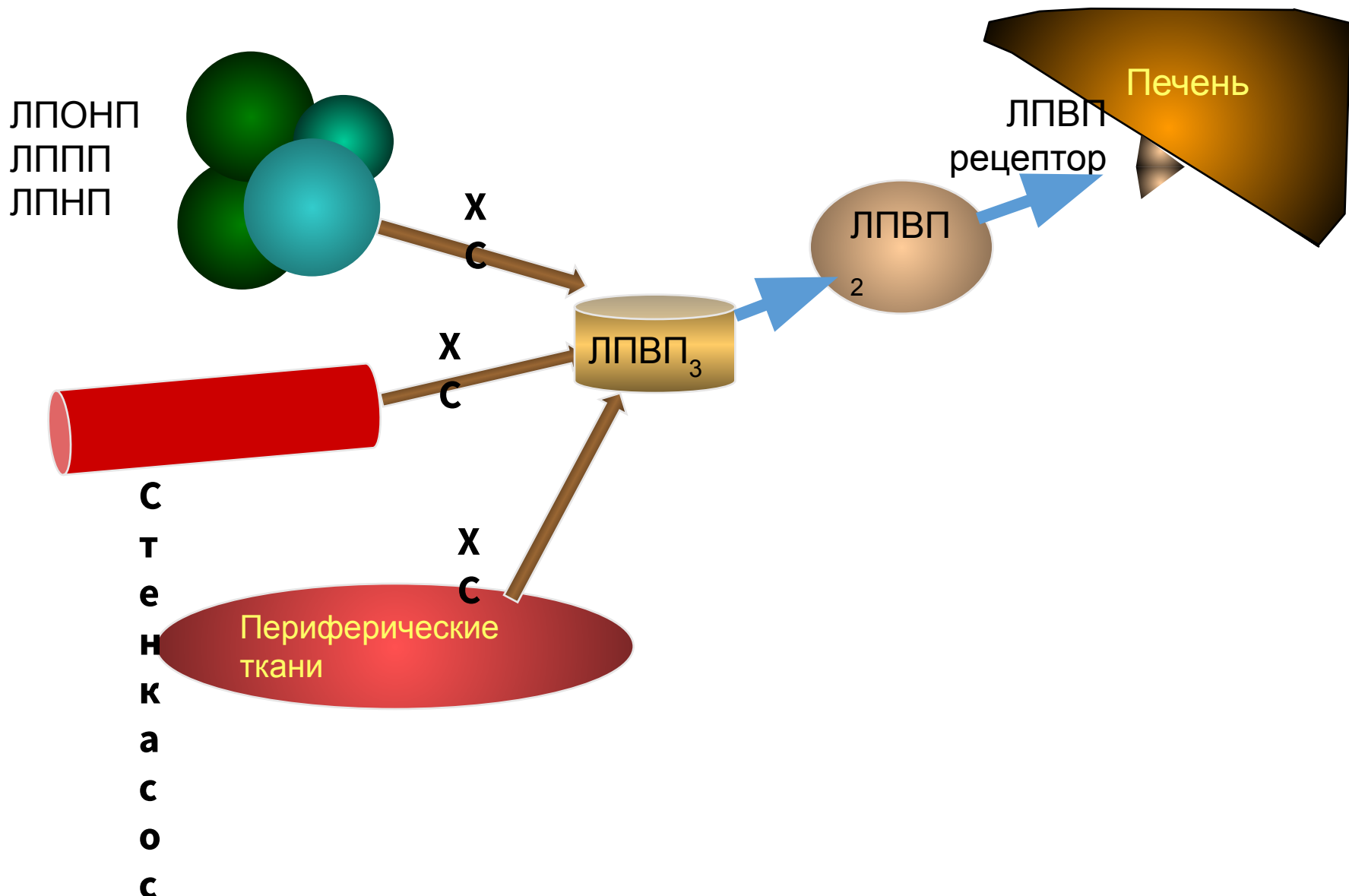


Липопротеинлипаза

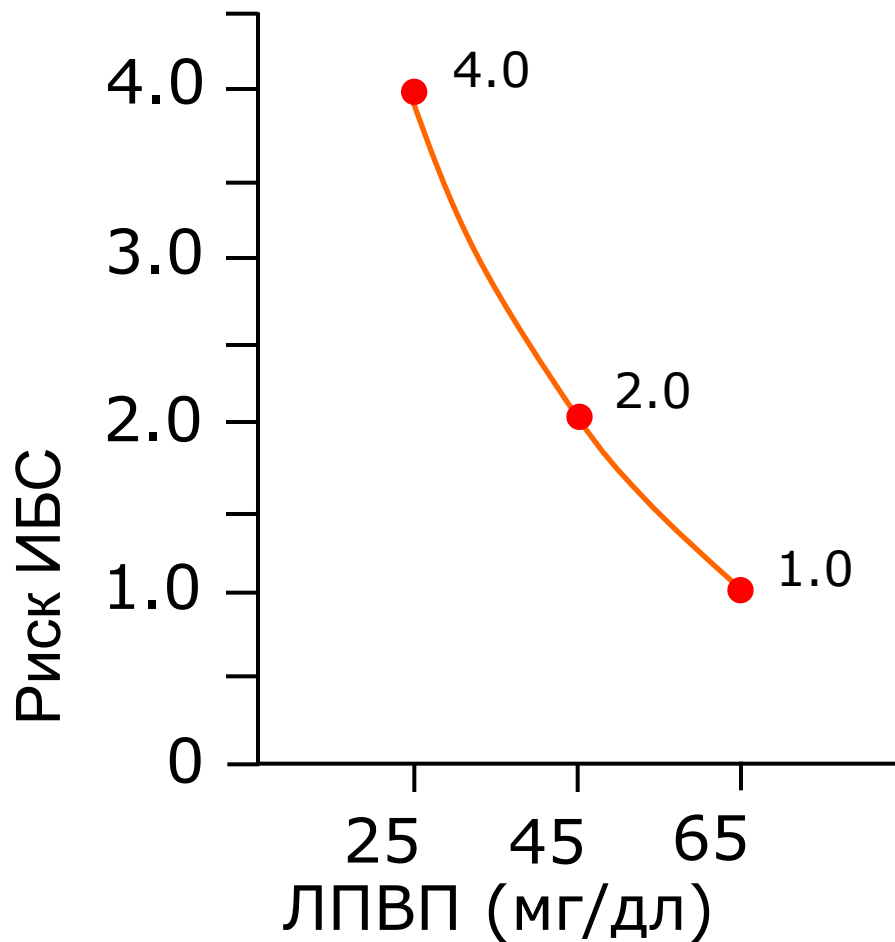
Атерогенный потенциал ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП



Обратный транспорт холестерина



ЛПВП - как отрицательный фактор риска ИБС (по данным Фремингемского исследования)



Kannel W.B. Am J Cardiol 1983;52:9-12B.

Метаболизм липопротеидов

Экзогенный этап

Эндогенный этап

Кишечник

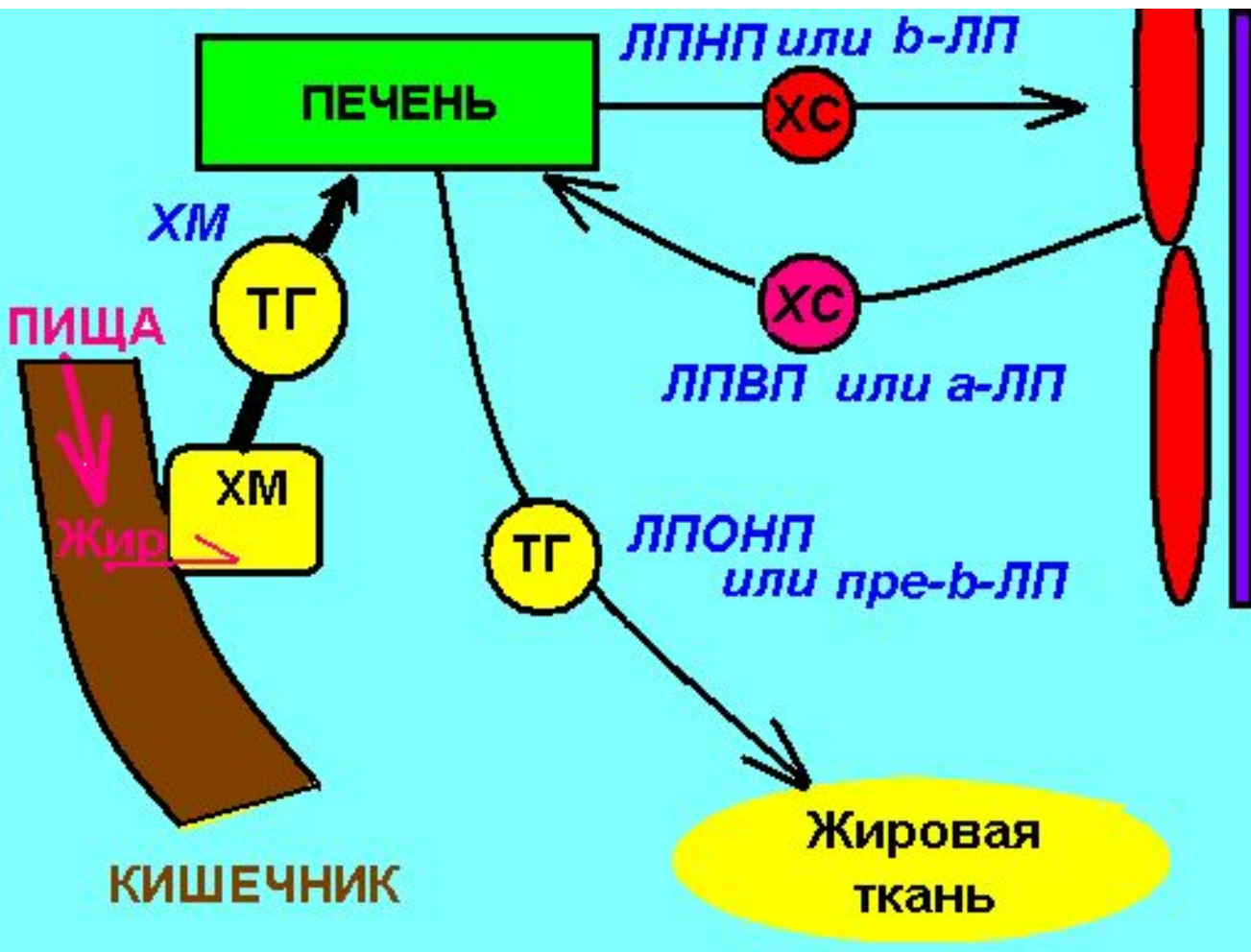
Печень

Кровь

Периферические ткани

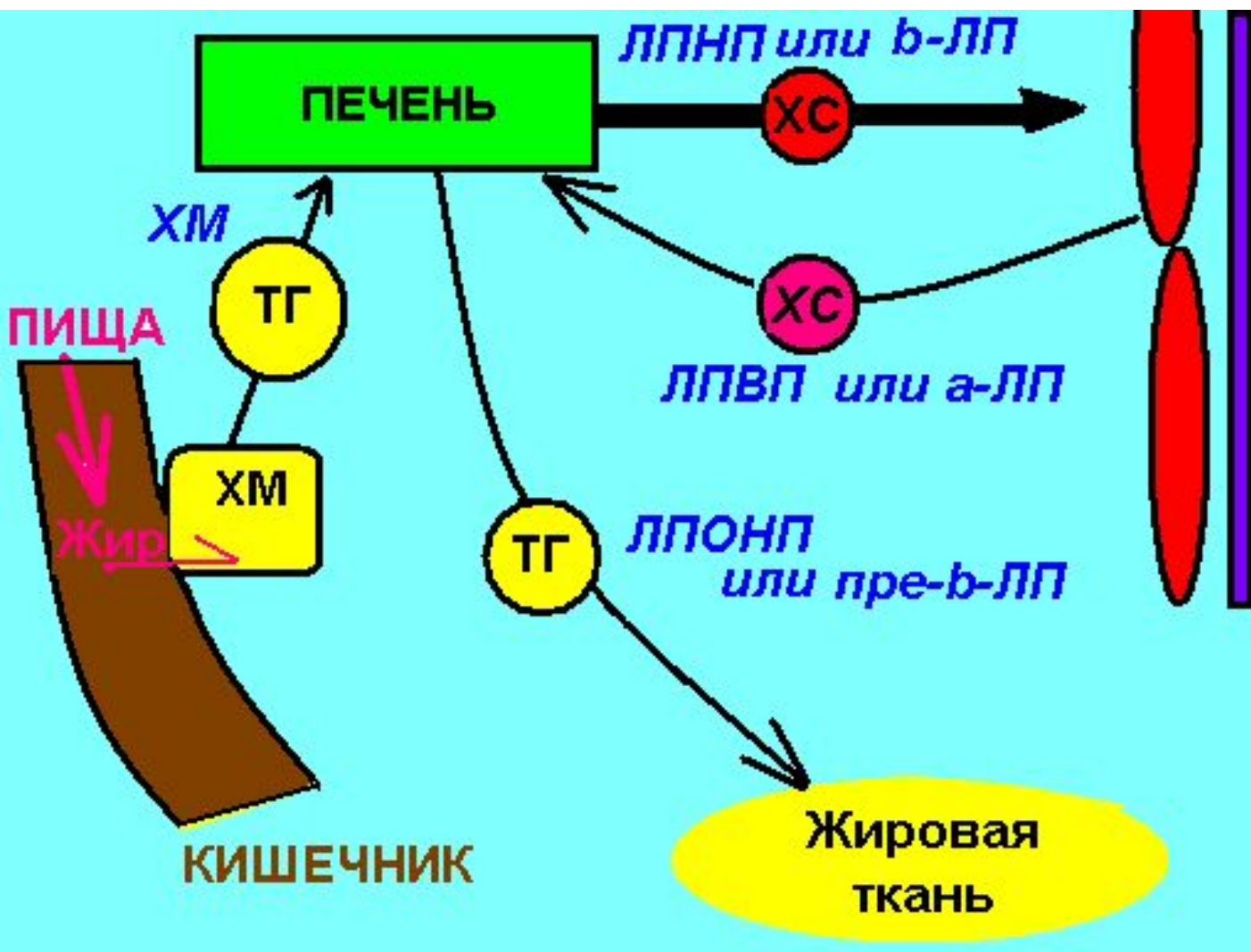


I тип - гиперхиломикронемия



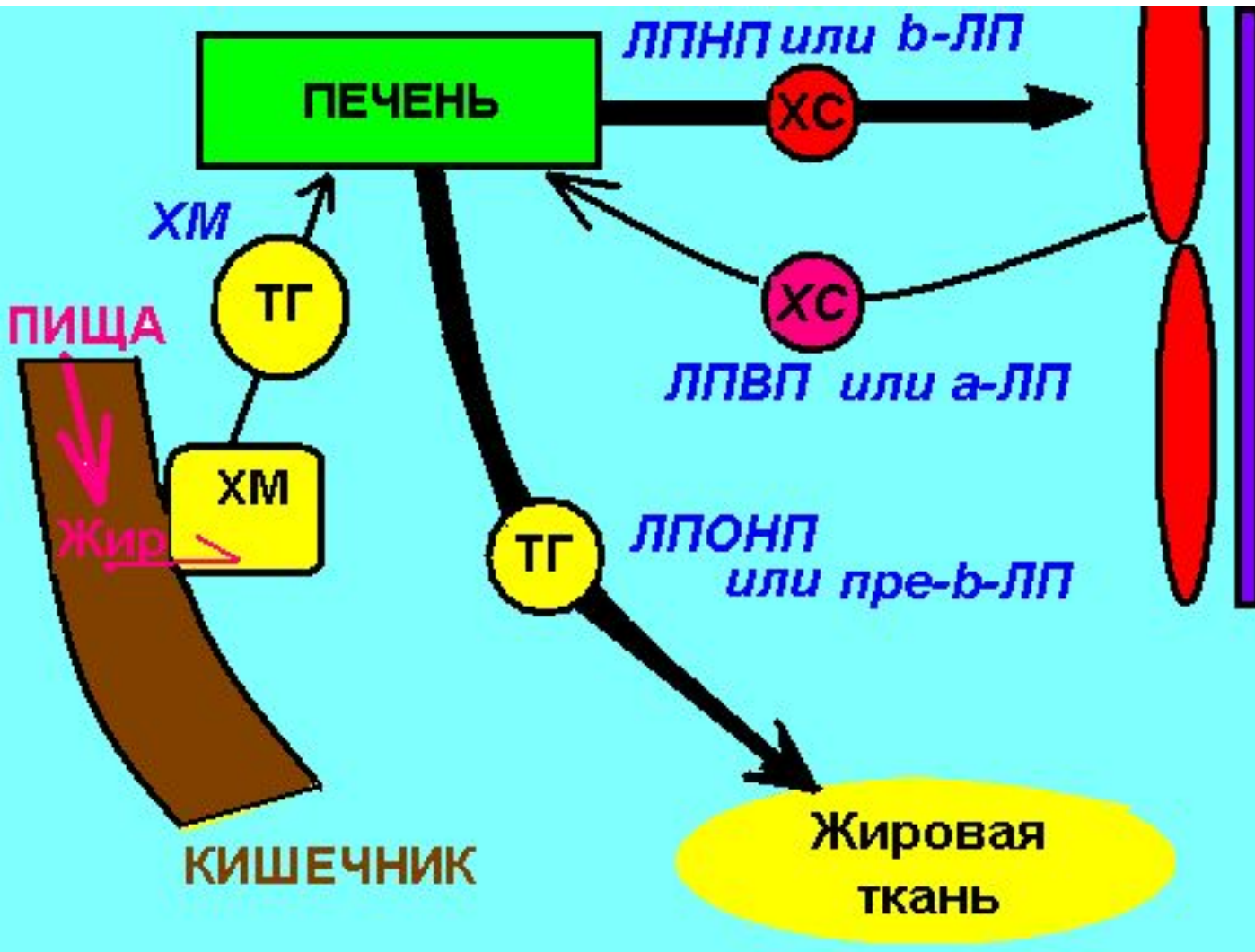
- ХС – N
- ТГ - ↑ или мутная сыворотка
- Бета-ЛП – N
- Тип неатерогенный
- Частота < 1%
- Врожденная патология - дети

IIА тип - гипербеталипопротеидемия



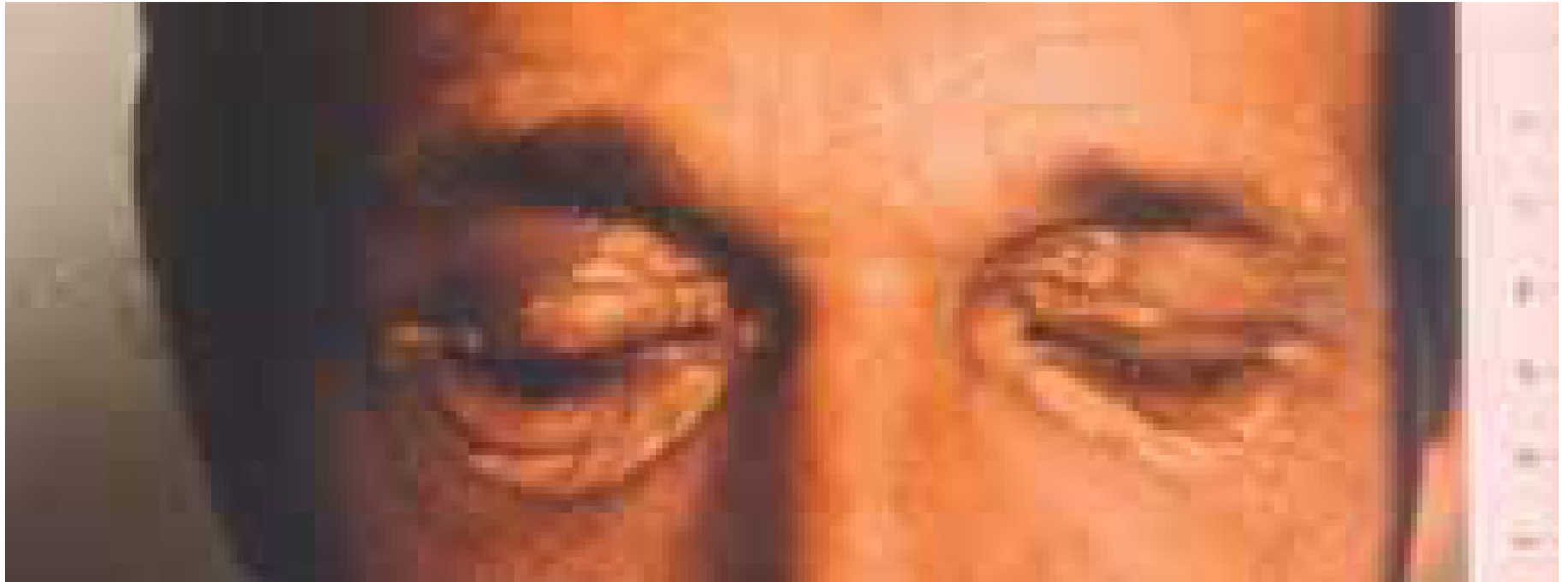
- ХС – ↑
- ТГ - N или прозрачная сыворотка
- Бета-ЛП – ↑
- Атерогенный тип
- Частота 10 %

IIВ тип – гипербета- и гиперпребетапопротеидемия



- ХС – ↑
- ТГ - ↑ или мутная сыворотка
- Бета-ЛП – ↑
- Атерогенный тип
- Частота 40 %

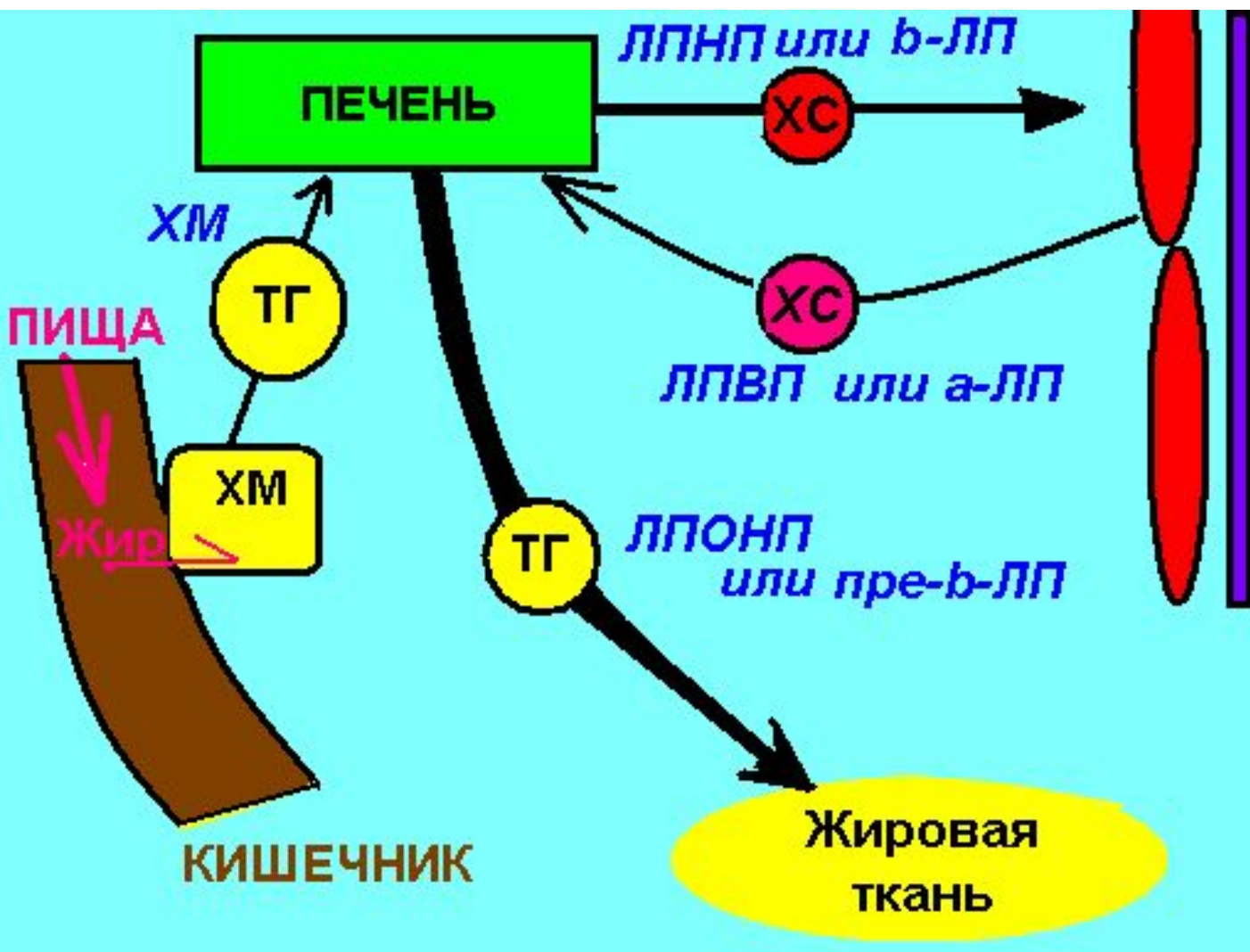
Ксантелазмы век у больного с гиперхолестеринемией.



