



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Клиника
пропедевтики
внутренних
болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме

К.м.н. Е.Л. БУЕВЕРОВА, д.м.н., проф. О.М. ДРАПКИНА, И.Р. ПОПОВА,
д.м.н., проф., академик РАМН В.Т. ИВАШКИН

В статье описаны возможности воздействия на атерогенную дислипидемию у больных с метаболическим синдромом. Метаболический синдром (МС) играет значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают лидирующие позиции среди причин смерти людей трудоспособного возраста. Среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше, риск развития ишемического инсульта в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Атерогенная дислипидемия представляет собой не только модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, но и одно из основных звеньев «порочного круга» МС. В этой связи главной «мишенью» в комплексе мер, направленных на максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных с МС, представляется дислипидемия. Известно, что только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией всех компонентов МС может гарантировать снижение сердечно-сосудистого риска. В настоящее время в арсенале врача-интерниста достаточно широкий спектр гиполипидемических средств. В статье рассматриваются немедикаментозные и медикаментозные подходы к лечению нарушений липидного обмена. Перспективным представляется применение комбинированной липидкорректирующей терапии. Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо. Одной из важнейших задач в лечении атерогенной дислипидемии в рамках МС служит достижение целевых уровней липидов путем изменения образа жизни и применения гиполипидемической терапии.

Еще в прошлом столетии известные клиницисты объединяли повышение артериального давления (АД), избыточную массу тела, повышение уровня глюкозы и нарушения липидного обмена в звенья одной цепи, предполагая, что в основе всех этих нарушений лежит единый процесс. Каждая его составляющая представляет собой, по сути, модифицируемый фактор риска развития атеросклероза, а наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – метаболический. Компоненты метаболического синдрома (МС) по своей клинической масштабности уже давно вышли за рамки понятия «синдром», однако до сих пор не найдена формулировка нозологии, способная объединить все его составляющие.

В последние годы МС стал предметом дискуссий среди врачей многих специальностей: кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, гинекологов и др. Повышенное внимание к данной проблеме обусловлено прежде всего нарастающей распространенностью МС. За последние 15 лет было проведено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространенности МС. Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется от 10% в Китае до 24% в США.



Эксперты ВОЗ назвали МС пандемией XXI века. По их прогнозам, в ближайшие 25 лет произойдет увеличение темпов роста МС на 50% [1, 2].

Одним из важных аргументов изучения МС служит его атерогенный потенциал. Согласно данным скандинавского исследования KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) продолжительностью 11 лет, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказался в 3–4 раза выше, а смертность от ИБС – в 3 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [3]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой [4]. Таким образом, актуальность проблемы обусловлена прежде всего тем, что МС играет значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают лидирующие позиции среди причин смерти людей трудоспособного возраста [5, 6, 7, 8]. Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо.

Нарушения липидного обмена служат важной причиной развития атеросклероза и его клинических осложнений. Тем не менее дислипидемия, представляя собой одно из основных звеньев «порочного круга» МС, является модифицируемым фактором риска. В этой связи именно атерогенная дислипидемия – это главная «мишень» в комплексе мер, направленных на максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных с МС. Целью проводимой терапии должно быть достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией всех компонентов МС, что может гарантировать снижение сердечно-сосудистого риска. Оптимальные значения липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза ВНОК

Таблица 1. Оптимальные значения липидных параметров плазмы для больных с документированным атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза, пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	< 4,5 желательно < 4,0	< 175 желательно < 155
ХС ЛПНП	< 2,0	< 80
ХС ЛПВП	> 1,0 (муж.) > 1,2 (жен.)	> 40 (муж.) > 45 (жен.)
ТГ	< 1,7	< 150

ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в таблице 1 [9]. Первым шагом в лечении нарушений липидного обмена должны быть немедикаментозные методы: диета, физическая нагрузка, отказ от курения и алкоголя. Изменение образа жизни благотворно влияет на липидный спектр: на каждый 1 кг уменьшения массы тела концентрация общего холестерина (ОХС) уменьшается на 0,05 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – на 0,015 ммоль/л, а уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышается на 0,009 ммоль/л [10]. Снижение веса на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развитие сахарного диабета 2 типа у больных с нарушением толерантности к глюкозе [11, 12, 13]. Основная цель диеты при дислипидемии – снижение уровня атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. В настоящее время существует огромное количество диетических рекомендаций. Многие пациенты под словом «диета» подразумевают голодание и стремятся как можно быстрее сбросить лишний вес данным способом. Основным аргументом противников снижения массы тела путем голодания служит рикошетный набор веса, наступающий после окончания голодания. Однако не стоит за-