**Изолированные кожные ксантомы
коленного сустава у больного с семейной
гиперхолестеринемией.**

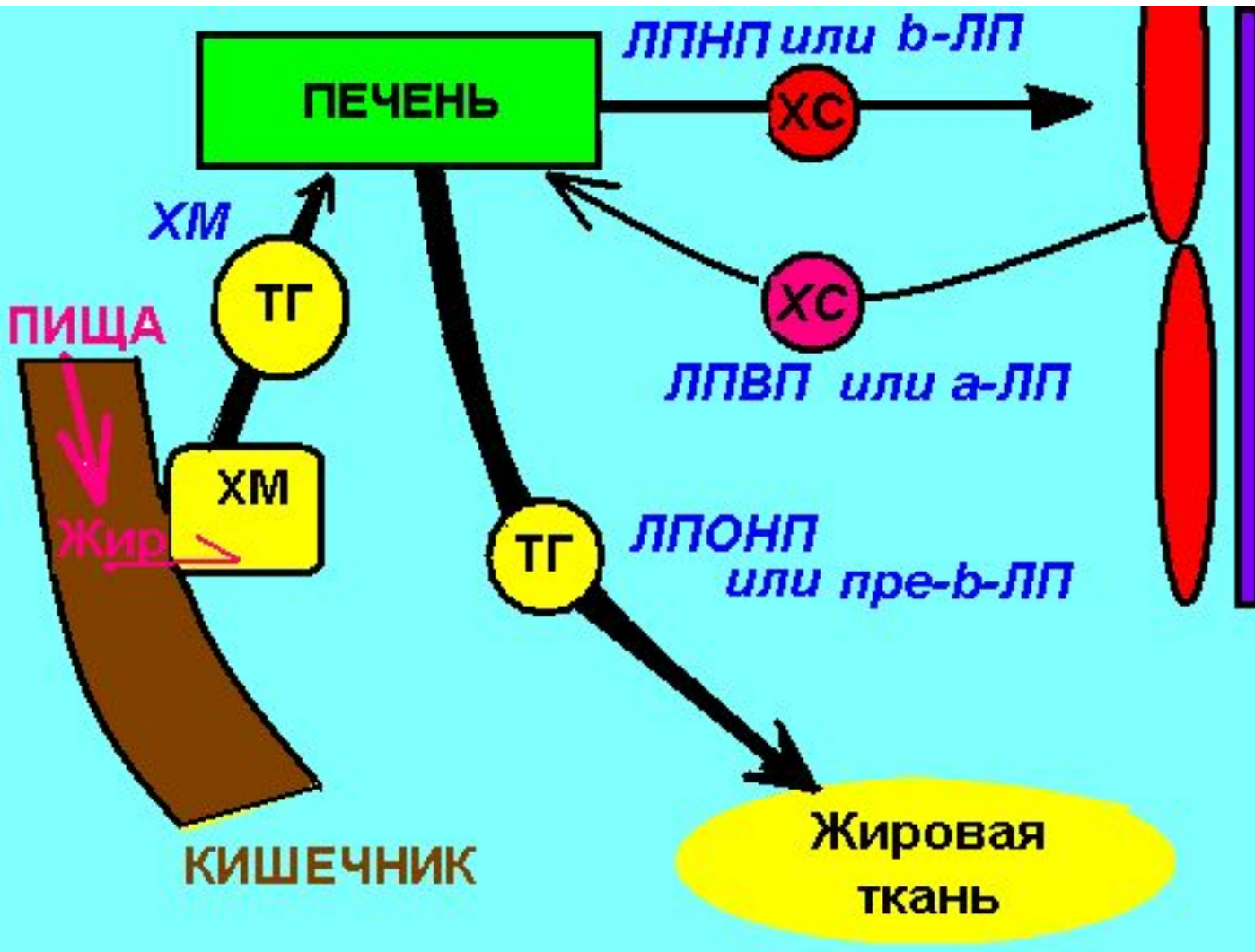


IV тип – гиперпребетапопротеидемия



- ХС – N
- ТГ - ↑ или мутная сыворотка
- Бета-ЛП – N
- Мало-атерогенный тип (кроме СД)
- Частота 45 %

V тип – гиперпребеталипопротеидемия и гиперхиломикронемия



- ХС – ↑
- ТГ - ↑↑ или мутная сыворотка
- Бета-ЛП – N
- Мало-атерогенный тип
- Частота 5 %

Классификация дислипидемий

Тип ГЛП	Преобладающий ЛП	ХС	ТГ	Атеро-генность	Частота
I	Хиломикроны	норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1%
IIA	ЛПНП	↑↑	норма	+++	10%
IIB	ЛПНП + ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45%
V	ХМ + ЛПОНП	↑↑	↑↑↑↑	+	< 5%

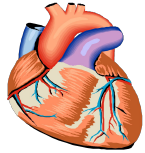
Вторичные ДЛП

- СД 2 типа
- ХПН
- Нефротический синдром
- Гипотиреоз
- Гиперурикемия
- Ожирение

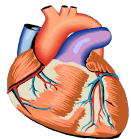
Избыточное
употребление алкоголя
Холестааз
Беременность
Anorexia nervosa
Липодистрофия
Лекарственные
препараты
*(неселективные бета-
блокаторы, эстрогены,
кортикостероиды,
анаболические стероиды,
циклоспорин)*

Атеросклероз

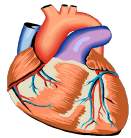
«Атеросклероз» - кашицеобразное уплотнение" ("athere" – каша, "sclerosis"-уплотнение)



Под атеросклерозом понимают совокупность изменений в интиме сосудов, состоящую из липидов, компонентов крови и фиброзной ткани, сопровождающуюся также изменениями в среднем слое сосудистой стенки



Термин атеросклероз был предложен французским патологом Маршаном в 1904 году



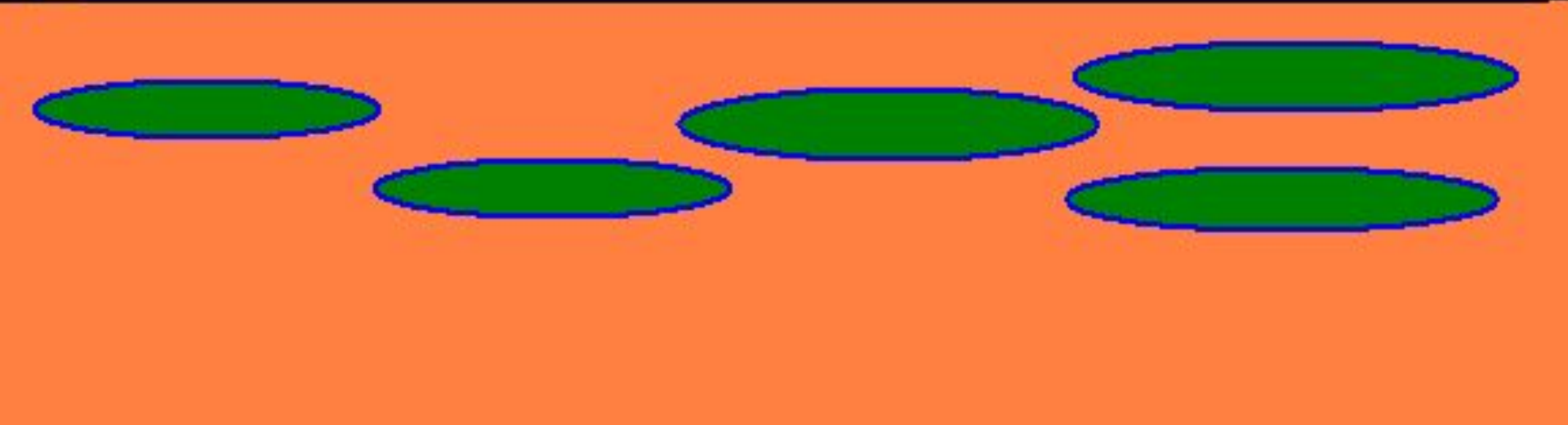
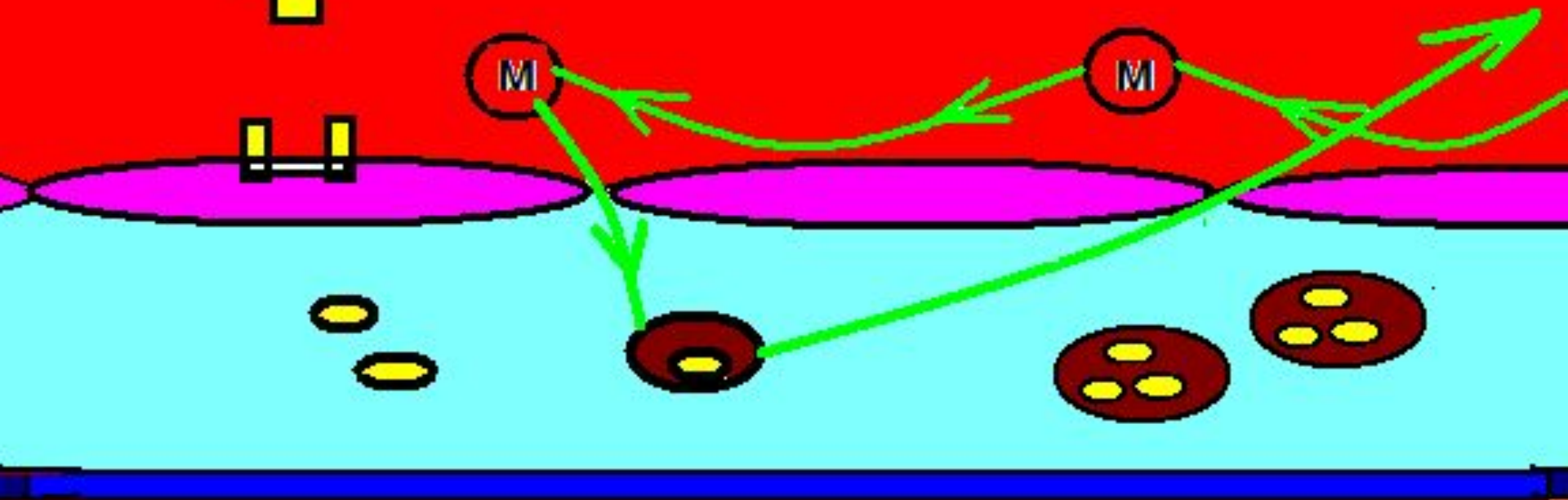
Морфологическим субстратом атеросклероза является атеросклеротическая бляшка. Она состоит из покрышки, включающей в себя гладкомышечные клетки и фиброзную ткань, покрытую слоем эндотелия, ядра из липидов, в основном холестерина

Атеросклероз - этиология

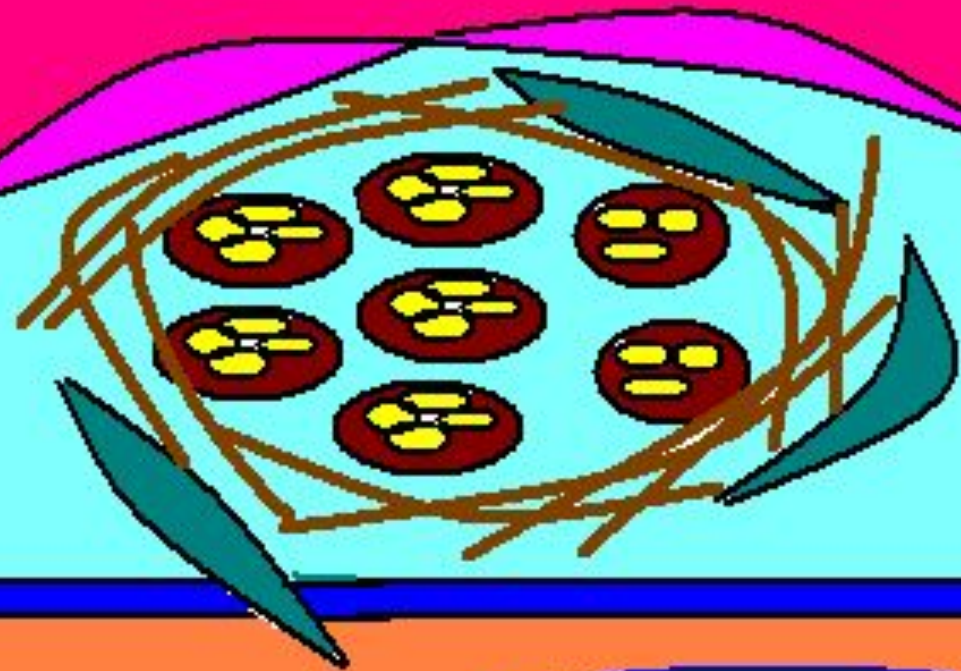
Единой точки зрения нет

- Нарушение рецепции ЛПНП
- Инфекционная теория
- Теория ПОЛ
- Аутоиммунная патология
- Тромбоцитогенная теория
- Чрезмерное потребление холестерина
- и др.

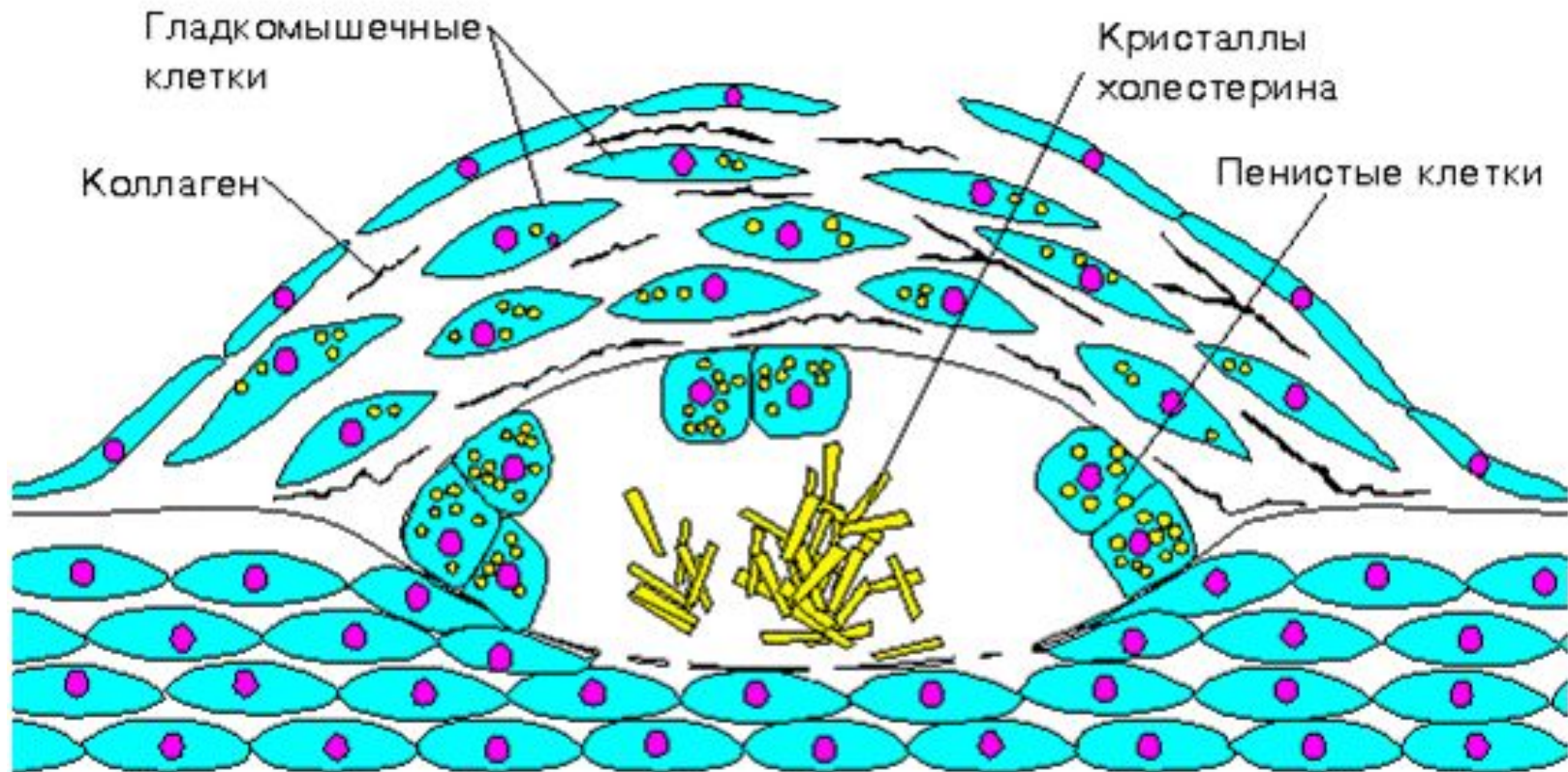
ЛПНП



ЛПНП



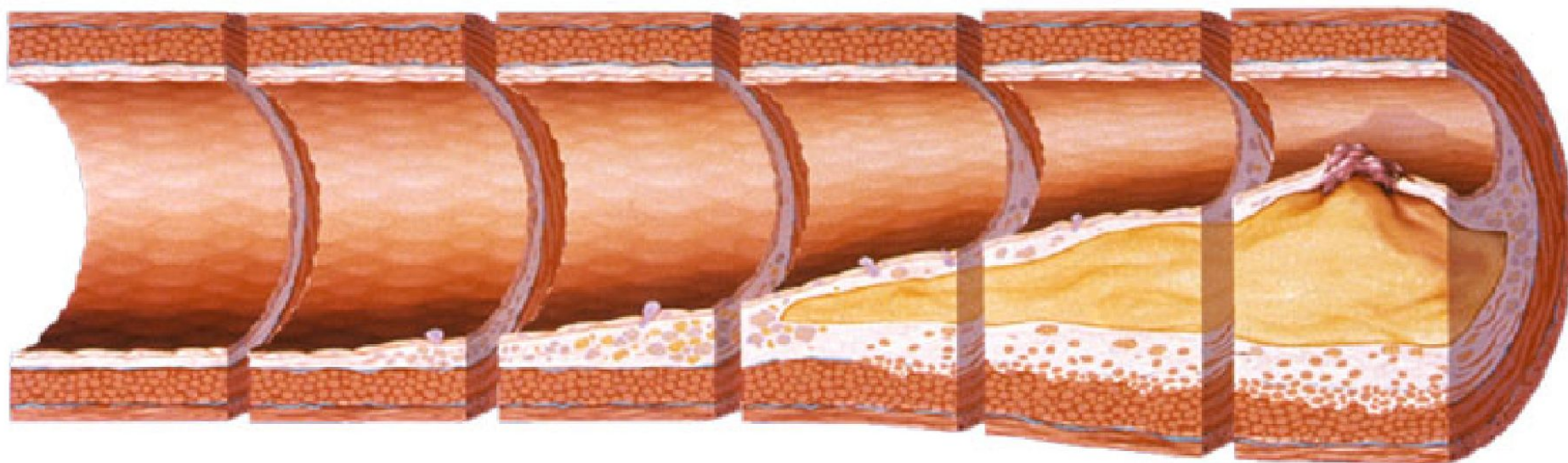
Атеросклеротическая бляшка



(Braunwald Saunders, "Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine", 1980.)

Этапы развития атеросклероза

Пенистые клетки Жировые полосы Промежуточное поражение Атерома Фиброзная бляшка Разрыв бляшки



Дисфункция эндотелия →

С первой декады

С третьей декады

С четвертой декады

Рост за счет накопления липидов

ГМК и
коллаген

Тромбоз,
гематома

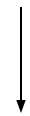
Развитие атеросклеротического поражения сосудов и симптомов ИБС

СИМПТОМЫ
отсутствуют

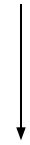
СИМПТОМЫ
выражены

Атеросклероза

нет



Атеросклероз

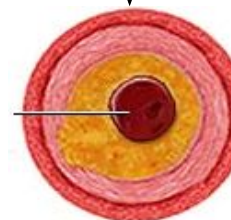
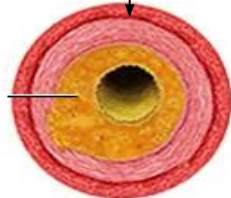
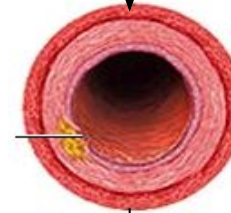


ИБС

Стенокардия



Инфаркт
миокарда



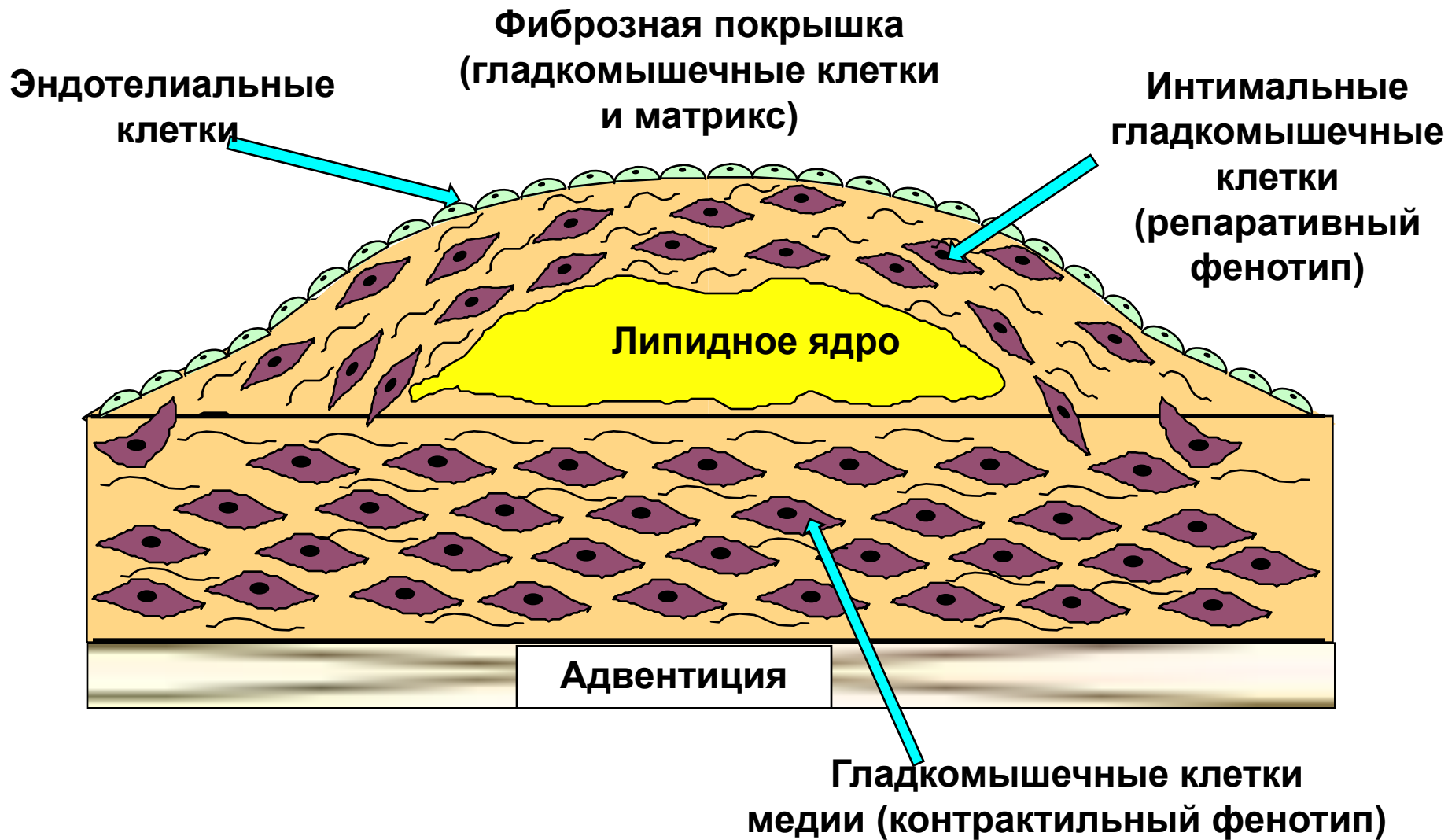
нормальные сосуды

измененные сосуды

серьезные поражения
сосудов

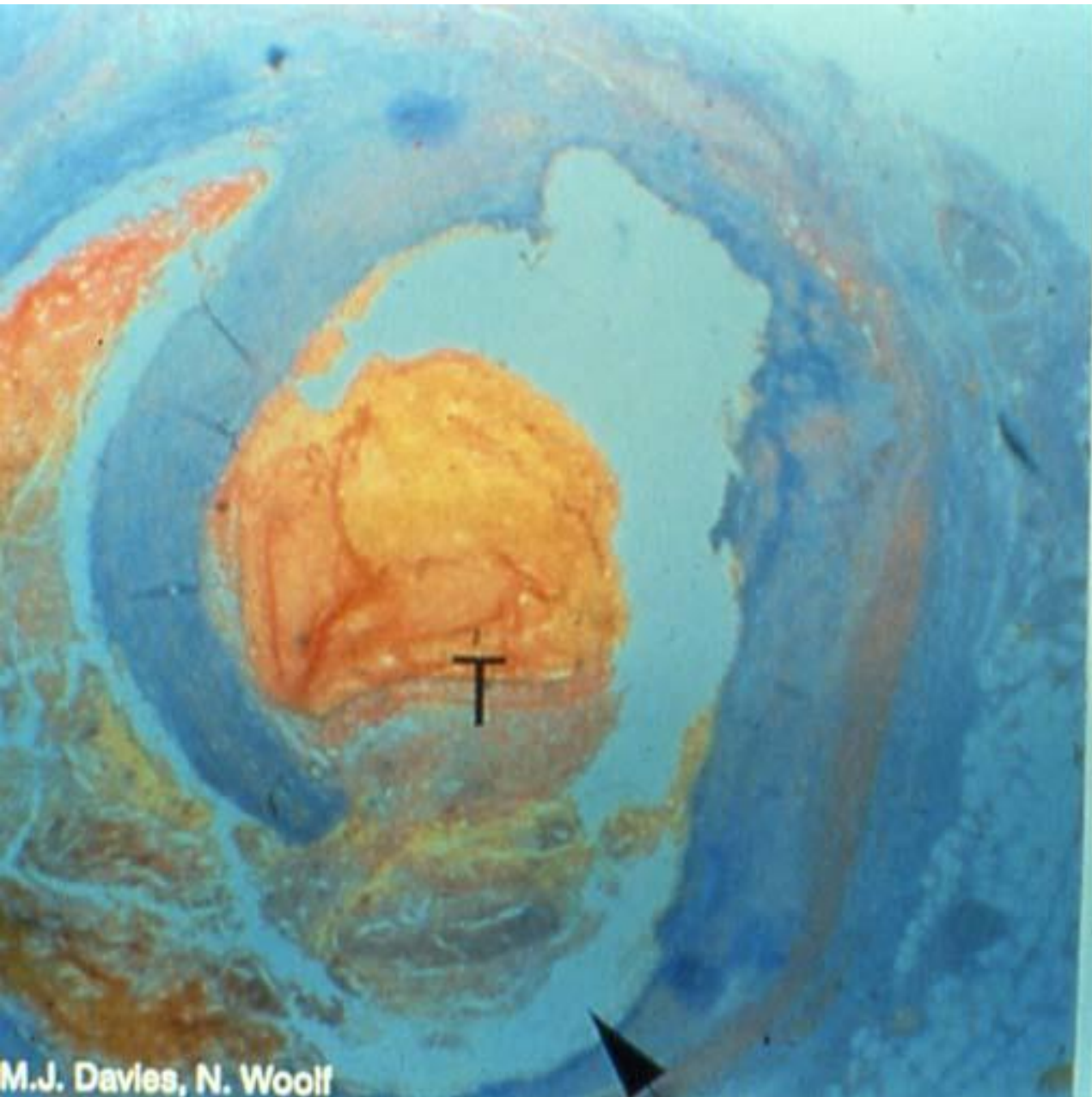
закупорка сосудов/
длительный спазм

Стабильная атеросклеротическая бляшка

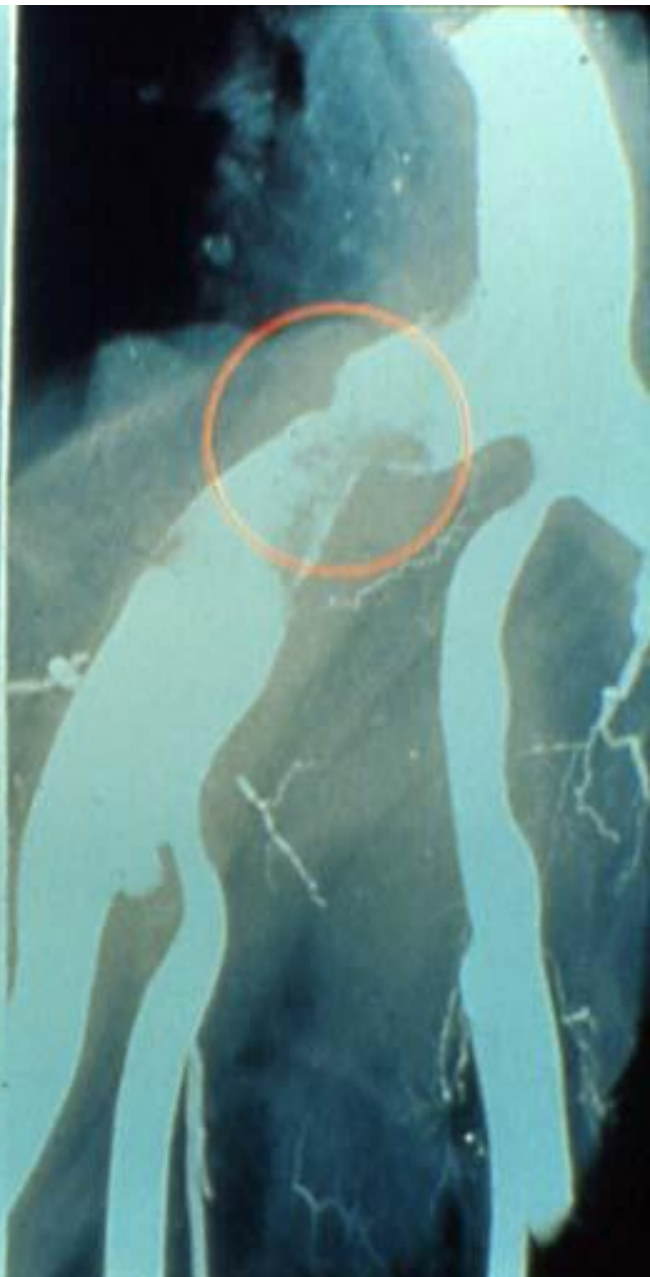


Нестабильная (ранимая) атеросклеротическая бляшка





M.J. Davies, N. Woolf





ТЫ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**ОСВОИЛ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ?**

АЛГОРИТМ

- **Определение факторов риска**
- **Оценка категории риска (высокий, умеренный, низкий):**
 - клиника, 10-летний риск по SCORE, ХС, ТГ
- **Выбор способа лечения – немедикаментозное или лекарственное**

Нелипидные факторы риска развития атеросклероза

Фактор	Показатель
Возраст	Мужчины > 45 лет Женщины > 55 лет или с ранней менопаузой
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или внезапная смерть у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД > 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
СД 2 типа	Глюкоза натощак > 6 ммоль/л
Абдоминальное ожирение	ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория очень высокого риска.

Больные с ОКС.

Больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте.

Больные с наличием нескольких ФР, при оценке которых по таблице SCORE суммарный риск смерти от ССЗ ≥ 10 %.

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория высокого риска.

Больные с любым (не острым) клиническим проявлением ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела орты, СД 2-го типа, СД 1 типа с МАУ.

Больные без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР, при оценки которых по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболеваний находится в пределах 5 - 9 %.

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория умеренного риска.

Лица без клинических проявлений ИБС, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие наличия нескольких ФР и у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по таблице SCORE составляет 1 - 4 %.

Лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет)

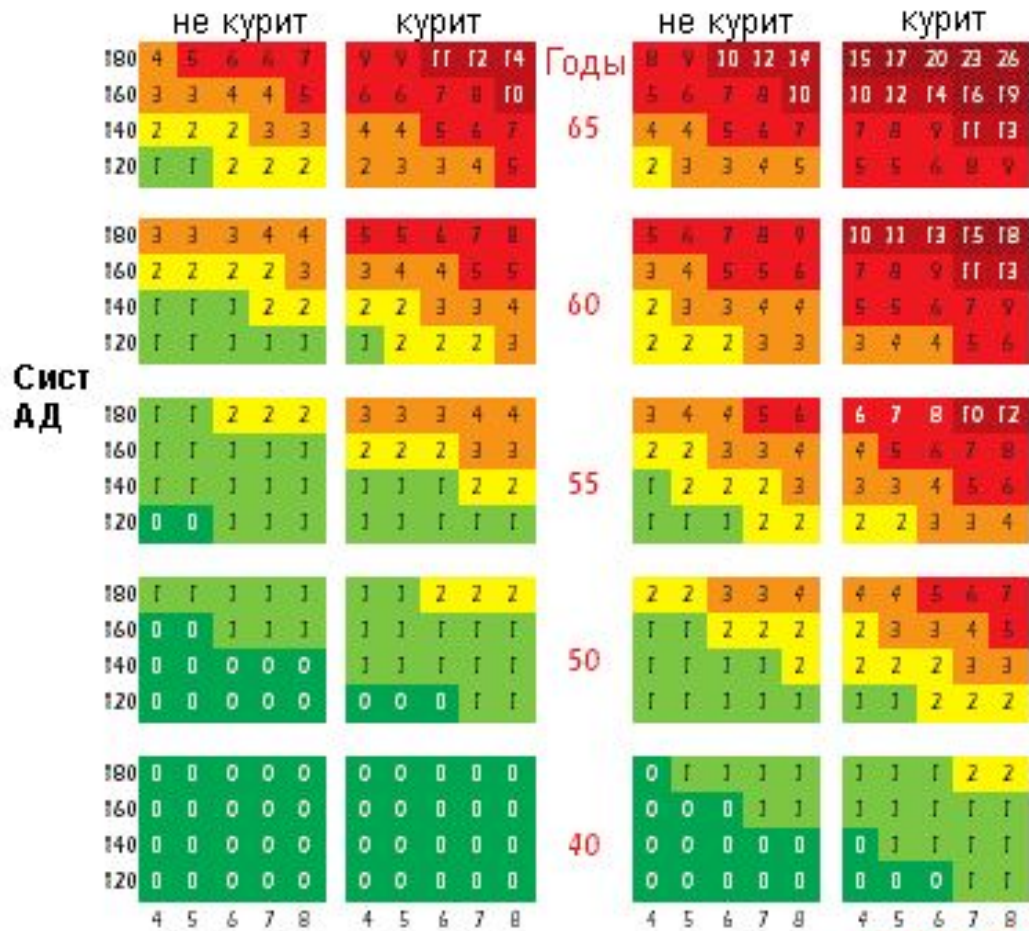
Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория низкого риска.

Лица без клинических проявлений ССЗ, с одним ФР и с 10-летним риском смерти от ССЗ по таблице SCORE < 1%

Женщины

Мужчины

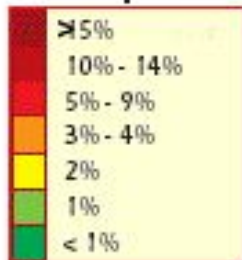


Об. ХС, ммоль/л

150 200 250 300

мг/дл

SCORE



- SCORE – таблица рисков фатальных осложнений (2004)
- Риски более 5% требуют агрессивной терапии

Женщины

Мужчины

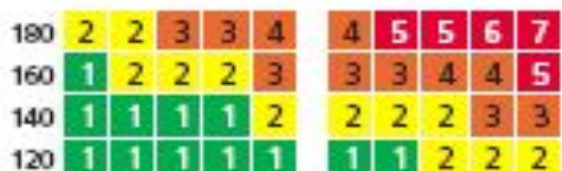
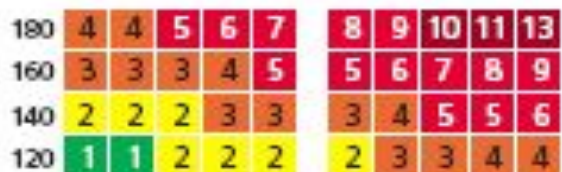
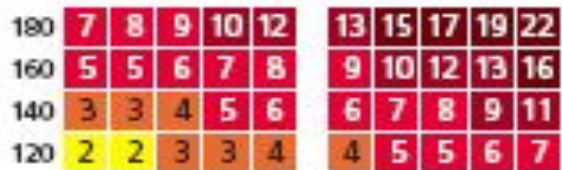
Некурящие

Курящие

Некурящие

Курящие

Возраст, лет



65

60

55

50

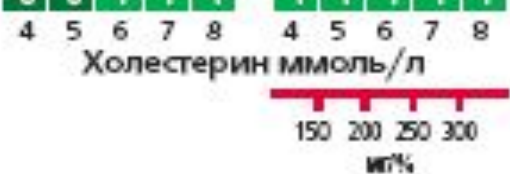
40

- SCORE – таблица рисков фатальных осложнений (2007)

- Градации рисков:

> 10%,
5-9%,
1-4 %,
< 1 %

Систатическое АД., мм рт. ст.



Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начать терапию

Категория	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала лекарственной терапии	Целевой уровень общего ХС	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокий риск	> 2,0	> 2,0	< 4,0	< 2,0
Высокий риск	> 2,5	> 2,5	< 4,5	< 2,5
Умеренный риск	> 3,0	> 3,5	< 5,0	< 3,0
Низкий риск	> 3,5	> 4,0	< 5,0	< 3,0

Немедикаментозное лечение

П И Т А Н И Е



Немедикаментозное лечение

- Пищевое поведение:
 - Жиры: ограничение < 30% от ценности энергетической, увеличение ненасыщенных жиров, увеличение омега-3 ПНЖ.
 - Увеличение потребления клетчатки не менее 30 г/сутки: овощи, фрукты.
- Коррекция веса: - ограничение потребления жиров (энергия), увеличение расхода энергии (физическая нагрузка).

ИМТ = вес, кг/ рост, м² (19-25 кг/м²)

Диетические рекомендации

- Насыщенные жиры < 10% от калорийности.
- Мясо или птица приготавливаются, чтобы жир стекал.
- Бульон охладить и удалить затвердевший жир
- Овощи поглощают жир и не должны готовиться вместе с мясом.
- Готовить без жира на не подгорающей посуде
- Ограничить продукты богатые холестерином (яйца, печень, почки, мозги).
- Несколько раз в неделю в рацион не включать мясо, ограничить сыр, орехи.

Этапы диетотерапии

- 1 этап – ограничить жиры до 30% калорийности, включить эссенциальные жиры, клетчатку.
- 2 этап (через 6-12 недель при отсутствии эффекта) - ограничить жиры до 25% (7% насыщенные), ХС до 200 мг, мясо до 170 г.
- 3 этап (через 6-12 недель) ограничить жиры до 20%, мясо до 170 г.

Клетчатка

Продукты, содержащие нерастворимую клетчатку

Содержание клетчатки	Продукты (г клетчатки/100 г продукта)
Очень большое (> 1,5 г)	Отруби пшеничные, фасоль, орехи, клубника, овсяная крупа, изюм, смородина, грибы свежие, инжир, черника, крыжовник, чернослив.
Большое (1,5-1,0 г)	Крупа гречневая, перловая, овсяные хлопья, горох, картофель, морковь, капуста, горошек зеленый, баклажаны, перец, тыква.
Умеренное (0,9-0,6 г)	Хлеб ржаной, пшено, лук зеленый, огурцы, свекла, томаты, дыня, груша, яблоки, бананы, виноград.
Малое (0,5 – 0,3 г)	Хлеб пшеничный, рис, крупа пшеничная, кабачки, салат, арбуз, слива, вишня, черешня.

Продукты, содержащие растворимую клетчатку (пектины)

Содержание клетчатки	Продукты (г клетчатки/100 г продукта)
Очень большое (> 0,9	Слива, яблоки, свекла, смородина черная.
Большое (0,9-0,6 г)	Клубника, крыжовник, персики, абрикосы, груша, капуста белокочанная, морковь, малина, апельсины, виноград.
Умеренное (0,5-0,4	Картофель, вишня, арбуз, баклажаны, лук репчатый, дыня, черешня, мандарины, огурцы.
Малое (< 0,4 г)	Томаты, тыква.

Клетчатка в рационах

- Добавление 50 г (полстакана) овсяных отрубей или 100 г бобов (1-1,5 стакана вареного гороха, фасоли) к обычному рациону при гиперхолестеринемии через 3 недели приводит к снижению холестерина в сыворотки на 20%.

ЛИПИДЫ

- Уменьшение количества (*менее 30% энергообразования*)
- Преобладание полиненасыщенных жиров
- Эссенциальные полиненасыщенные жиры

Эссенциальные липиды

ЛИНОЛЕНОВАЯ КИСЛОТА (семейство $\omega 3$ ПНЖК)

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{= (CH}_2\text{)}_3\text{= (CH}_2\text{)}_3\text{= (CH}_2\text{)}_5\text{-COOH}$ (18:3 $\omega 3$)

ЛИНОЛЕВАЯ КИСЛОТА (семейство $\omega 6$ ПНЖК)

$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_2\text{=CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{= (CH}_2\text{)}_8\text{-COOH}$ (18:2 $\omega 6$)

Представители ПНЖК.

- **Эйкозапентаеновая (20:6 $\omega 3$)** кислота – образует тромбоксан A_3 (*не дает агрегации*), лейкотриен B_5 (*противовоспалительное действие*).
- **Арахидоновая (20:4 $\omega 6$)** – входит в состав клеточных мембран, синтезируется из линолевой, является основой для образования тромбоксана A_2 (*агрегация*), лейкотриена B_4 – *поддерживает воспаление*.

Эссенциальные липиды

МАСЛО	Содержание ПНЖК, г/100 г	
	линолевая (ω6)	линоленовая (ω3)
Подсолнечное	52-73	0,3
Оливковое	3-20	1,5
Кукурузное	32-59	2,0
Соевое	47-54	5,0-9,5
Горчичное	9-23	5-16
Рапсовое (низкоэруковое 5г/100 г)	17-26	5-13
Льняное	8-30	28-65

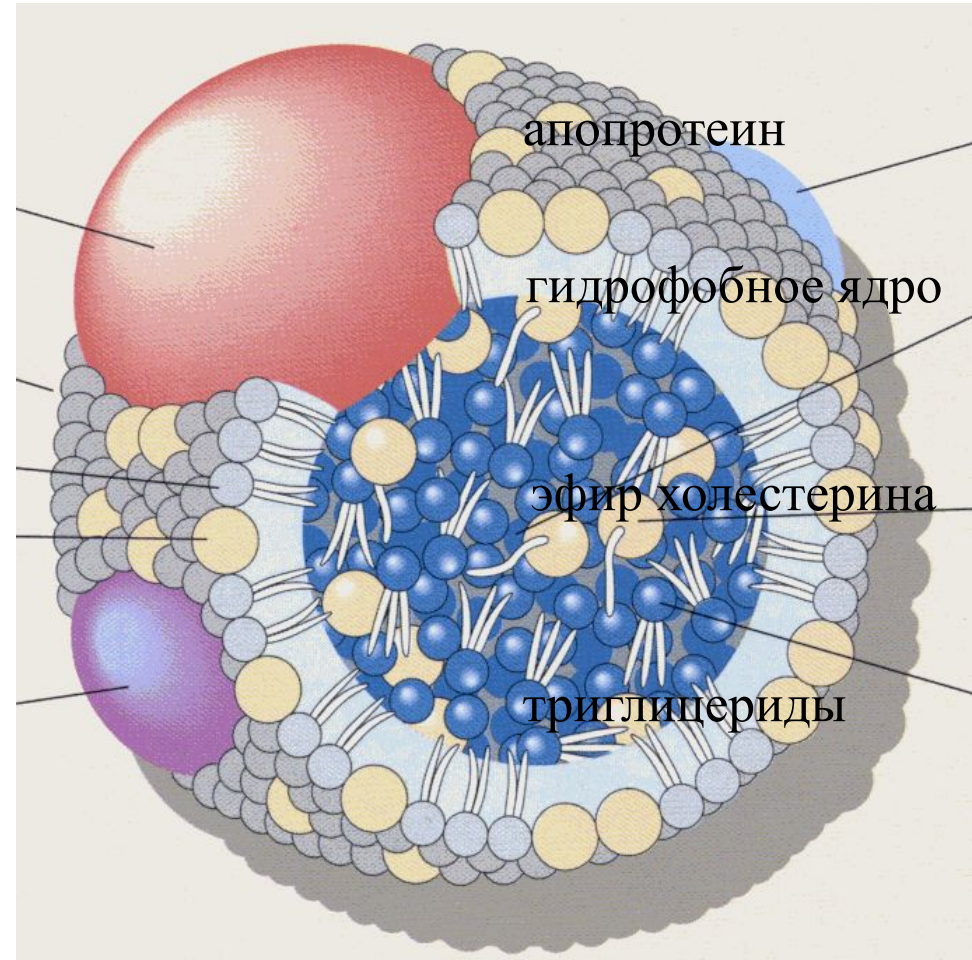
Эссенциальные липиды

Семейство ω 3 ПНЖК – самостоятельный эссенциальный фактор питания, ежедневное профилактическое поступление 1/8 – 1/10 всех ПНЖК, лечебное поступление 1/1-2/1.