бывать и о том, что последнее может усугублять течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с МС [14]. Основные принципы диетотерапии при наличии атерогенной дислипидемии у больных с МС включают:

- общий энергетический расклад принимаемой пищи с учетом рекомендаций, представленных ниже: белки – 15%, жиры – 30%, сложные углеводы – 55% общей калорийности;
- количество жира (включая растительные жиры), содержащегося во всех потребляемых в течение суток продуктов, < 30%, доля насыщенных жиров < 7%;
- поступление холестерина с пищей в сутки < 200 мг;
- разнообразные свежие продукты и овощи более 400 г/сут;
- мясные продукты с высоким содержанием жира целесообразно заменять бобовыми, рыбой, птицей;
- молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, сыр, йогурт) – ежедневно;
- углеводы 55% (преимущественное употребление сложных углеводов, содержащихся в овощах, фруктах, цельнозерновых);
- сахар < 10%;
- соль 2–5 г/день;
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 1–2% – содержатся в жирной морской рыбе (лосось, тунец, скумбрия) – не реже 2 раз в неделю;

кардиология и ангиология



- добавление в пищевой рацион растительных станолов (не менее 3 г в день), которые благодаря уменьшению абсорбции холестерина позволяют снизить уровень ОХС в плазме крови на 10%, а в сочетании с диетой – на 15% [15];
- клетчатка более 25 г/сут; прием дополнительных 14 г клетчатки ассоциируется с 10%-ным снижением общей калорийности и потерей веса на 1,9 кг за 4 месяца [16, 17, 18, 19, 20].

Следует помнить, что даже строгое соблюдение диеты, которое, безусловно, необходимо, позволяет снизить уровень ОХС не более чем на 10%.

Залогом успеха немедикаментозных мер служат регулярные дозированные физические нагрузки с периодичностью не менее 30–45 мин 4–5 раз в неделю. Увеличение физической активности является высокоэффективным методом лечения абдоминального ожирения (АО), нарушений липидного обмена, способствует значительному уменьшению инсулинорезистентности (ИР) [18, 21, 22, 23]. Основную часть физической активности должны составлять аэробные нагрузки (кардиотренировки: ходьба, плавание, велосипед, спортивные танцы, лыжи, занятия на тренажерах «бегающая дорожка» и др.), поскольку

особенностью главной мышцы организма – сердца – является постоянный полностью аэробный обмен. Положительный эффект аэробных физических нагрузок состоит в повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в нормализации АД и массы тела, улучшении углеводного обмена, увеличении ЛПВП и снижении ЛПНП и ТГ [24, 25].

В настоящее время вред курения. Курение в 3,5 раза повышает риск развития инсульта, приводит к прогрессированию атеросклероза. Доказано, что курение является независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, а также фактором риска внезапной смерти [26, 27]. Так, выкуривание одной сигареты вызывает повышение АД на 8–10 мм рт. ст. минимум на 15 минут. Кроме того, курение снижает эффективность антигипертензивной терапии. В зарубежной литературе имеются данные, подтверждающие отрицательное воздействие курения на липидный спектр, степень АО, степень ИР, что в целом демонстрирует более тяжелое течение болезни у курящих в сравнении с некурящими больными с МС [28, 29]. Установлен вред не только активного, но и пассивного курения, поэтому отказ или сокращение курения должны быть неотъемлемой мерой профилактики и лечения больных с МС.

Как известно, употребление алкоголя в безопасных для здоровья дозах (не более 30 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и 20 г для женщин) способствует уменьшению смертности от ССЗ преимущественно за счет повышения уровня ХС ЛПВП. Злоупотребление алкоголем у больных с МС, помимо общеизвестного вреда, способно оказать выраженное отрицательное действие: во-первых, усугубить течение НАЖБП; во-вторых, может спровоцировать миопатию или рабдомиолиз у пациентов, принимающих статины. Именно поэтому таким больным целесообразно рекомендовать отказ даже от умеренных доз алкоголя [16].

При недостаточной эффективности немедикаментозных мер, а также у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ необходимо начинать медикаментозную терапию. За последние 20 лет арсенал липидкорректирующих средств увеличился и в наши дни представлен следующими классами препаратов:

- ингибиторы гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- никотиновая кислота (ниацин);
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК).