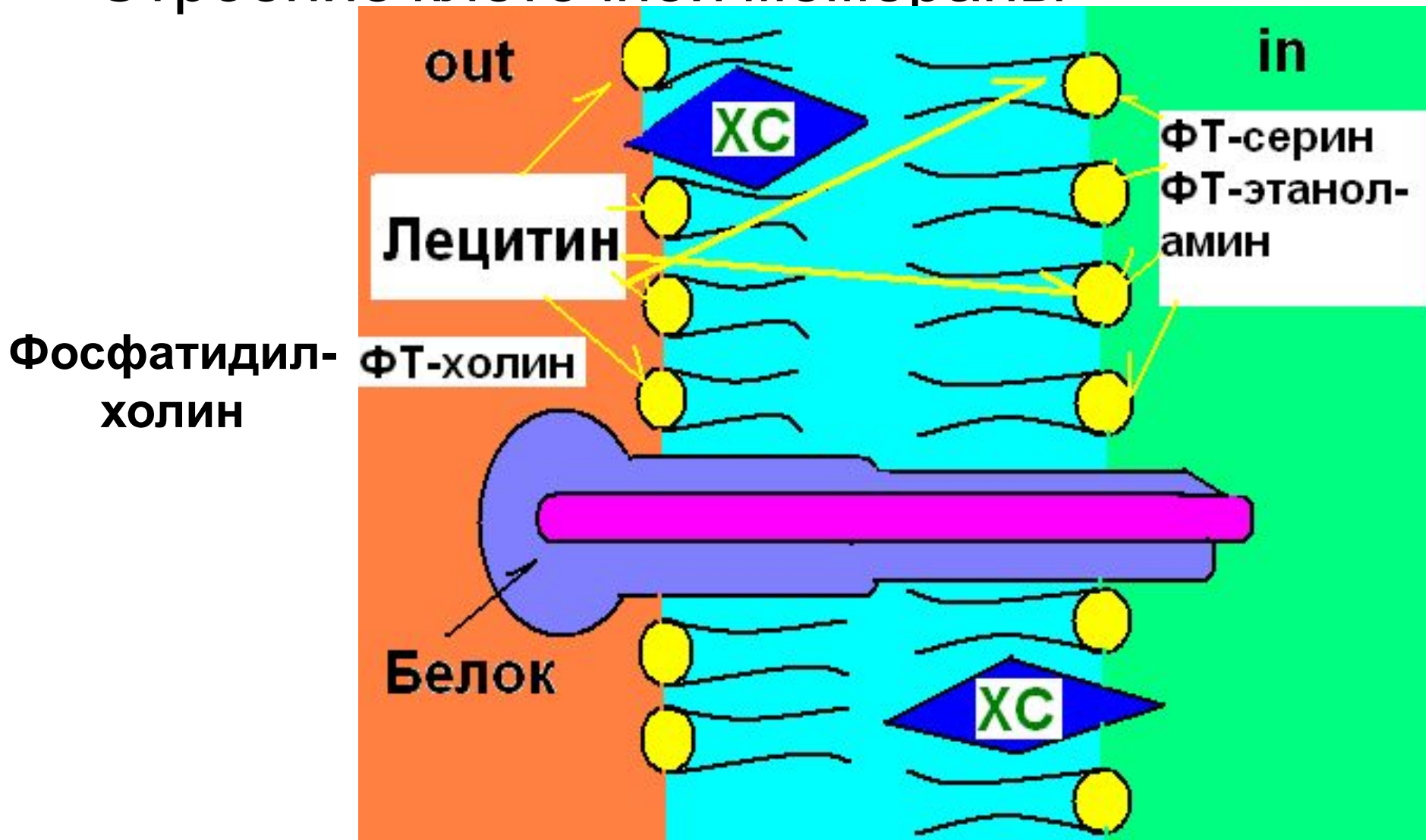
Лечение: ω 3-ПНЖК (Омакор) в дозах 2-4 г/сутки снижает уровень ТГ на 45%, в дозе 1 г/сутки снижает ТГ на 4,6%, общую смертность на 21% и риск внезапной смерти на 45% (после перенесенного ОИМ) (исследование GISSI, 1999).

Фосфолипиды

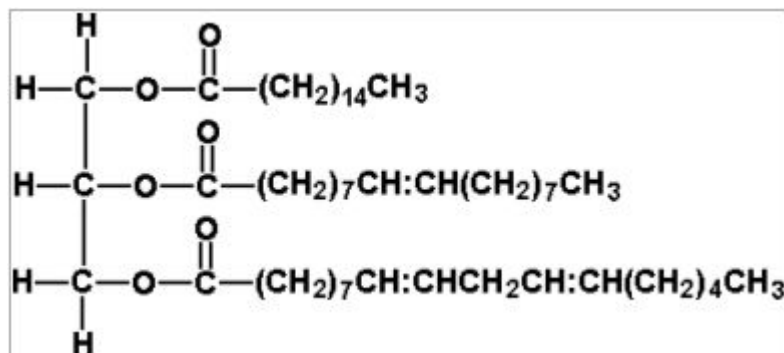
апопротеин
гидрофильная
оболочка
фосфолипид
свободный
холестерин
апопротеин



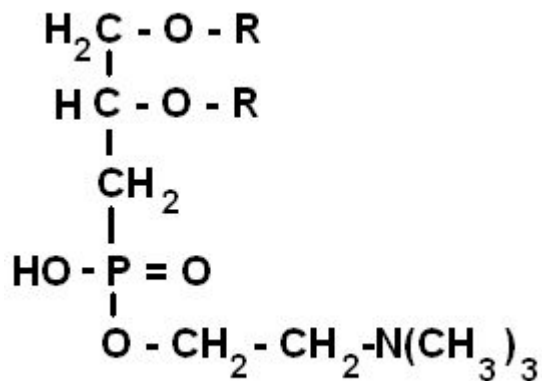
Строение клеточной мембраны



Триглицериды и фосфолипиды



триглицерид



ФОСФОЛИПИД

ФОСФАТИДИЛХОЛИН – ЛЕЦИТИН

Питание - растительное масло

Лекарство - **эссливер,**
эссенциале, эслидин

Биологические свойства фосфолипидов

- Мембранопротекция
- Антиоксидантный эффект
- Антифибротический эффект
- Противовоспалительный эффект (*уменьшение образования цитокинов – TNF- α , ИЛ-1 β*)

Фосфолипиды

Продукты питания –
растительное масло (соевое масло)

Лекарства –

- эссенциале (лецитин)
- эссливер (лецитин + витамины гр В)
- эслидин (лецитин + метионин)

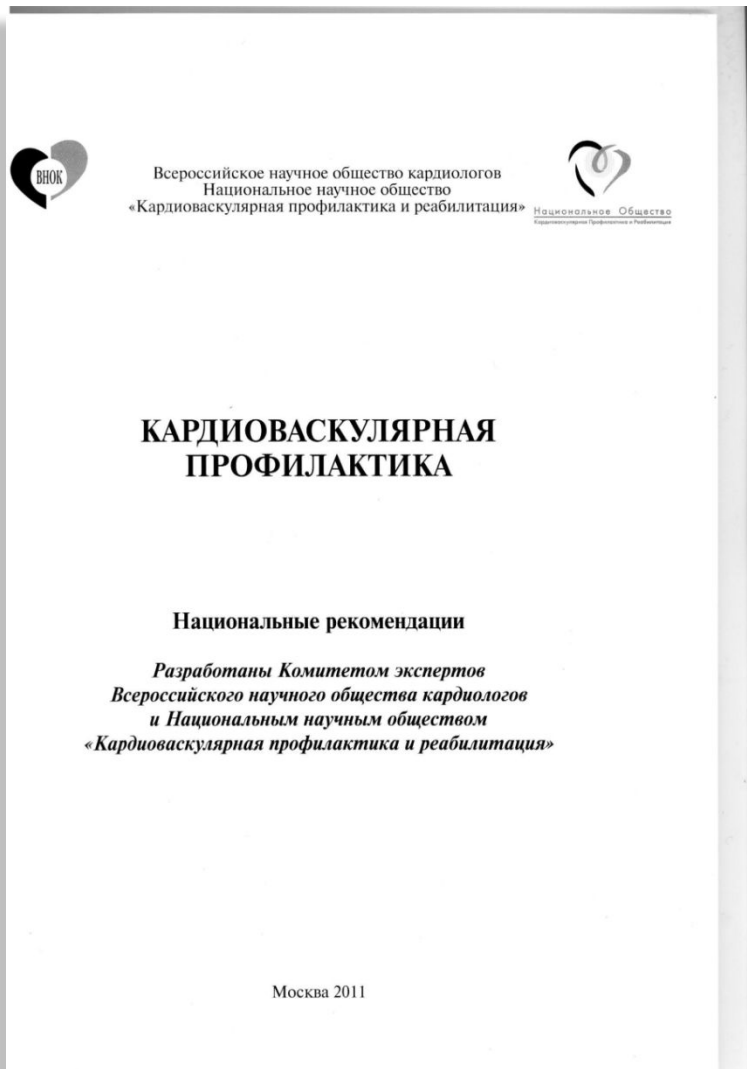
Усвоение жира



Глицин или таурин: два разных варианта желчеотделения

Mg

ТАУРИН У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЙ



В 2011 году таурин был введён в **Национальные рекомендации ВНОК по кардиоваскулярной профилактике** в раздел 12. «Сахарный диабет» в пункт 12.3 «Гиполипидемическая терапия у пациентов сахарным диабетом»

Одним из препаратов, используемых в диетологической профилактике ССЗ, является таурин. В исследовании CARDIAC показано снижение уровня смертности при его высоком потреблении [173]. Описано уменьшение инсулино-резистентности и уровня гликозилированного гемоглобина на фоне приема таурина у пациентов СД 1 и 2 типа [174].

Таурин

Продукты питания

- Мидии
- Морской гребешок
- Креветки
- Осминог
- Улитки

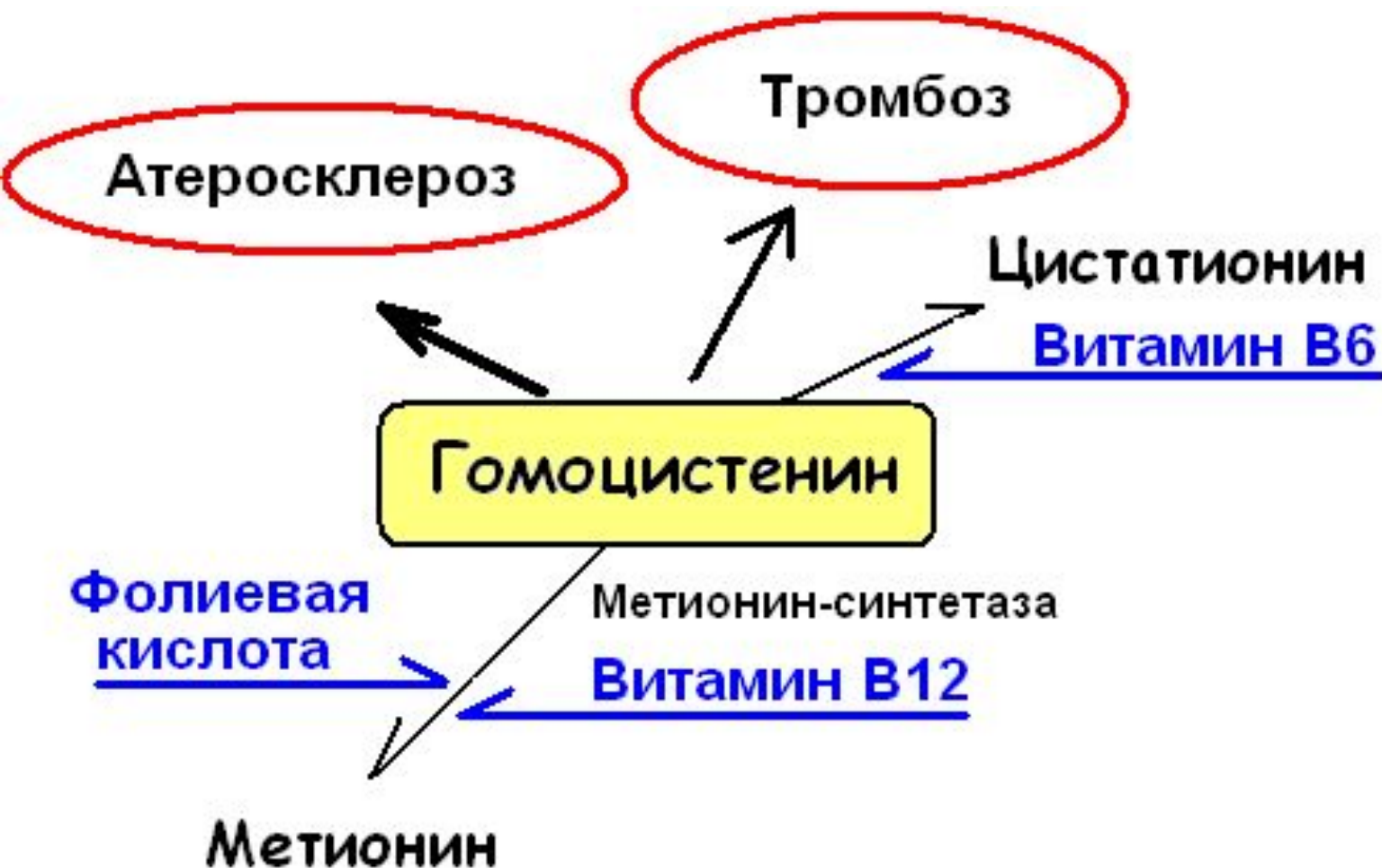
Лекарства

- **Дибикор**
по 500 мг 2 раза в день
за 20 минут до еды

Микронутриенты

- Витаминны
 - В6, В12, фолиевая к-та
 - антиоксиданты - Е, А,
 - редоксвитамин С
- Микроэлементы
 - селен (Se)
 - медь (Cu)
 - хром (Cr)

Белковый обмен и атеросклероз



Микроэлементы: Cu

- Медьзависимые белки:

- Cu/Zn зависимая супероксиддисмутаза (СОД)
- Цитохром С (энергообразование)
- Лизилоксидаза (коллаген, эластин)
- Дофамин- β -гидроксилаза (КХ, гипоталамус, гипофиз)
- Тирозиназа (мелатонин)
- Церулоплазмин (транспорт Fe, Cu, анемия)
- Факторы свертывания V, VIII (кровоточивость)
- Ангиогенин (неоангиогенез)

Микроэлементы: дефицит Си

- Нарушение формирования ССС
(соединительнотканые дисплазии – Морфана,
аневризмы аорты)
- Инфаркт миокарда, атеросклероз
- Бледность кожи, витилиго, ранняя седина,
- Расширение вен
- Остеопороз
- Утомляемость, депрессия
- Дегенерация половых желез
- Частые инфекции
- Непереносимость сахара

Микроэлементы: Си

- Адекватное потребление: 1-5 мг/день
- Содержание меди (мг/100 г): огурцы (8,4), печень (3,6-7,6), орехи (фундук) (2,8-3,7), какао (3,9), пивные дрожжи (3,3), шиповник (1,8), кальмары (1,5), сыр (1,17), пшеничные отруби (0,95-1,55), гречка (0,6), фасоль (0,6), овсянка (0,5).

Микроэлементы: Cr

- Cr – трехвалентный (3+) не токсичный, 6+ - токсичный.

Функции:

- Фактор толерантности к глюкозе: хром-инсулиновый комплекс.
- Связан с трипсином.
- Связь с нуклеиновыми кислотами
- Щитовидная железа (замещает йод)
- Обмен липидов

Микроэлементы: дефицит Cr

• дефицит Cr

- Гиперинсулинемия, сахарный диабет
- Гиперхолестеринемия, триглицериемия, инфаркт, инсульт
- Гипергликемия, глюкозурия

• избыток Cr

- Гипогликемия
- Дерматиты, экзема, язвы
- Аллергические реакции
- Подавление иммунитета
- Канцерогенный эффект

Микроэлементы: Cr

- Адекватное потребление: 50-250 мкг/день
- Содержание хрома (мкг/100 г): сом, судак, хек, кальмары, креветки (55), свекла (20), соя (16).

Микроэлементы: Se, функции

- Антиоксидантная
- Противоопухолевая
- Иммуномодулирующая
- Противовирусная
- Антибактериальная
- Антиапоптическая
- Противовоспалительная
- Антистрессорная

Микроэлементы: Se

- Нейрохимические эффекты селена
 - Потенцирует эффекты йода на мозг (кретинизм – дефицит йода и селена)
 - Фотохимические реакции цветоощущения
 - Тормозит аутоиммунные реакции
 - Предупреждает развитие болезни Альцгеймера

Микроэлементы: дефицит Se

- Кардиомиопатия (Кешана), атеросклероз, ИБС
- Гипотиреоз
- Репродуктивная недостаточность
- Патология сурфоктанта
- Отставание развития плаценты, малый вес при рождении, кретинизм (йод)
- Облучение – лучевая болезнь
- Катаракта
- Нарушение функции печени

Микроэлементы: Se

- Адекватное потребление: 70-150 мкг/день
- Содержание селена (мкг/100 г): кокос (810), чеснок, свиное сало (200-400), фисташки (450), морская рыба (200-20), белые грибы (100), яйца (70-100), свекла (20), соя, ржано-пшеничный хлеб (60).

Диетотерапия гиперхолестеринемии

Компонент питания	I этап (первичная профилактика)	II этап (первичная и вторичная профилактика)
Общий жир	Менее 30%	Менее 30%
Жирные кислоты		
-насыщенные	Менее 10%	Менее 7%
-полиненасыщенные	До 10%	До 10%
-мононенасыщенные	10-15%	10-15%
Углеводы	50-60%	50-60%
Белок	10-20%	10-20%
Холестерин	Менее 300 мг/день	Менее 200 мг/день
Общая калорийность	Достаточная для достижения и поддержания желаемого веса	

Диетические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза.

- **Рекомендуемые продукты** – продукты, которые обычно содержат мало жиров и/или много клетчатки, должны использоваться регулярно в качестве основы рациона. Исключение составляют растительные масла, которые рекомендуются в связи с наличием в них полезных жирных кислот. Тем не менее, их все же надо ограничивать из-за высокой калорийности.
- **Ограниченный прием** – продукты, содержащие ненасыщенные жиры (или небольшое количество насыщенных жиров), должны употребляться в небольших количествах.
- **Нерекомендуемые продукты** – продукты, содержащие большое количество насыщенных жиров и/или сахара. Их необходимо избегать.

Диетические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза.

Продукты	Рекомендуются*	Ограниченный прием**	Не рекомендуются***
Жиры	Ограничить прием всех жиров.	Подсолнечное, кукурузное, соевое, оливковое, хлопковое масло. Мягкие маргарины с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.	Сливочное масло, животный жир, свиное сало, пальмовое и кокосовое масло, твердые маргарины.
Мясо, яйца	Курица без кожи, индейка, телятина, кролик, дичь. Яичный белок.	Постная говядина и фарш из нее, ветчина, печень и почки. Яйца: 1-3 в неделю.	Мясо с видимым жиром, колбаса, сосиски, салями, паштеты, утка, гусь, кожа домашней птицы.
Рыба	Вся "белая" рыба: треска, камбала. Жирная рыба: сельдь, макрель, сардины, тунец, лосось.	Рыба, приготовленная на рекомендуемом масле, моллюски, морские ракообразные.	Икра рыб. Рыба, жареная на не рекомендуемом масле или жире.
	Обезжиренное молоко, обезжиренные	Частично обезжиренное молоко, сыр средней	Цельное молоко, сгущенное молоко

Диетические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза.

Продукты	Рекомендуются*	Ограниченный прием**	Не рекомендуются***
Фрукты, овощи	Все свежие и замороженные овощи, кукуруза, бобовые, вареный картофель. Свежие, сушеные или несладкие консервированные фрукты. Грецкие орехи, каштан.	Картофель, приготовленный на рекомендуемом масле. Фрукты в сиропе, засахаренные фрукты. Миндаль, лесной орех.	Картофель, приготовленный на животном жире, картофель фри, картофельные чипсы.
Злаки и выпечка	Хлеб из муки грубого помола, овсяная каша, неполированный рис, блюда из кукурузы, макаронные изделия из цельных зерен. Овсяное печенье, нежирные пудинги.	Белый хлеб, сладкие каши, полированный рис, макаронные изделия из белой муки. Несладкое печенье, песочные и бисквитные пирожные, приготовленные на рекомендуемом масле.	Булки, пирожные, бисквиты, кондитерские изделия, приготовленные на нерекондуемых жирах.
Супы	Овощные супы.	Супы в пакетах, мясные супы.	Супы-пюре на жирных бульонах.

Диетические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза.

Продукты	Рекомендуются*	Ограниченный прием**	Не рекомендуются***
Напитки	Чай, некрепкий кофе, минеральная вода, фруктовые соки без сахара, безалкогольное пиво.	Сладкие напитки, нежирные напитки из какао, алкогольные напитки.	Крепкий кофе, шоколадные напитки.
Сладости	Фруктовое мороженое, желе, сладости без сахара.	Мармелад, мед, сиропы, пастила, сахар, сорбитол, глюкоза, фруктоза, арахисовое масло.	Масляные кремы, шоколад, ириски, помадки.
Приправы	Травы, специи, горчица, перец, уксус, нежирные приправы.	Низкокалорийный майонез, соевый соус.	Обычный майонез или другие жирные приправы.

Практические советы по приготовлению пищи:

- Перед приготовлением срезать жир с мяса, а с птицы снимать кожу.
- Охлаждать мясной бульон и снимать с него верхний слой жира.
- Мясо запекать на решетке, чтобы жир стекал вниз, подавать к мясу овощи.
- Избегать жареной пищи, есть пищу вареную, приготовленную на пару или в микроволновой печи.
- При выпечке заменять целое яйцо яичным белком и двумя чайными ложками растительного масла.
- Вместо майонеза заправлять овощные салаты лимонным соком и специями.

Рекомендации по физическим нагрузкам для профилактики атеросклеротических заболеваний

Тип нагрузки

динамическая нагрузка – велотренажер, тредмил, дозированная ходьба, плавание, танцы и т.п.

Интенсивность

аэробная нагрузка – 60% от индивидуальной максимальной толерантности, для больных стенокардией

III ФК – 50% от индивидуальной максимальной толерантности

Продолжительность и частота

30-40 мин	4-5 раз в неделю
45-60 мин	до 3-х раз в неделю

- Наименьший риск развития ИБС наблюдается при индексе физической активности не менее 2000 ккал/нед., что эквивалентно 1 часу ежедневной аэробной физической нагрузки
- Ножные изометрические нагрузки усилием в 60 кг и выше должны использоваться только в сочетании с динамической нагрузкой умеренной интенсивности (60% от индивидуальной переносимости)

Немедикаментозное лечение

- **Физическая активность.**

Динамическая, аэробная, тренирующая.

$$\text{ЧССтренирующая} = (220 - \text{возраст}) \times 0,7$$

- **Употребление алкоголя.**

Для лиц не злоупотребляющих алкоголем
возможны рекомендации

- водка или коньяк – 45-50 мл/день

- вино красное или белое – 150 мл/день

Немедикаментозное лечение.

•Прекращение курения.

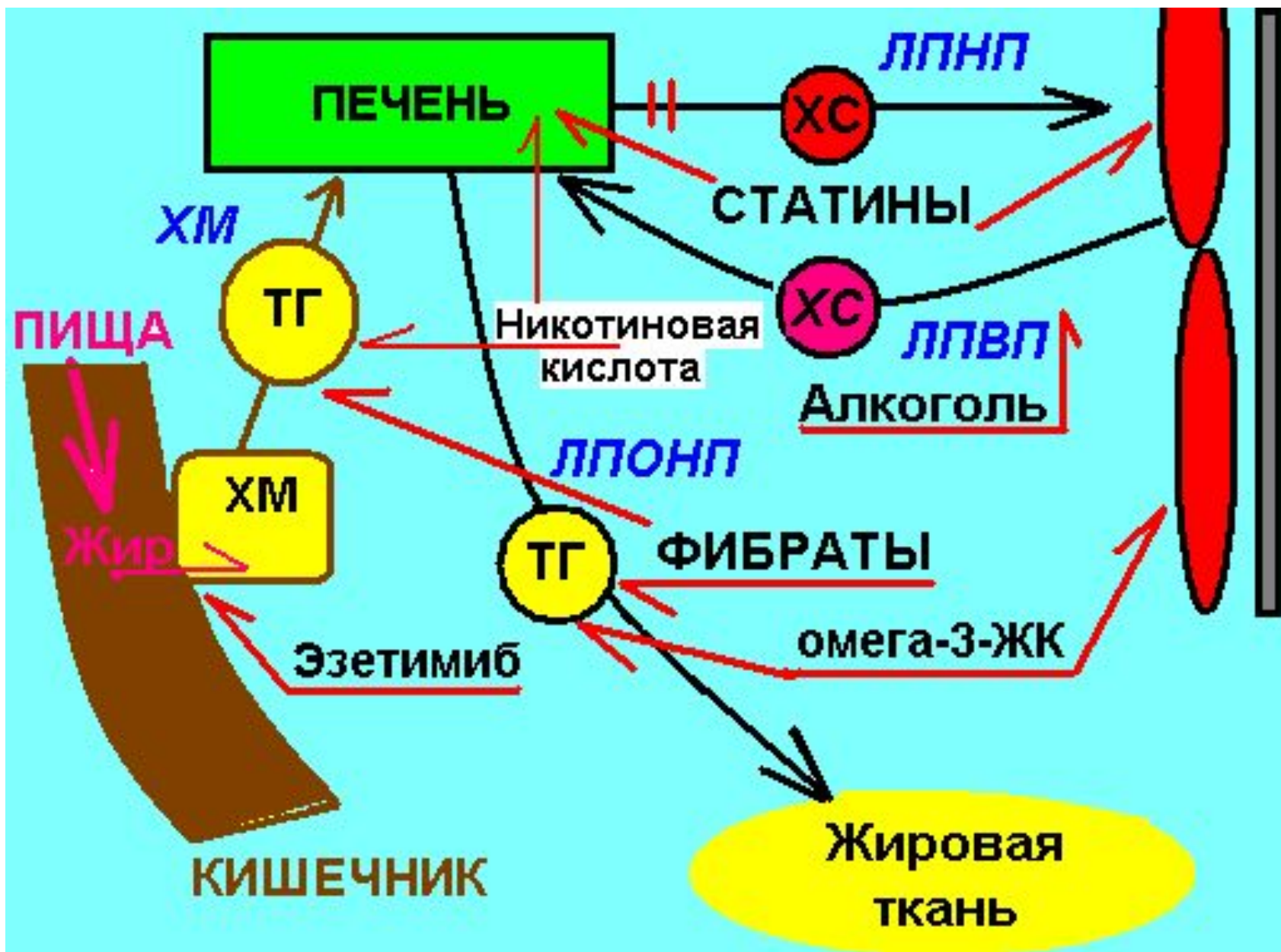
- опрос всех больных
- оценка степени привыкания
- аргументация вредности и настоятельный совет прекращения курения
- врачебная помощь, включая никотинозаместительную терапию
- длительный контроль

Лекарственная терапия

Медикаментозное лечение

Препараты	ХС	ТГ	ТИП ГЛП
<u>Статины</u>	↓↓↓	↓	IIA (IIB)
<u>Фибраты</u>	↓	↓↓↓	IV (IIB)
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	IIA, IIB, IV
Секвестранты ЖК	↓↓	(↑)	IIA
Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)	↓↓	-	IIA (IIB)
Омега-3 ПНЖК (омакор)	-	↓	IIB, IV (V)

Лекарственная терапия



Статины

СОВМЕСТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EAS ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ 2016

«Мы надеемся, что практикующие врачи будут прикладывать все возможные усилия для **максимально возможного снижения холестерина ЛНП** у своих пациентов. Чтобы помочь достигнуть этого, мы определили последовательность препаратов.

Основу должны составлять **СТАТИНЫ**, затем – лечение комбинацией с **эзетимибом**, а в качестве третьей линии – **новые ингибиторы PCSK9**».

Профессор
Катапано

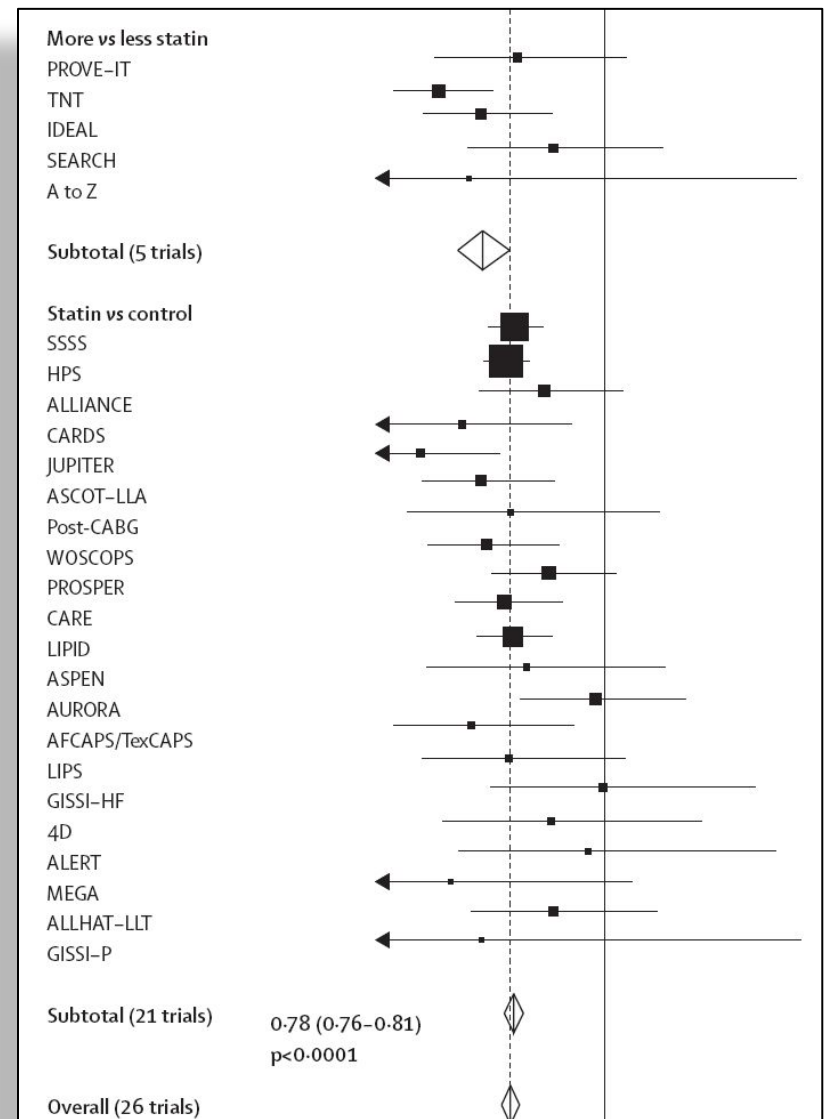


Параметры липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности гиполипидемической терапии

Параметр	Оценка сердечно-сосудистого риска	Терапевтическая мишень
ОХС	По шкале SCORE: I C	При невозможности определить ХС ЛНП: IIa A
ХС ЛНП	Основной: I C	Основная: I A
ТГ	Дополнительный: I C	При ГТГ: IIa B
ХС ЛВП	Дополнительный: I C	Не должен использоваться: III C
ХС неЛВП	альтернативный ХС ЛНП маркер риска при уровне ТГ >2,3 ммоль/л у больных МС, СД или ХБП: IIa C	Вторичная при смешанной ГЛП, СД, МС или ХБП: IIa B
Лп(а)	у больных умеренного и высокого риска и при наличии отягощенного семейного анамнеза по ССЗ: IIa C	Вторичная после достижения целевого ХС ЛНП: IIa C
Апо В	альтернативный ХС неЛВП маркер при смешанной ГЛП, СД, МС или ХБП: IIa C	Вторичная: IIa B

Снижение на 1
ммоль/л, начиная с
любого уровня,
снижает риск
основных сердечно
– сосудистых
событий на **22%**

Данные о 170 000
участников 26 РКИ статинов



ЭССЕ: частота приёма статинов и достижение целевых уровней ХС-ЛПНП у лиц высокого и очень высокого риска.

ПОКАЗАТЕЛЬ	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ	ВСЕ
Знает уровень ХС (%)	20	32	
Были осведомлены, что у них повышен уровень ОХС	13,6	8,2	
Доля лиц высокого и очень высокого риска	42,2	30,9	31,3
Принимает статины			7,0!?
Достижение целевых уровней ХС-ЛПНП	14,4	4,8	

Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска.

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

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

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

Руководство Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2013 года по контролю уровня ХС крови с целью снижения сердечно-сосудистого риска у взрослых

Высокоинтенсивная терапия статинами	Умеренно-интенсивная терапия статинами	Низкоинтенсивная терапия статинами
ХС-ЛПНП ↓ ≥50%	ХС-ЛПНП ↓ от 30% до <50%	ХС-ЛПНП ↓ <30%
Аторвастатин (40[†])–80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвататин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20–40 мг[‡] Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 мг <i>Флувастатин XL 80 мг</i> Флувастатин 40 мг дважды в день	<i>Симвастатин 10 мг</i> Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг <i>Флувастатин 20–40 мг</i>

Статины и режимы их дозирования, которые не изучались в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), выделены курсивом

† Только по результатам одного РКИ: снижение дозы препарата при непереносимости аторвастатина в дозе 80 мг согласно исследованию IDEAL

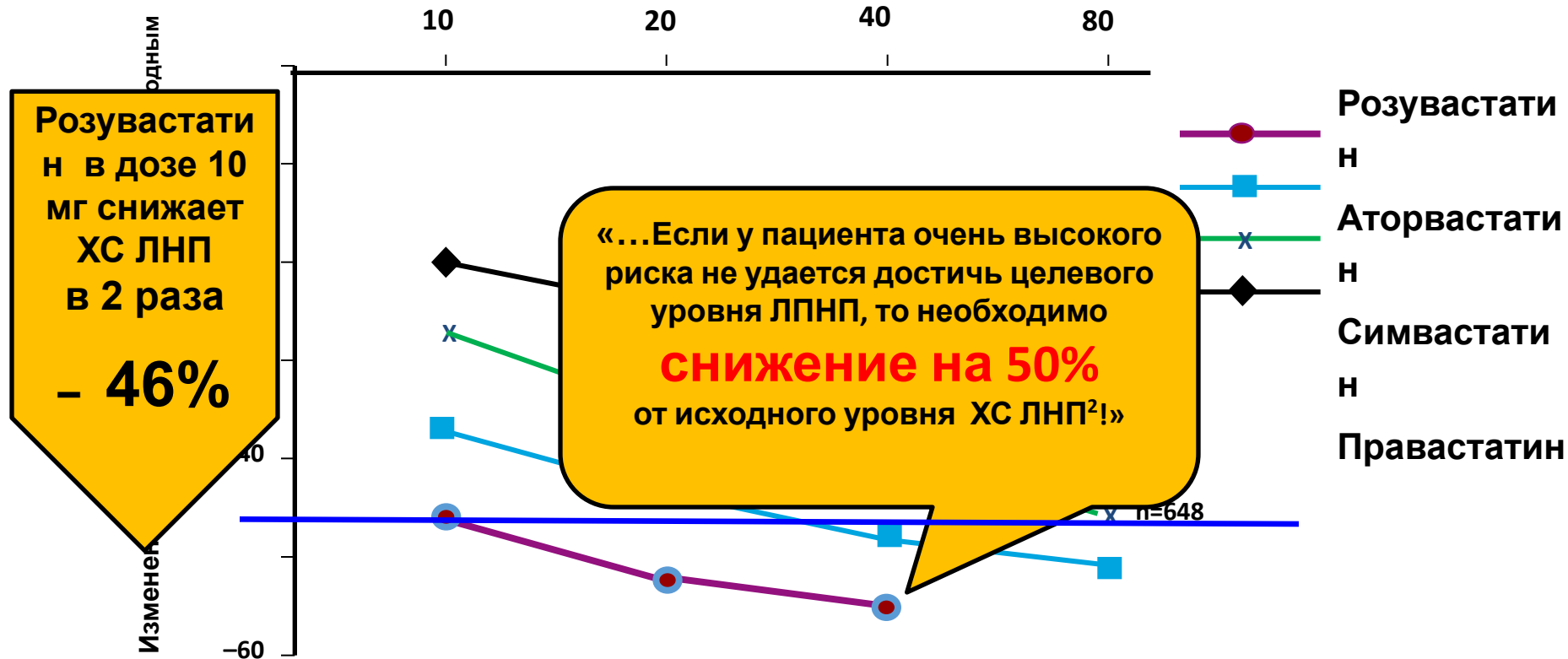
‡ Начало терапии или повышение дозы симвастатина до 80 мг не рекомендуются FDA в связи с повышенным риском миопатии, включая рабдомиолиз.

* Представлены статины, зарегистрированные в РФ

ЛПНП*

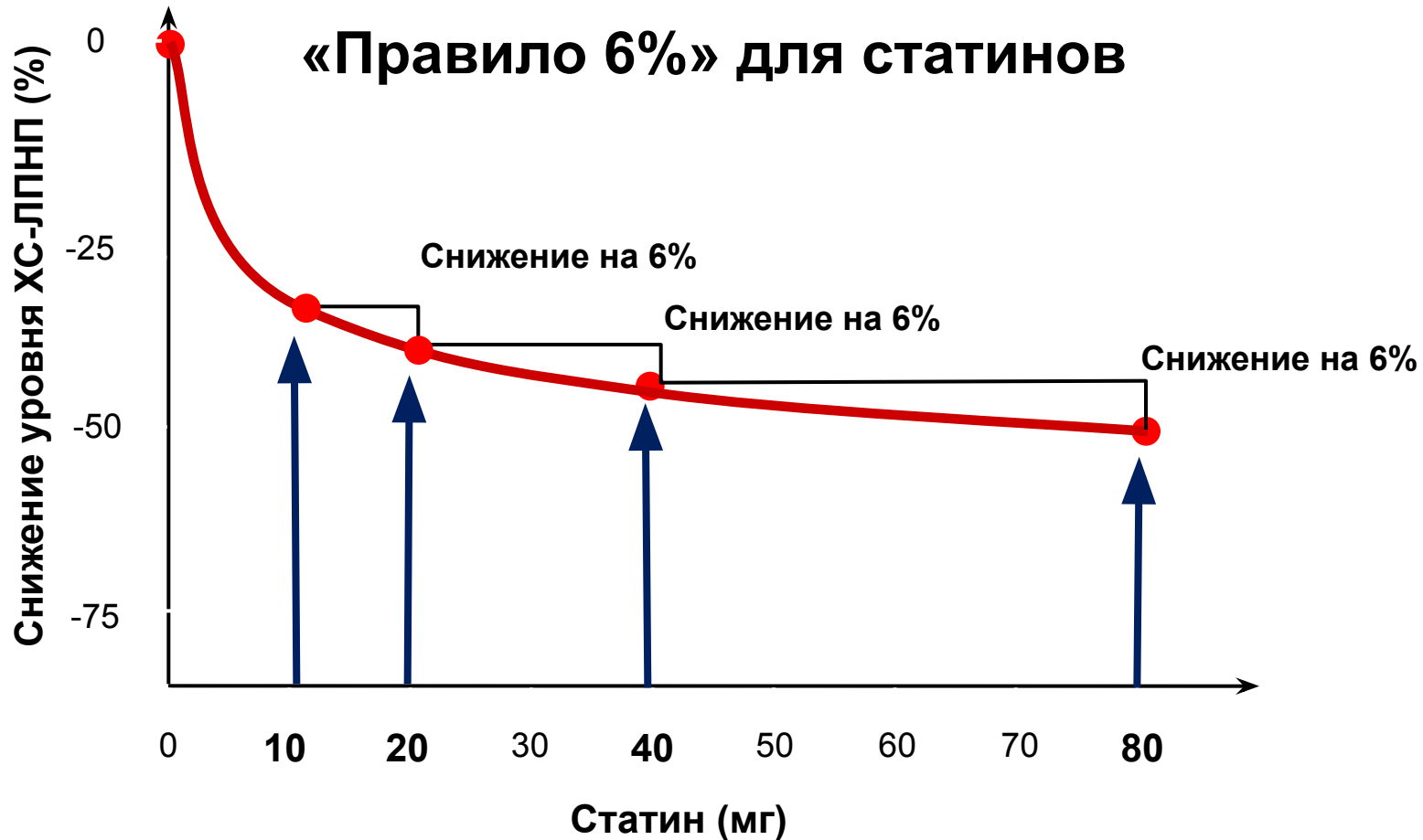


Розувастатин - достижение целевого уровня ЛПНП в стартовой дозе 10 мг



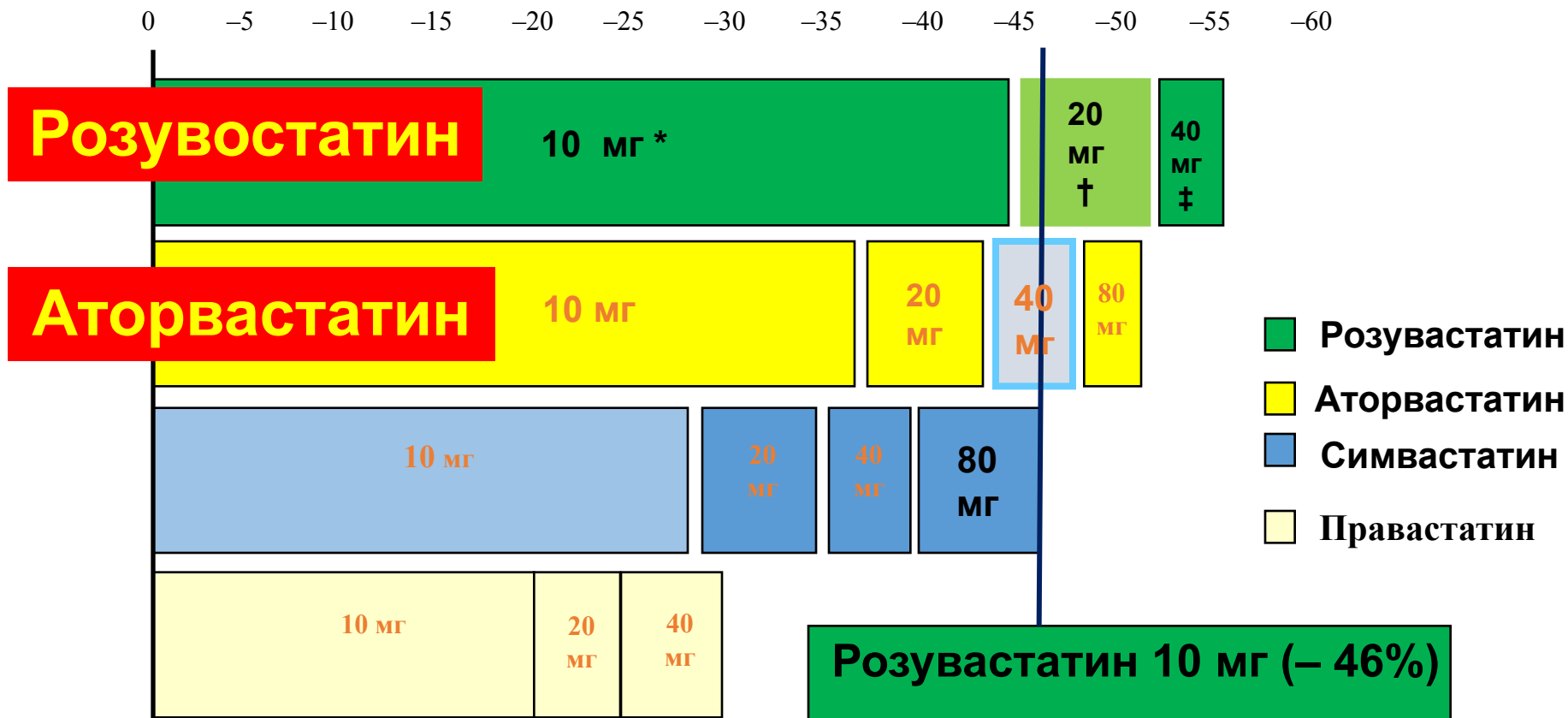
* vs аторвастатин 10 мг; симвастатин 10, 20, 40 мг; правастатин 10, 20, 40 мг
p<0.002 vs аторвастатин 20, 40 мг; симвастатин 20, 40, 80 мг; правастатин 20, 40 мг
‡p<0.002 vs аторвастатин 40 мг; симвастатин 40, 80 мг; правастатин

Удвоение дозы статина приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП лишь на 6%



Снижение ХС ЛПНП на фоне монотерапии статинами

Изменение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным (%)



*p<0.002 vs аторвастатин 10 мг; симвастатин 10, 20, 40 мг; правастатин 10, 20, 40 мг
 †p<0.002 vs аторвастатин 20, 40 мг; симвастатин 20, 40, 80 мг; правастатин 20, 40 мг
 ‡p<0.002 vs аторвастатин 40 мг; симвастатин 40, 80 мг; правастатин 40 мг

Аторвастатин: фармакоэкономика



Название	Производитель	Цена, руб	Примечание (40 мг, 30 табл)
Липримар	Пфайзер (США) - (Пуэрто-рико)	1100-1200	оригинальный
Торвакард	Зентива (Словакия)	600-650	
Аторис	KRKA (Словения)	650-700	40 мг
Аторис	KRKA (Словения)	550-600	30 мг
Тулип	Сандоз (Швейцария)	500-600	
Аторвастатин	Алси Фарма, Россия	450-500	
Аторвастатин -Тева	Тева (Израиль)	550-650	
Аторвастатин	Канонфарма, РФ, СПб	650	

Розувастатин: фармакоэкономика



Название	Производитель	Цена, руб	Примечание (20 мг, 30 табл)
Крестор	Астра-Зенека (Англия)	2500	
Розарт	Актавис (Исландия)	1650	
Роксера	KRKA (Словения)	800	20 мг
Роксера	KRKA (Словения)	650	15 мг
Розукард	Зентива (Чехия)	950	60 табл – 1500 (750 месяц)
Акора	Фармстандарт (РФ)	800	
Тевастор	Тева (Израиль)	700	
Сувардио	Сандоз (Швейцария)	500	

Новые статины: питавастатин (ливазо)

- Циклопропильная группа (*выведение с желчью с повторным всасыванием – высокая биодоступность, совместимость с другими лекарствами, низкая токсичность до 64 мг*).
- Стимуляция синтеза Апо А1 - увеличение ЛПВП, снижение уровня ТГ, улучшение метаболизма глюкозы.
- Активация экспрессии мРНК рецептора ЛПНП с усилением его захвата из крови.
- Эффективен при дислипидемиях **IIA, IIB, IV** типов по Фредриксону.