Во всем мире «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии считается высокоэффективный класс препаратов, полностью подавляющий ГМГ-КоА-редуктазу, – *статины* [30]. Основным механизмом действия статинов является в умеренном снижении содержания ОХС в клетках печени за счет обратимого подавления ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к увеличению количества рецепторов для ЛПНП и повышению выведения их из кровотока. В зависимости от дозы и химической структуры статины снижают уровень ОХС на 22–48% и ХС ЛПНП на 27–60%. В зависимости от исходной концентрации ТГ снижаются на 10–30%, тогда как уровень ХС ЛПВП увеличивается на 6–12%. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В экспериментальных исследованиях было показано, что статины способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки за счет уменьшения объема липидного ядра, укрепления ее оболочки и улучшения локальной функции эндотелия. Существует мнение, что плеiotропные эффекты статинов наступают при снижении ХС ЛПНП на 25% [31, 32].

Во всем мире «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии считаются статины. Основным механизмом действия статинов является в умеренном снижении содержания ОХС в клетках печени за счет обратимого подавления ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к увеличению количества рецепторов для ЛПНП и повышению выведения их из кровотока.



Многочисленные клинические исследования (4S, CARE, PROSPER, LIPID, WOSCOPS, AF CAPS/TexCAPS, HPS, CARDS, AVERT, MIRACL, REVERSAL и др.) доказали высокую эффективность статинов при атерогенной дислипидемии в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения риска преждевременной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [9, 33].

Результаты эпохального исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) в значительной мере способствовали развитию препаратов статинов как класса. Это было первое длительное плацебоконтролируемое исследование с использованием симвастина 20–40 мг/сут, в котором участвовали 4444 человека с ИБС. В этой работе впервые изучалось влияние лечения симвастином на сердечно-сосудистую и общую смертность. Исследуемая популяция – больные ИБС после инфаркта миокарда в анамнезе, в возрасте 35–70 лет, с исходным уровнем ОХС 213–309 мг/дл. Снижение уровня ХС ЛПНП за 5 лет наблюдения составило 36%, что привело к снижению общей смертности на 30% ($p = 0,0003$). Возможность существенно снижать сердечно-сосудистую смертность (по результатам исследования, на 42%) развеяла сомнения в необходимости гиполипидемической терапии у больных ИБС с целью профилактики ее осложнений и ответило на многие вопросы о безопасности такого лечения [34].

Крупнейшее исследование последнего времени – HPS (Heart Protection Study), в котором участвовали 20 536 пациентов (50% больных принимали симвастин, 50% – плацебо). По основным результатам HPS, прием симвастина в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет позволил достоверно снизить сердечно-сосудистую смертность на 17%, частоту любого большого сердечно-сосудистого осложнения на 24% ($p < 0,0001$) и общую смертность на 13% ($p = 0,0003$). Среди сердечно-сосудистых причин смерти наи-

большая польза от лечения симвастином была получена при снижении комбинированной конечной точки (риск первого нефатального инфаркта и внезапной смерти) на 27% ($p < 0,0001$). Терапия симвастином оказала существенное влияние на частоту фатального и нефатального инсульта независимо от этиологии (-25%) и необходимость операций реваскуляризации (-24%). Впервые было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л связано со снижением общей смертности как в первичной, так и во вторичной профилактике ИБС и эта польза не зависит от пола, возраста, исходных значений липидов и степени снижения ХС ЛПНП. Впервые в проспективном исследовании была убедительно показана клиническая польза применения симвастина у больных с АГ, СД 2 типа и экстракоронарным атеросклерозом [35, 36].

На липидный профиль благоприятно влияют и *фибраты* – агонисты подкласса ядерных рецепторов – ППАР-альфа, внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление жирных кислот. Реализация этих механизмов активизирует печеночную липопротеидлипазу, ферменты, регулирующие гидролиз хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП). Фибраты снижают уровни ТГ на 30–50%, ХС ЛПНП на 10–15% и повышают концентрацию ХС ЛПВП на 10–20% [37]. Дериваты фиброевой кислоты достаточно хорошо изучены в контролируемых клинических исследованиях. В исследовании WHO Cooperative Trial on Primary Prevention 10 627 мужчин в возрасте 30–59 лет без признаков ИБС были рандомизированы на прием клофибрата 1,6 г в день или плацебо в течение 5 лет. Снижение уровня ОХС в плазме крови в группе больных, получавших клофибрат, составило 8%, что со-

На липидный профиль благоприятно влияют и фибраты – агонисты подкласса ядерных рецепторов – ППАР-альфа, внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление жирных кислот.