Новые статины: питавастатин (*ливазо*)

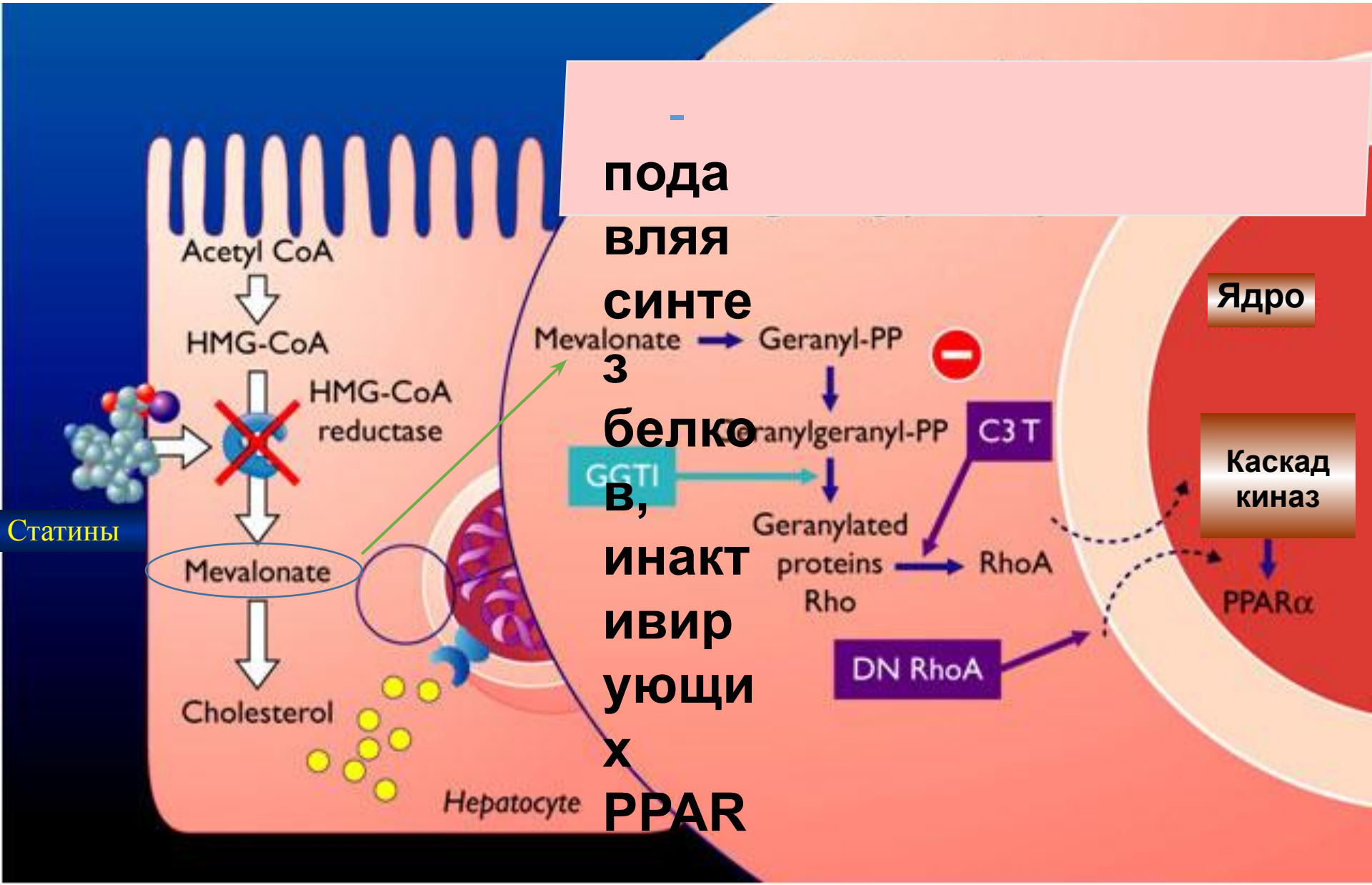
- Стимуляция синтеза Апо А1 - увеличение ЛПВП, снижение уровня ТГ, улучшение метаболизма глюкозы.
- Активация экспрессии мРНК рецептора ЛПНП с усилением его захвата из крови.
- Эффективен при дислипидемиях **IIA, IIB, IV** типов по Фредриксону.

Новые статины: питавостатин (ливазо)

Доза	ОХС*	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Динамика изменения липидов при 12 недельном курсе лечения				
Плацебо	- 1,3	- 4,0	2,5	- 2,1
1 мг	- 22,8	- 33,3	9,4	- 14,8
2 мг	- 26,1	- 38,2	9,0	- 17,4
4 мг	- 32,5	- 46,5	8,3	- 21,2

ПОКАЗАНИЯ: взрослым с первичной гиперхолестеринемией, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) дислипидемией

Статины активируют PPAR

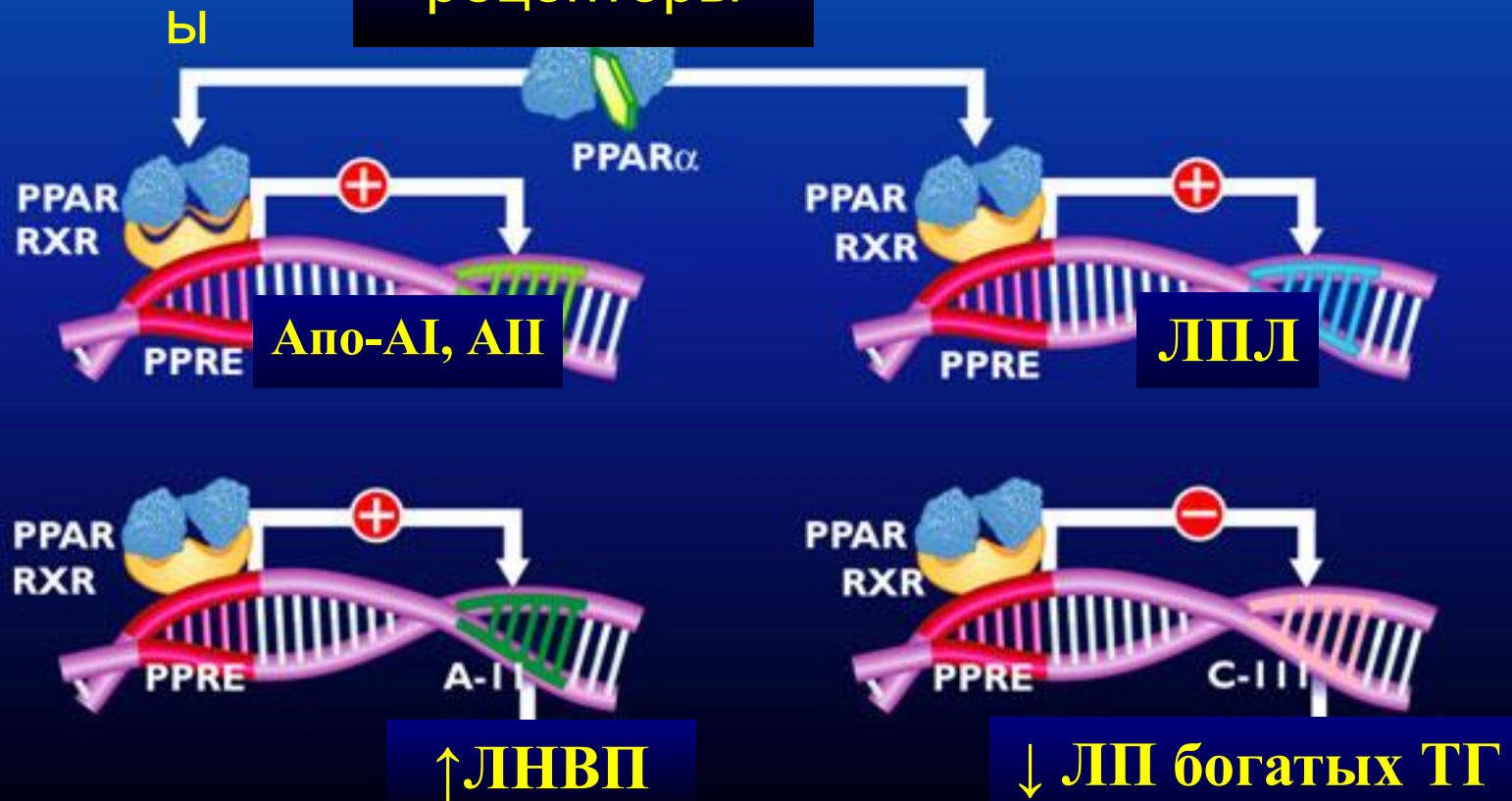


Влияние статинов через PPAR α -рецепторы

СТАТИНЫ

↑ Активаторы

Ядерные рецепторы

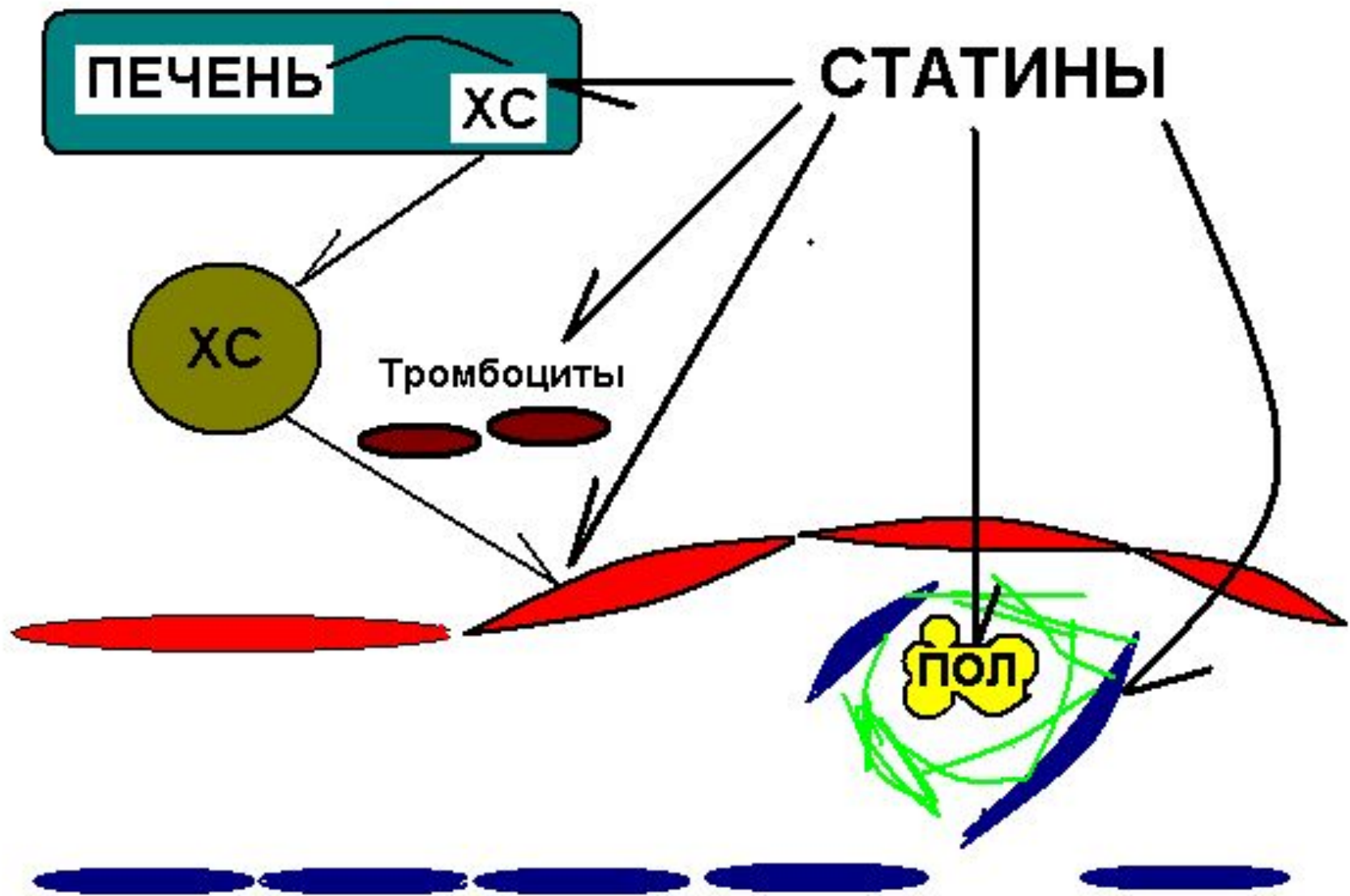


Новые статины: питаваостатин (ливазо)

Доза	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Динамика изменения липидов при 12 недельном курсе лечения				
Плацебо	- 1,3	- 4,0	2,5	- 2,1
1 мг	- 22,8	- 33,3	9,4	- 14,8
2 мг	- 26,1	- 38,2	9,0	- 17,4
4 мг	- 32,5	- 46,5	8,3	- 21,2

ПОКАЗАНИЯ: взрослым с первичной гиперхолестеринемией, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (IIA тип), комбинированной дислипидемией (IIB тип), дислипидемией с СД, ожирением, МС (IV тип).

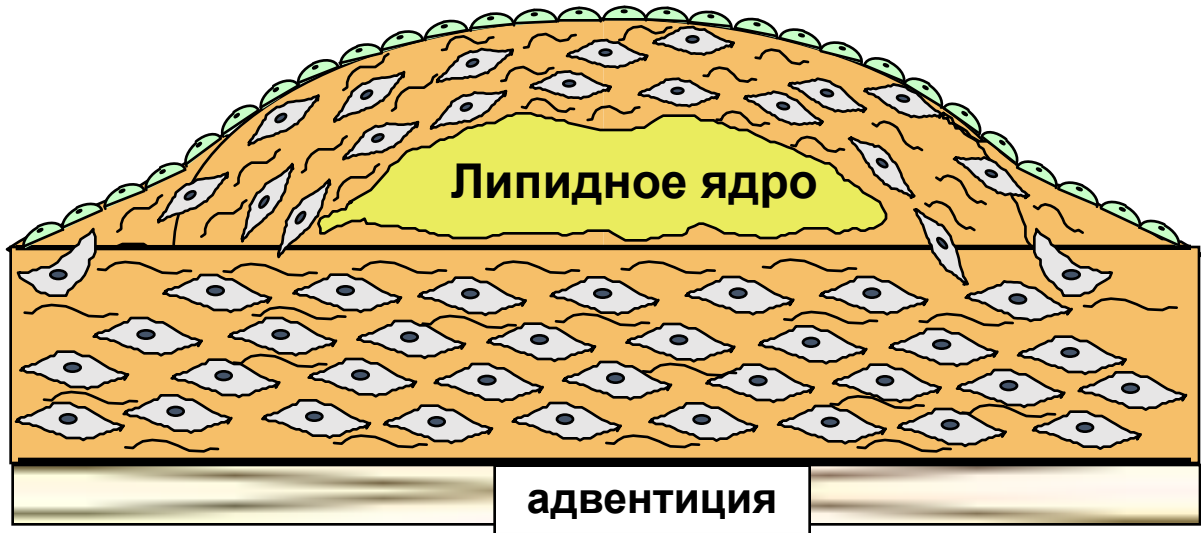
Плеотропные эффекты статинов



СТАТИНЫ СТАБИЛИЗИРУЮТ БЛЯШКУ



Терапия статинами

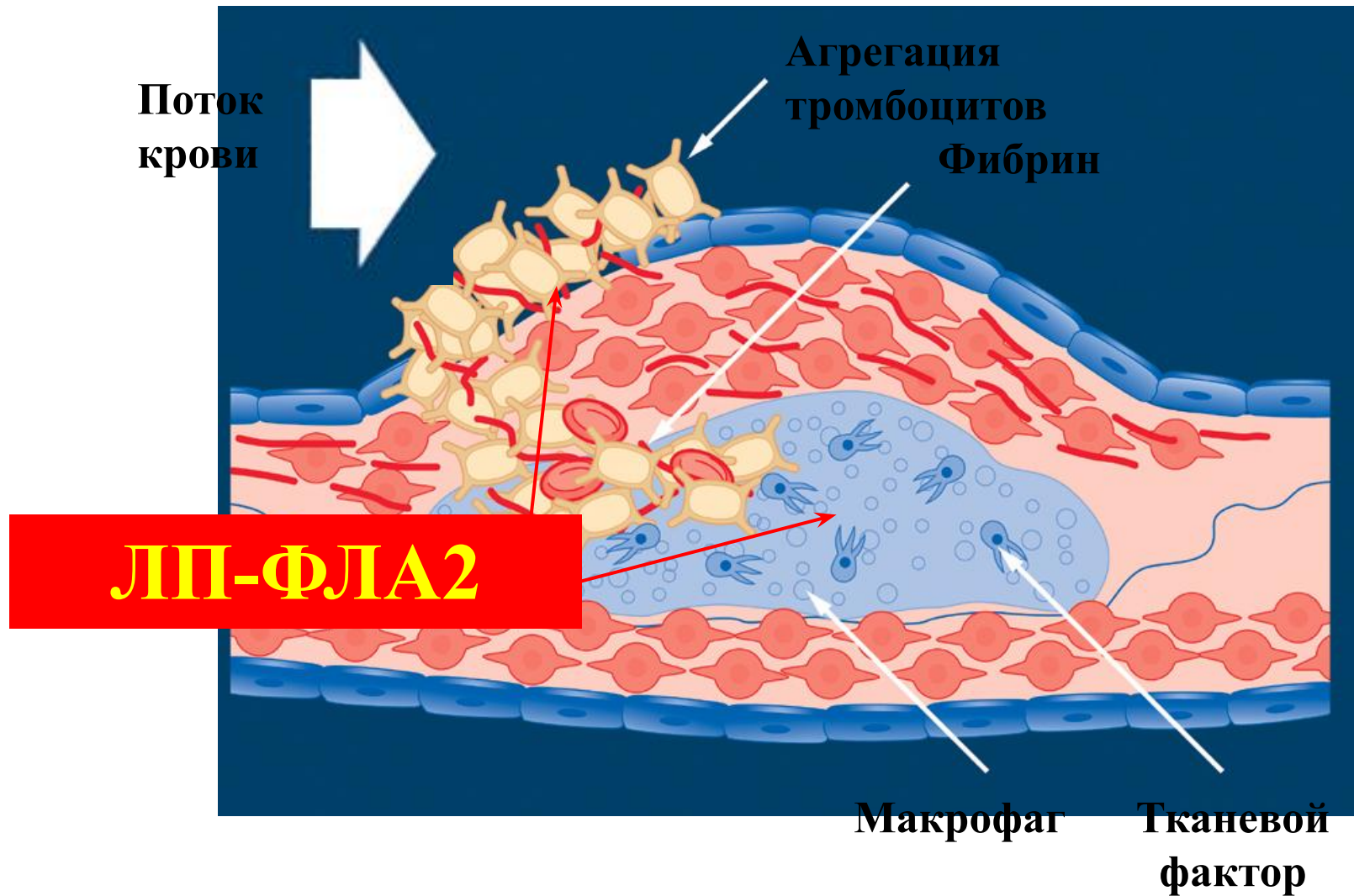


**Лipoppoteин-
ассоциированная
фосфолипаза A2**

Лп-ФЛА₂ (LP-PLA₂): в чём опасность?

- Фермент липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ фактор активации тромбоцитов связан с X-ЛПНП и ЛП(а). Эти комплексы проникают в интиму сосуда и здесь происходит окисление.
- Лизо-ФХ и окси-ЖК рекрутируют и активируют **моноциты в макрофаги**. В результате проявляется их действие в дестабилизации атеросклеротической бляшки в результате апоптоза макрофагов.
- В атероме ЛП-ФЛА₂ синтезируются **макрофагами de novo**. Вновь образованная ЛП- ФЛА₂ через повреждения атеромы диффундирует и циркулирует в кровеносных сосудах
- Повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА₂ специфично для васкулярного (сосудистого) воспаления, но не системного воспаления (в отличие от СРБ). Более интенсивно синтез ЛП-ФЛА₂ происходит и накапливается в бляшках **сонной артерии**, что приводит к высокой нестабильности бляшек и рисков не только **инфарктов**, но и **инсультов**.

Разрыв покрышки бляшки с формированием тромба



1. Falk E et al. *Circulation* 1995; 92: 657–71.

Инфаркт миокарда

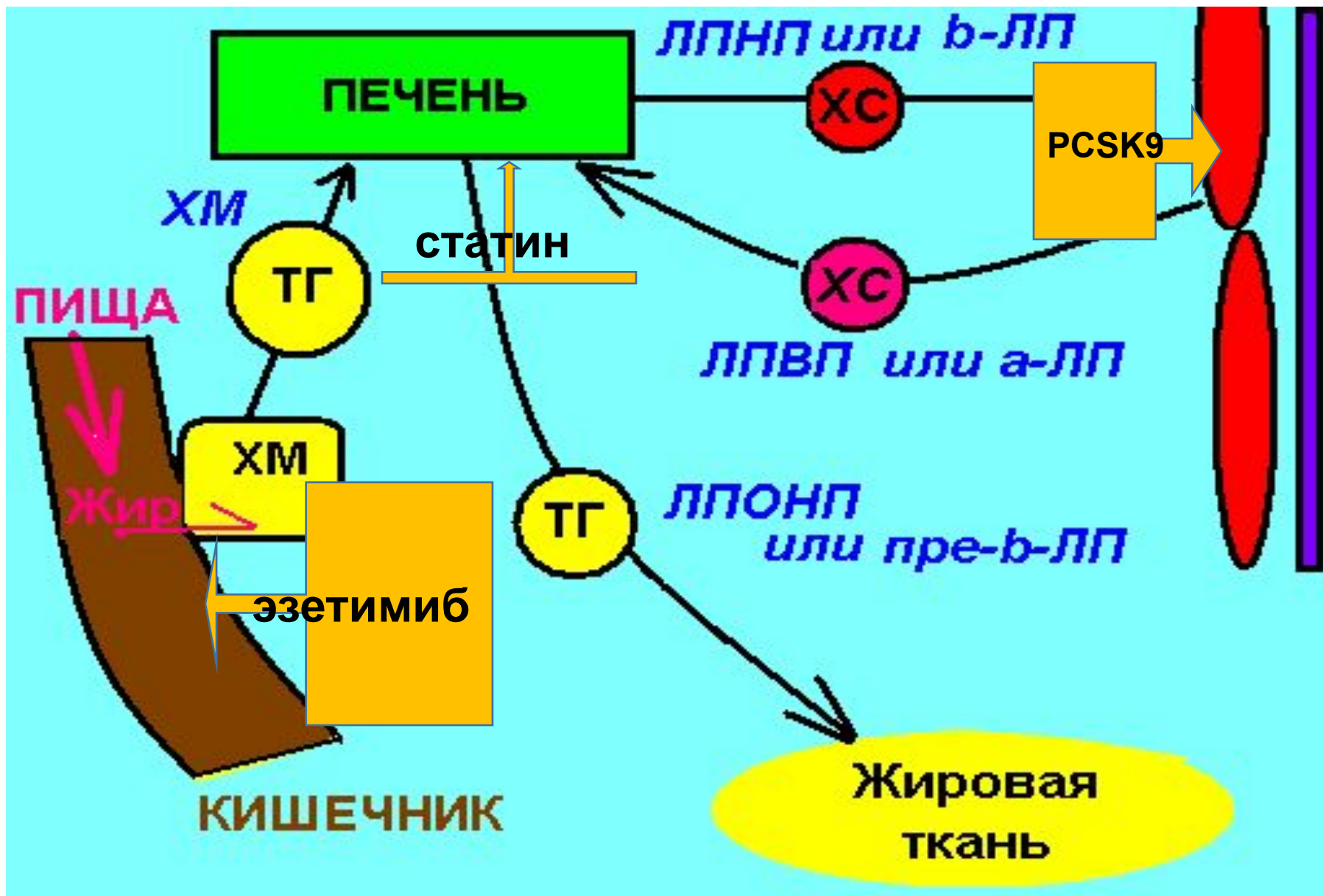
Лп-ФЛА₂ (LP-PLA₂): чем лечить?

- Испытывается новый класс препаратов - *дарапладиб*
- Активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 подавляется статинами как в плазме так и в бляшке
(Racberia S., et al, 2010)

Лп-ФЛА₂ (LR-PLA₂): чем лечить?

- Аторвостатин 20 мг назначался больным с низким уровнем ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л) в течение 8 месяцев. Лечение достоверно снизило липопротеин-ассоциированную фосфолипазу А₂

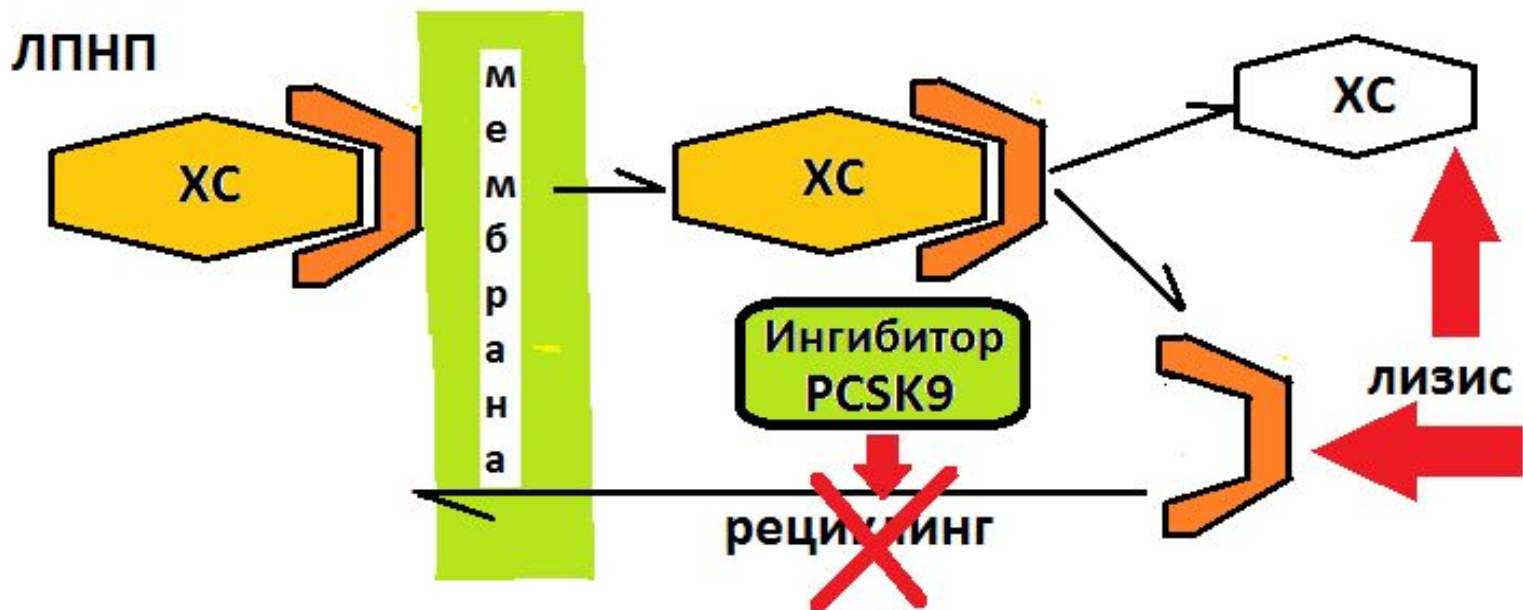
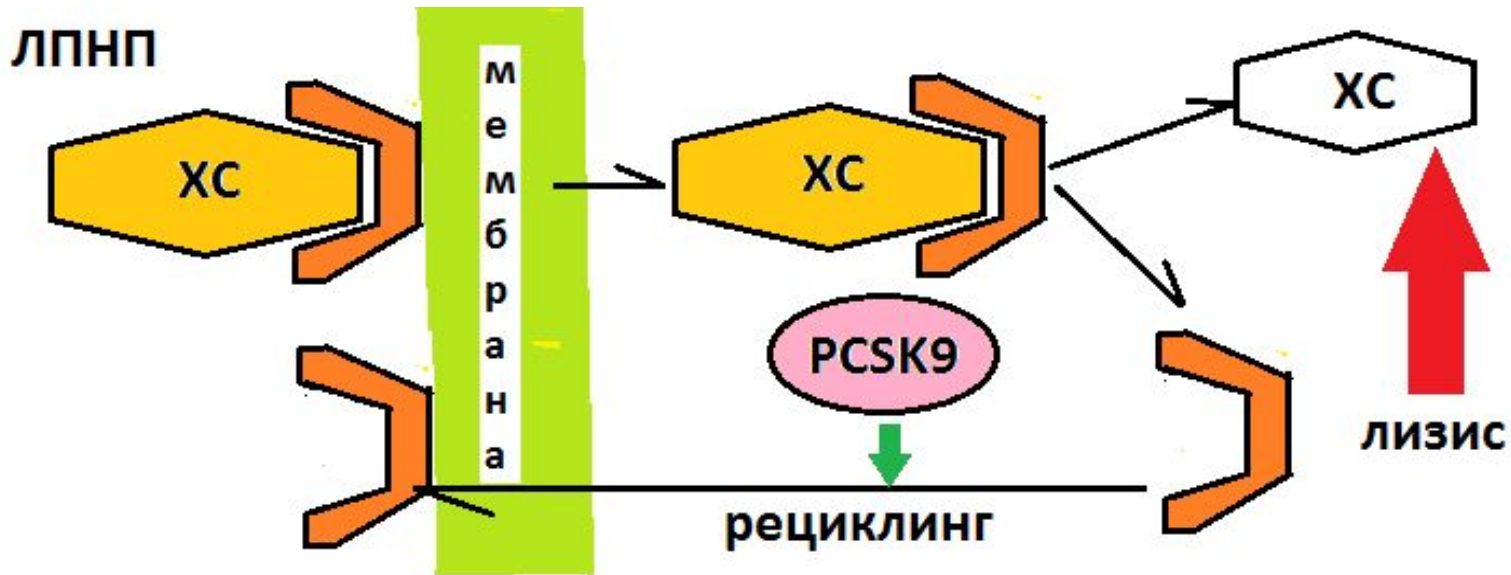
Лекарственная терапия



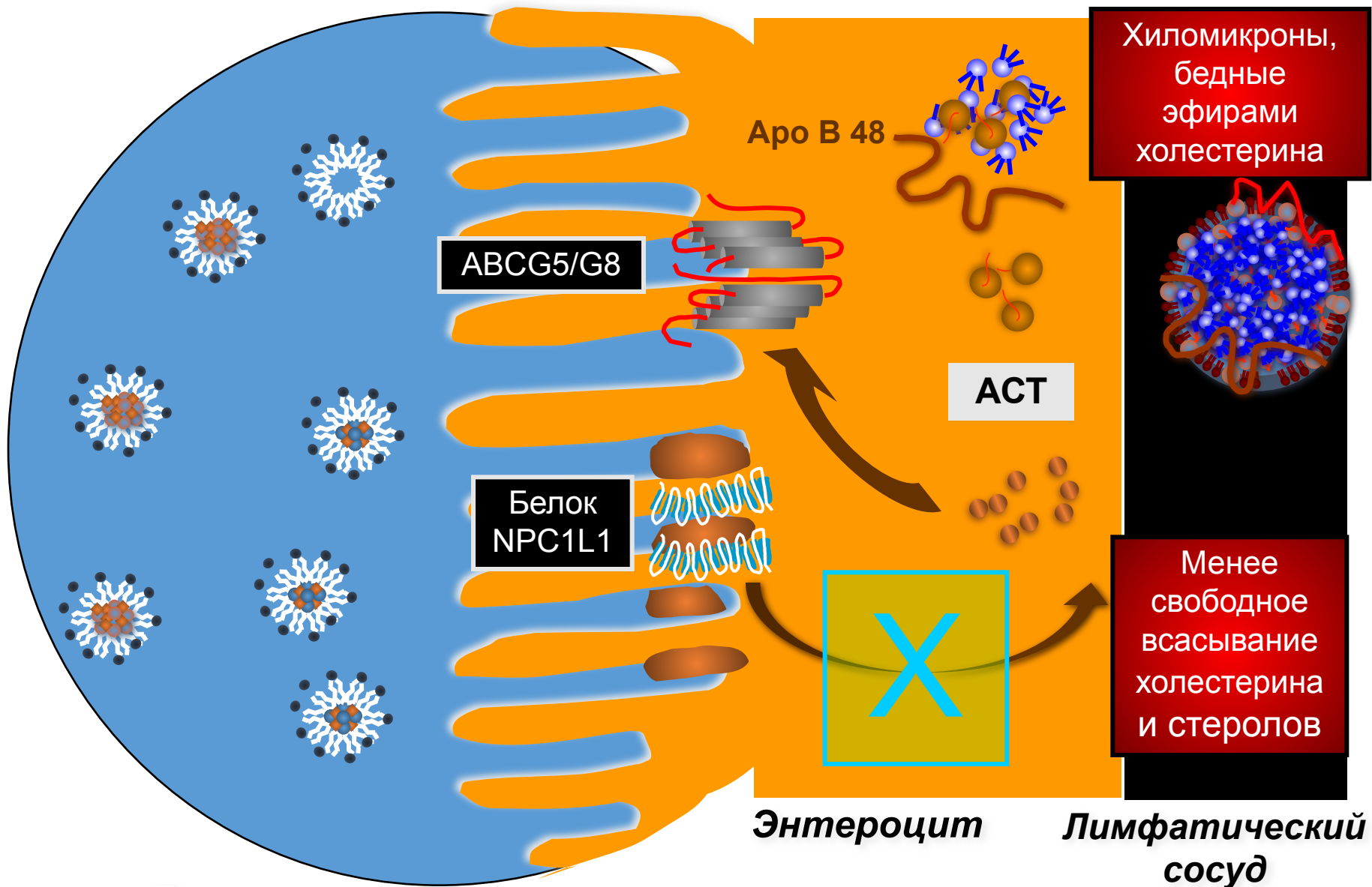
Ингибиторы PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

- PCSK9 экспрессируется преимущественно в печени, кишечнике и почках и играет важную роль в контроле уровней ХС-ЛПНП**
- Мутации PCSK9 вызывают одну из форм аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии. Мутации с приобретением функции приводят к увеличению уровня белка PCSK9, что клинически проявляется семейной гиперхолестеринемией.**
- Мутации с потерей функции PCSK9, сопровождающиеся низким уровнем ХС-**

PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9.



Эзетимиб обладает специфическим высоким сродством к структурным белкам щеточной каемки



ФИБРАТЫ

Фибраты

- Основные эффекты:

- Снижают ХС ЛНП на 5-20% (при нормальном уровне ТГ)
- Могут повышать ХС ЛНП (при высоком уровне ТГ).
- Снижают ТГ на 20–50%
- Повышают ХС ЛВП на 10–20%

- Побочные (нежелательные) эффекты:

диспепсия,
камни желчного пузыря, миопатия

- Противопоказания: тяжелое заболевание почек или печени

Механизмы действия фибратов.

- Индукция липолиза липопротеинов.
- Индукция захвата жирных к-т гепатоцитами.
- Снижение продукции эндогенных триглицеридов.
- Повышенный катаболизм маленьких плотных частиц ЛНП.
- Повышение продукции apo A-I и apo A-II.
- Активация транскрипции факторов, принадлежащих, к нуклеарным гормональным рецепторам (PPARs).

J-C-Fruchart et al. 1997.

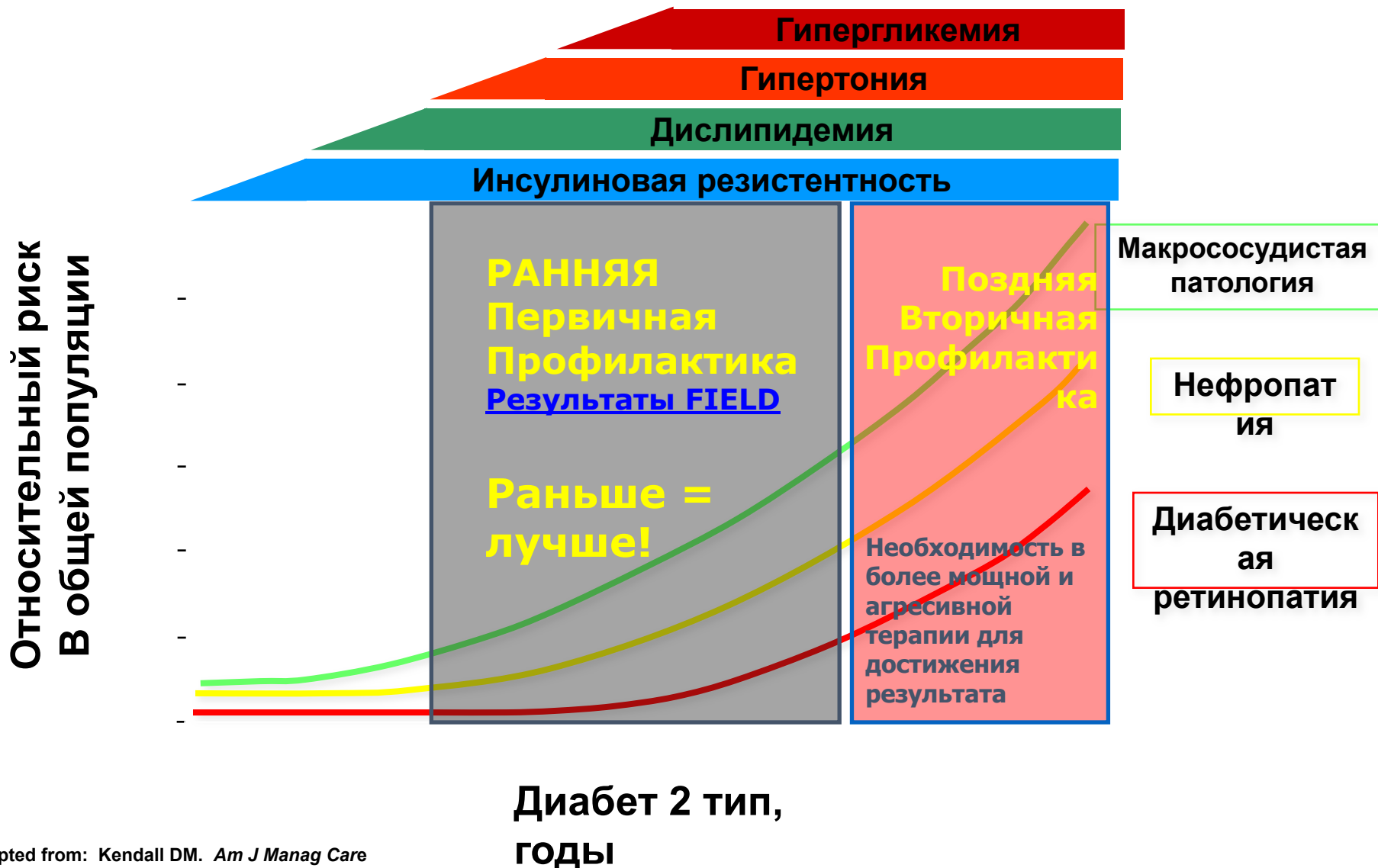
Фибраты

Международное название	Коммерческое название	Доза в таблетке (мг)	Суточная доза
Клофибрат	Атромид, мисклерон	Капсулы, 500 мг	0,5 – 1,0 г 2 раза в сутки
Гемфиброзил	Инногем, Иполипид	Капсулы, 300 мг	1200 мг 2 раза в день
Безафибрат	Безалип	Таблетки 200 мг	200 мг 3 раза в день
Фенофибрат	Липантил, Нофибал, Грофибрат, Трайкор	Капсулы 200 мг Капсулы 140 мг	200 мг 1 раз в день 140 мг 1 раз в день
Ципрофибрат	Липанор,	Таблетки 100 мг	100 мг 1-2 раза в день
Этофибрат	Липо-мерц	Капсулы-ретард 500 мг	500 мг 1 раз в день

Рекомендации ADA по лечению дислипидемии у больных с сахарным диабетом.

- Улучшение только гликемического контроля не снижает риск ИБС
- Наиболее частые нарушения при ИНСД- низкий ЛВП и высокий уровень Тг
- ХС-ЛВП наилучший предиктор сосудистых осложнений при сахарном диабете
- У больных с ИБС начало терапии для снижения ХС-ЛНП с 130 до 100 mg/dl (3,1→2,6 ммоль/л)
- Оптимальный уровень ХС-ЛВП > 1,1 ммоль/л, начало терапии: ЛВП < 40 mg/dl
- **Фибраты – приоритет при низком уровне ЛВП, вторая линия терапии при повышении уровня ХС-ЛНП.**

Когда оптимально начинать лечение пациентов с СД 2 типа фенофибратом, что бы получить максимальные клинические преимущества?



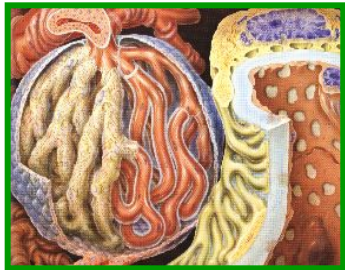
Диабет и микрососудистая патология

Ретинопатия



Диабетическая ретинопатия ведущая причина потеря зрения

Нефропатия



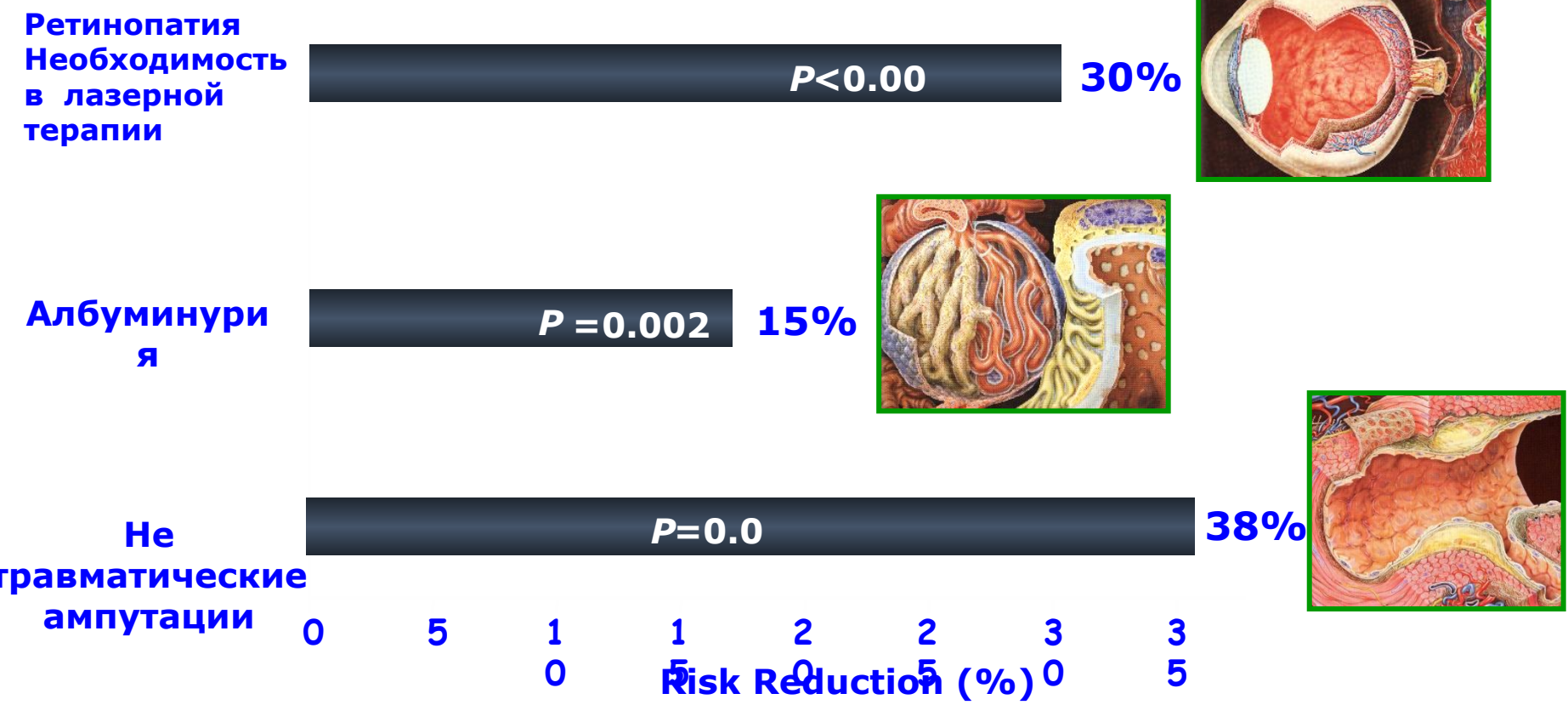
Диабетическая нефропатия ведущая причина почечной недостаточности

0 5 1 1 2 2 3 3
0 5 0 5 0 5 0 5
Risk Reduction (%)

Развитие альбуминурии и ретинопатии напрямую зависит от гликемического контроля (HbA1c)!