провождалось достоверным снижением количества нефатальных инфарктов на 25% ($p < 0,05$) [38].

В исследовании по первичной профилактике HNS (Helsinki Heart Study) был использован другой фибрат – гемфиброзил, – который был назначен в суточной дозе 1200 мг мужчинам в возрасте 40–55 лет с различными типами дислипидемий [39]. Количество инфарктов миокарда в группе гемфиброзила снизилось на 35% ($p < 0,02$); общая смертность в группах была одинаковой.

В исследовании по вторичной профилактике VA-HIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) проверяли гипотезу, что повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ приведут к снижению коронарных событий у мужчин с документированной ИБС и низким уровнем ХС ЛПВП [40]. В исследовании был включен 2531 пациент со средним уровнем ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л, который получал гемфиброзил 1200 мг в сутки или плацебо в течение 5 лет. Первичными конечными точками в VA-HIT были количество нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистая смертность. Уровень ТГ в ходе исследования был снижен на 31%, ОХС – на 4%, уровень ХС ЛПВП достоверно увеличился на 6%, концентрация ХС ЛПНП достоверно не изменилась. К концу исследования отмечено достоверное снижение количества сердечно-сосудистых смертей, не-



Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) – новый класс гиполипидемических средств. Основным местом действия препарата является ворсинчатый эпителий тонкой кишки: глюкуронид эзетимиба, локализуясь на поверхности энтероцита, блокирует специфический белок Ньюмана-Пика 1.

фатальных ИМ и инсультов (комбинированная конечная точка) на 24% ($p < 0,001$).

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes Study) по применению фенофибрата у больных СД 2 типа в течение 5 лет показали, что препарат уменьшает число микрососудистых осложнений. В частности, было зарегистрировано достоверное снижение необходимости лазерной терапии на 30%, нетравматических ампутаций нижних конечностей на 38% и снижение прогрессирования альбуминурии в группе лечения фенофибратом [41]. Согласно основным результатам исследования, при лечении фенофибратом не было достигнуто достоверного снижения нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 11%, $p = 0,16$). Однако с учетом активного назначения статинов в обеих группах в ходе исследования при вторичном анализе было установлено достоверное снижение общего количества кардиоваскулярных событий на 15% ($p = 0,01$).

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб) – новый класс гиполипидемических средств. Основным местом действия препарата является ворсинчатый эпителий тонкой кишки: глюкуронид эзетимиба, локализуясь на поверхности энтероцита, блокирует специфический белок Ньюмана-

Пика 1 (данный белок способствует транспорту холестерина из просвета кишки). Предварительные результаты исследований, проведенных в России и за рубежом, показывают, что при монотерапии эзетимиб в дозе 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛПНП на 17–19%, повышает содержание ХС ЛПВП на 1,5%. Однако основная сфера применения эзетимиба – комбинированная терапия с невысокими дозами различных статинов [42]. Исследование Двух Столиц, проведенное в нашей стране, показало, что добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к любому из статинов дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 20–30% по сравнению с монотерапией статинами [16, 43].

Недавно завершены исследования ENHANCE и SEAS, изучавшие комбинацию эзетимиба и симвастатина. В исследовании ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression) у 720 больных с семейной гиперхолестеринемией сравнивали два режима гиполипидемической терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг. К концу исследования достоверной разницы по толщине комплекса интима-медиа между исследуемыми группами получено не было. Однако отмечено достоверно большее снижение уровня ХС ЛПНП в группе больных, получавших комбинацию препаратов, в связи с чем в январе 2009 г. Food and Drug Administration (FDA, USA) опубликовало официальное заявление по анализу безопасности данного исследования. В настоящее время продолжается исследование IMPROVE-IT, изучающее комбинацию симвастатина и эзетимиба в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг и симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших

коронарных событий в течение 4 лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинация эзетимиба и симвастатина позволила добиться снижения уровня ХС ЛПНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) [9].

К настоящему времени имеются лишь единичные данные по эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с фибратами. Необходимы дальнейшие клинические исследования эзетимиба и вариантов его комбинации с другими препаратами, нормализующими липидный обмен.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) используются в качестве гиполипидемических средств уже более 30 лет. Ионообменные смолы – сложные полимерные соединения – связывают желчные кислоты, содержащие холестерин, в просвете тонкой кишки и усиливают их экскрецию с фекалиями. В результате развивается дефицит холестерина, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛПНП из плазмы крови. Представителями смол являются холестерамины, колестипол и колесвелама. Эти препараты показаны больным с гиперлипидемией IIa типа. В настоящее время проходит клиническое исследование CHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) с применением колесвелама в комбинированной терапии со статинами или эзетимибом [16]. Секвестранты желчных кислот в России в настоящее время не зарегистрированы.

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в высоких дозах (3–5 г/сут) она обладает гиполипидемическим действием. Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени и частично блокирует высвобождение жирных кислот из жировой ткани, создавая их дефицит в плазме. В длительном исследовании CDP (Coronary Drug Project) было показано, что только в группе больных, принимавших никотиновую кислоту, в от-



даленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже по сравнению с группой плацебо (исследование проходило в тот период, когда статины еще не вошли в клиническую практику). Никотиновая кислота увеличивает ЛПВП на 20–30%, снижает уровень ТГ на 40–50% и ЛПНП на 20–30% и считается эффективным препаратом для повышения уровня ЛПВП [44]. Рандомизированное исследование HATS (HDL – Atherosclerosis Treatment Study) показало эффективность комбинации терапии ниацином замедленного высвобождения 2–4 г с симвастатином 10–20 мг в сутки в течение 3 лет в снижении риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации. В настоящее время никотиновая кислота не нашла широкого применения в медицине ввиду многих противопоказаний и предостережений. Пациентам с МС, а также страдающим СД 2 типа назначение ниацина нежелательно. Следует отметить, что на сегодняшний день убедительных данных о применении комбинации статинов с никотиновой кислотой недостаточно для того, чтобы рекомендовать ее в клинической практике.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) в больших дозах (2–4 г/сут) применяют для лечения Ib–V фенотипов гиперлипидемии. В настоящее время в России зарегистрирован препарат Омакор, состоящий из высокоочищенных и высококонцентрированных омега-3-ПНЖК (около 90%). В 1997 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что Омакор в дозе 2–4 г/сут снижает уровень ТГ в крови на 45% ($p < 0,0001$). В 1999 г. результаты многоцентрового исследования GISSI – Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto miocardico – Prevenzione) показали положительное влияние высокоочищенных омега-3-ПНЖК на клинические исходы у больных, перенесших ИМ. Оказалось, что применение высокоочищенных

омега-3-ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией достоверно снижает концентрацию ТГ на 4,6%, общую смертность на 21% и риск внезапной смерти на 45% у постинфарктных пациентов по сравнению с группой контроля [45].

В 2008 г. завершилось рандомизированное плацебоконтролируемое исследование GISSI – HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza neH, Insufficienza Cardiaca – Heart Failure Study) у больных с сердечной недостаточностью, которые получали 1 г омега-3-ПНЖК ($n = 3494$) или плацебо ($n = 3481$) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет. По результатам этого исследования было отмечено достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимающих Омакор [9]. Необходимы дальнейшие исследования эффективности омега-3-ПНЖК, а пока пациентам следует рекомендовать употреблять 2–3 раза в неделю рыбу северных морей (скумбрия, тунец, лосось, палтус и т.д.).

Как видно, терапевтические возможности в борьбе с нарушениями липидного обмена у больных с МС достаточно широки. Конечно, самым назначаемым гиполипидемическим классом препаратов служат статины. Однако несмотря на большое количество крупных клинических исследований, доказавших высокую эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, сохраняется тенденция отсутствия адекватного лечения и профилактики ССЗ. Среди множества возможных причин недостаточно использования статинов основными служат следующие: переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии статинами, формальное отношение врачей и больных к профилактике и лечению нарушений липидного обмена, а также недооценка эффективности использования статинов как средств профилактики и лечения атеросклероза и других ССЗ.

В настоящее время внимание исследователей привлекает новое направление в лечении атероген-

ной дислипидемии у больных с НАЖБП при МС – использование комбинации статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). С одной стороны, назначение УДХК является патогенетически обоснованным при НАЖБП благодаря ее цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому механизмам действия [46, 47, 48]. Известно, что применение УДХК при НАЖБП в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени [49, 50]. После нормализации уровня АСТ, АЛТ на фоне приема УДХК больному можно назначать статины.