(UKPDS 33). *Lancet*.
1998;352:837-853

FIELD: достоверное воздействие фенофибрата на микрососудистую патологию



Эффект не зависел от гликемического контроля!!!

Осложнения фибратов

- Боли в животе,
- Обострение желчно-каменной болезни
- Миалгии и миопатии
- Алопеция (редко)
- Импотенция (редко).

ОМАКОР

Что интересно в ЖК?

- Число атомов С (18, 20, 22)
- Наличие двойных связей (полиненасыщенные ЖК)
- Место двойной связи (омега – 3 или омега – 6)

- **Все длинноцепочечные (>17 C) жирные кислоты** составляющие биологических мембран: сетчатка, ЦНС, мышцы в том числе миокард.

Омега-3 и Омега-6 ЖК (C20):

основополагающие компоненты **эйкозаноидов** из которых синтезируются регуляторы:

- Простагландины,
- Тромбоксаны,
- Лейкотриены.

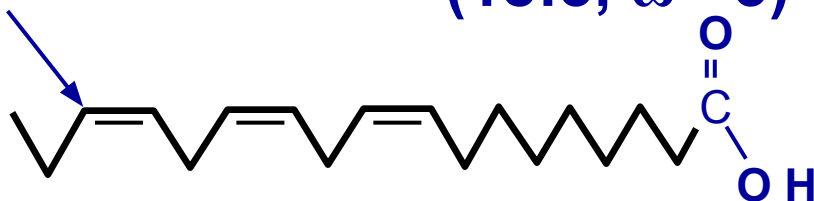
Модуляторы многих биологических процессов: тромбогенез, регуляция кровяного давления, иммунных процессов, воспаления.

Химический состав омега-3 ПНЖК

$\omega - 6$ ПНЖК

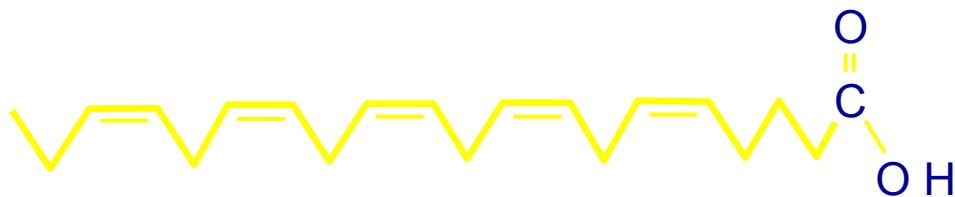


$\omega - 3$ ПНЖК



α -линоленовая кислота

(18:3, $\omega - 3$)



«Эйкозаноиды» -
регуляторы функций

Эйкозапентаеновая кислота
(20:5, $\omega - 3$)

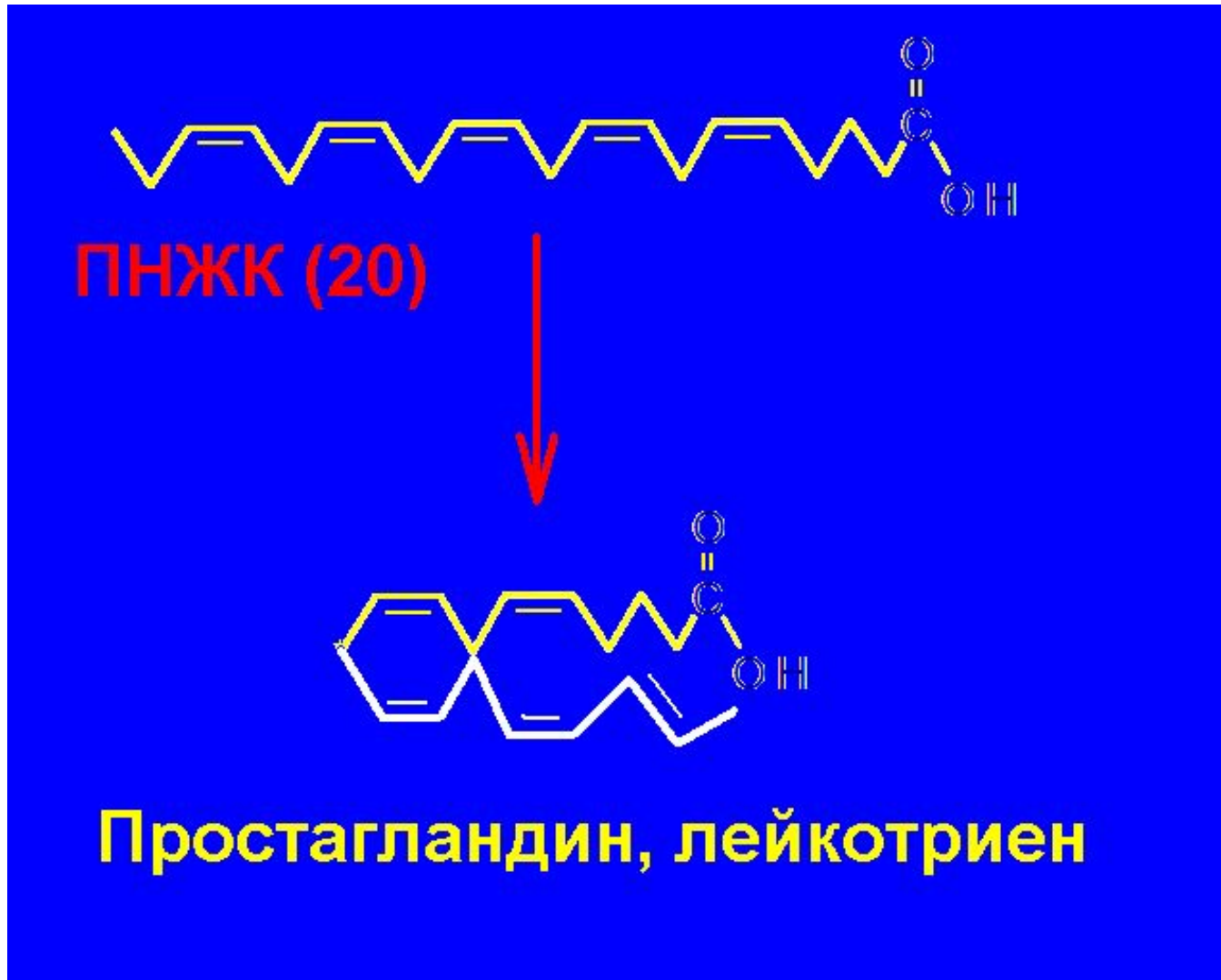
ЭПК



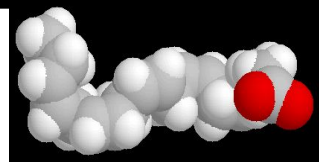
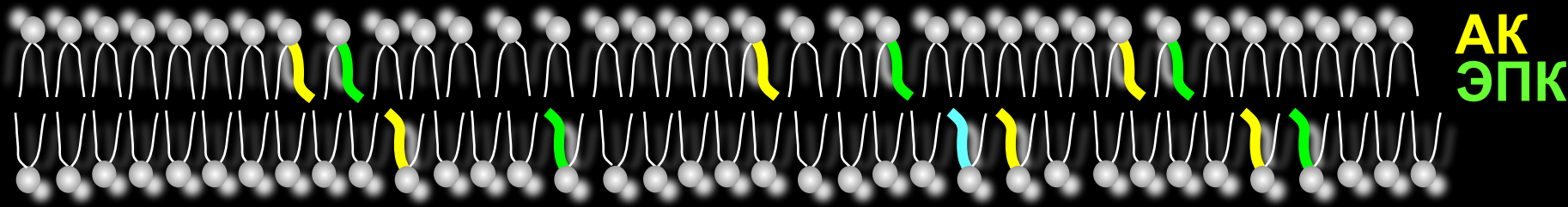
ДГК

Докозагексаеновая кислота
(22:6, $\omega - 3$)

ПНЖК и тканевые регуляторы



Механизм действия



Эйкозапентаеновая
кислота 20:5

← **омега-3**

TXA_3, PGI_3
Лейкотриены 5

Уменьшение воспаления
Менее тромбогенные
условия

«Эйкозаноиды»

←
→ **Арахидоновая кислота**
20:4
← **омега-6**
→
Циклооксигенез
Липооксигенез

TXA_2, PGI_2
Лейкотриены 4

Увеличение воспаления,
Более тромбогенные
условия

Коэффициент омега-3

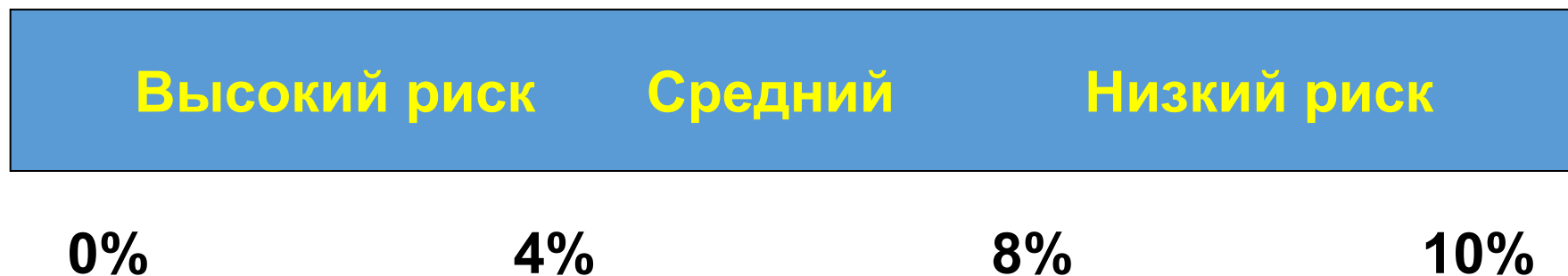
- Как определяется:

количество ЭПК+ДГЕ в мембране эритроцита, выраженное в процентах к другим жирным кислотам.

Пример: в эритроците 64 ЖК из них 3 ЭПК+ДГЕ. $3/64=4,6\%$

Коэффициент омега-3 = 4,6%

Риск смерти в зависимости от коэффициента омега-3 (2004)



Процент ЭПК + ДГК в эритроците

**При изменении коэффициента с 3,58 до 6,87
риск смерти снижался на 90%!!!**

Albert CM N Engl J Med 2002: 346: 1113-1118

Источники длинноцепочечных ПНЖК

Омега-3

- ***α-линоленовая кислота (18)***
рапс (сурепица) лен,
соя, ореховое масло
- ***ЭПК (20) / ДГК (22)***
скумбрия, сельдь,
лосось, тунец,
рыбий жир

Омега-6

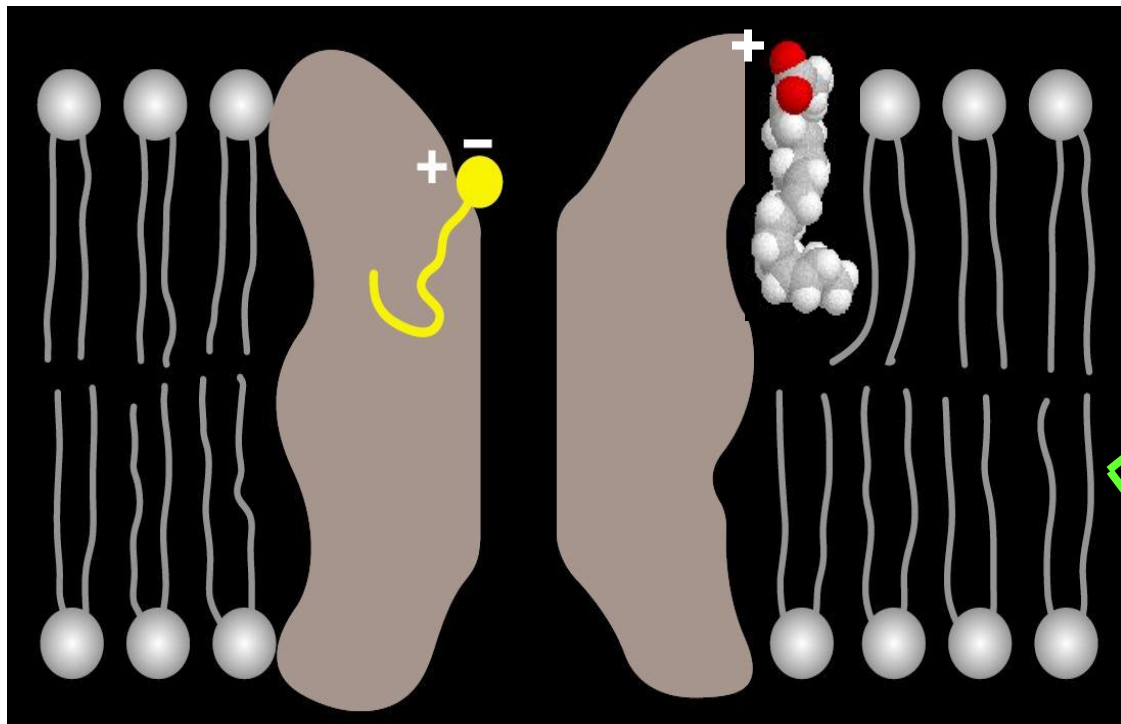
- ***линоленовая кислота (18)***
кукуруза,
оливки,
подсолнечник
- ***Арахидоновая кислота (20)***
мясо, яичный
желток

Механизм действия

Микроструктура
Na, K, Ca - каналов

свободные ЭПК, ДГК

метаболизм

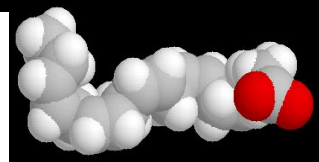
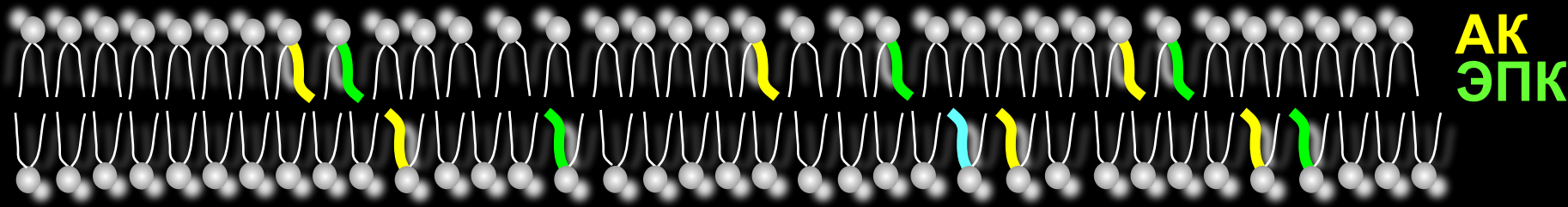


метаболизм

~ 10 %

ЭПК, ДГК поглощение

Механизм действия омега-3 ЖК



Эйкозапентаеновая кислота 20:5
n-3

Циклооксигенез
Липооксигенез

Архидоновая кислота 20:4
n-6

TXA_3, PGI_3
Лейкотриены 5

TXA_2, PGI_2
Лейкотриены 4 серии

Уменьшение воспаления
Менее тромбогенные условия

Увеличение воспаления,
Более тромбогенные условия

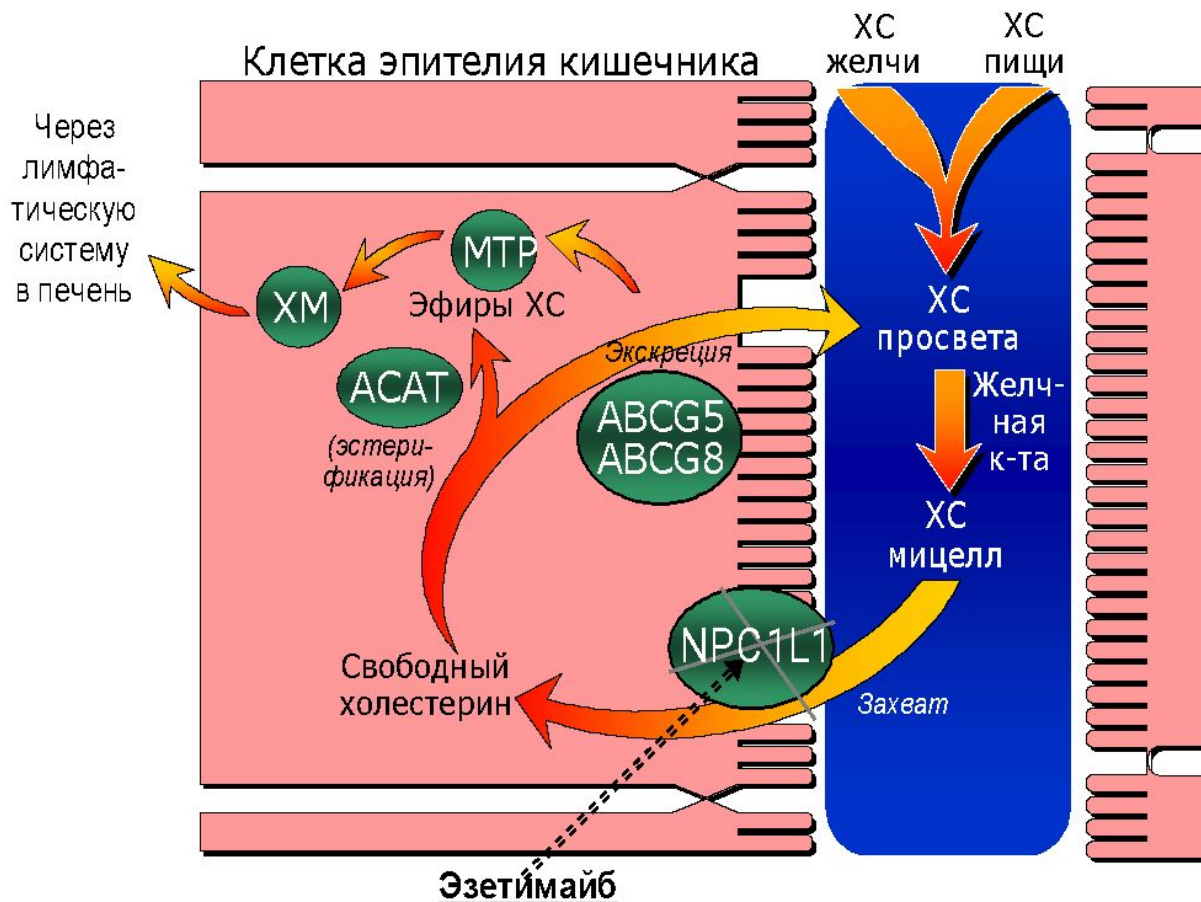
Омега-3 ЖК (омакор)

- Антитромбогенное
- Противовоспалительное
- Антиаритмическое
- Антиатеросклеротическое

Эйкозапентаеновая к-та + статины (JTLIS, 2005)

- 19000 человек (Япония)
- Лечение 4,6 года статины (правостатин 10 мг или симвастатин 5 мг) и статины + эйкозапентаеновая кислота (1,8 г в виде этилового эфира)
- Результат: снижение смертности при комбинированной терапии на 19% ($p=0,011$) по сравнению с монотерапией статинами.

ПРЕПАРАТЫ БЛОКИРУЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА



• **Лекарственное средство:**
эзетимиб
(Эзетрол)

• **Схемы назначения:**

- 10 мг 1 раз в сутки

- 10 мг эзетимиба + 10 мг статина
(равно 80 мг статина)

Выводы:

- Уровень холестерина ранний маркер рисков ССЗ
- Определение типа дислипотеидемии – путь к ранней диагностике нарушений липидного обмена и индивидуальному выбору лекарственной терапии
- Определение рисков фатальных осложнений и немедикаментозная коррекция – первый шаг лечения
- Выбор липидоснижающего препарата (статины, фибраты, никотиновая кислота, секвестранты ЖК, блокаторы рецепторов к холестерину, омега-3-ЖК) – второй шаг лечения

Спасибо за внимание!



Никотиновая кислота

- Основные эффекты:
 - ↓ ХС ЛНП 5-25%
 - ↓ ТГ 20-50%
 - ↑ ХС ЛВП 15-35%
- Побочные действия: чувство жара и покраснение кожных покровов, гипергликемия, гиперурикемия, диспепсия, гепатотоксичное действие
- Противопоказания: заболевания печени, язвенная болезнь желудка, подагра

Никотиновая кислота

• **Никотиновая кислота, 2-4 г в день**

• **Эндурацин, 0,5 г 3 раза в день**

- Показания – IIВ, IV тип дислиппротеидемии
- Сложности лечения – большие дозы никотиновой кислоты
- Осложнения – гиперемия, дистрофия печени, язва желудка

Осложнения никотиновой к-ты

- Боли в животе
- Кожные аллергические реакции
- Приливы
- Чувство жара
- Повышение печеночных ферментов
- Печеночная недостаточность (редко)
- Гипергликемия
- Гиперурикемия.

Секвестранты желчных кислот

- Основные эффекты:
 - Снижают ХС ЛНП на 15-30%
 - Повышают ХС ЛВП на 3–5%
 - Могут повышать ТГ
- Побочные действия:
 - Расстройства со стороны ЖКТ
 - Нарушение абсорбции других препаратов
- Противопоказания:
 - Дисбеталипопротеинемия
 - Повышение ТГ (особенно >400 мг/дл)

Секвестранты желчных кислот

<u>Препарат</u>	<u>Доза</u>
Холестирамин	4–16 г
Колестипол	5–20 г
Колесевелам	2.6–3.8 г

Секвестранты желчных кислот

Терапевтические эффекты:

- Снижают частоту основных коронарных событий
- Снижают смертность (риск смерти) от КБС