С другой стороны, гипохолестеринемический механизм действия УДХК можно использовать в лечении дислипидемии у данной категории больных. В литературе имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и УДХК выше, чем использование удвоенной дозы статинов. В испанском исследовании при комбинации терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ЛПНП ($p = 0,0034$). Аналогичный результат был получен в этом же исследовании в группе больных, принимавших аторвастатин в дозе

В настоящее время внимание исследователей привлекает новое направление в лечении атерогенной дислипидемии у больных с НАЖБП при метаболическом синдроме – использование комбинации статинов и урсодезоксихолевой кислоты.



20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией аторвастатином 40 мг/сут ($p = 0,0037$) [51].

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин) под руководством профессора О.М. Драпкиной была выполнена диссертационная работа, посвященная изучению нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом, а также оценке эффективности и безопасности липидкорректирующей терапии. 77 пациентов с МС, учитывая цели и задачи проводимого исследования, после лабораторно-инструментального обследования были рандомизированы в 3 группы лечения:

- 1-я – группа больных с дислипидемией, получавшая УДХК в дозе 1250 мг в сутки ($n = 22$);
- 2-я – группа больных с дислипидемией, получавшая симва-статин 40–60 мг в сутки ($n = 27$);
- 3-я – группа больных с дислипидемией и повышенным уровнем печеночных трансаминаз, получавшая симва-статин и УДХК ($n = 28$).

Результаты этой работы продемонстрировали возможность назначать статины у больных с повышенным уровнем сывороточных трансаминаз в рамках НАЖБП при МС после курса УДХК, а самое главное, высокую эффективность комбинированной терапии атерогенной дислипидемии статинами и УДХК у больных с выраженным абдоминальным ожирением. При проведении сравнительного анализа влияния симва-статина, УДХК и их комбинации на липидный обмен статистически значимые изменения были обнаружены для следующих показателей липидного спектра: 1) уровень ОХС: при лечении комбинацией препаратов уже через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных,

получавших симва-статин ($p < 0,05$); 2) уровень ТГ: при лечении комбинацией препаратов через 6 месяцев выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных, получавших УДХК ($p < 0,05$); 3) уровень ЛПНП: при лечении комбинацией препаратов через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных, получавших симва-статин ($p < 0,05$) [52]. Таким образом, комбинация статина и УДХК оправдана в лечении атерогенной дислипидемии у больных с МС.

тического лечения применяются препараты, улучшающие инсулиночувствительность тканей, – инсулиносенситайзеры. Одним из препаратов выбора фармакотерапии МС является метформин, относящийся к группе бигуанидов. Основное действие метформина направлено на преодоление ИР на всех уровнях: в печени, в скелетной мускулатуре, в жировой ткани [55, 56]. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность метформина, в том числе и в отношении дислипидемии: он улучшает по-

Добиться успеха в лечении метаболического синдрома возможно, только воздействуя на все его патогенетические звенья: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию. Но только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией других факторов может гарантировать значимое снижение сердечно-сосудистого риска.

Добиться значимого успеха в лечении МС возможно, только воздействуя на все его патогенетические звенья: АО, ИР, АГ. Интересно, что многие из препаратов, направленных на коррекцию основных компонентов МС, благотворно влияют и на липидный обмен. Так, эффективный для лечения ожирения ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – сибутрамин – продемонстрировал себя с положительной стороны во многих клинических исследованиях [53]. В 2004 г. на XIII Европейском конгрессе по ожирению (Прага, Чешская республика, 26 мая 2004 г.) были представлены данные о благоприятном влиянии препарата на липидный профиль [54]. Однако необходимо дальнейшее изучение влияния лекарственных средств для снижения массы тела на весь комплекс нарушений при МС.

Поскольку ключевую связующую роль между компонентами МС играет ИР, в качестве патогене-

казатели липидного спектра (снижает ЛПНП, ЛПОНП, повышает ЛПВП). Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАЖБП, улучшая клинико-лабораторные и гистологические показатели [57]. Своевременная диагностика МС и правильное ведение пациента с использованием немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на все звенья патогенеза, позволят продлить жизнь и значительно улучшить ее качество. Но только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией других факторов может гарантировать значимое снижение сердечно-сосудистого риска. Сегодня в арсенале врача имеется широкий спектр средств, улучшающих липидный обмен. Снижение высокого атерогенного потенциала МС позволит предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений. ☺